

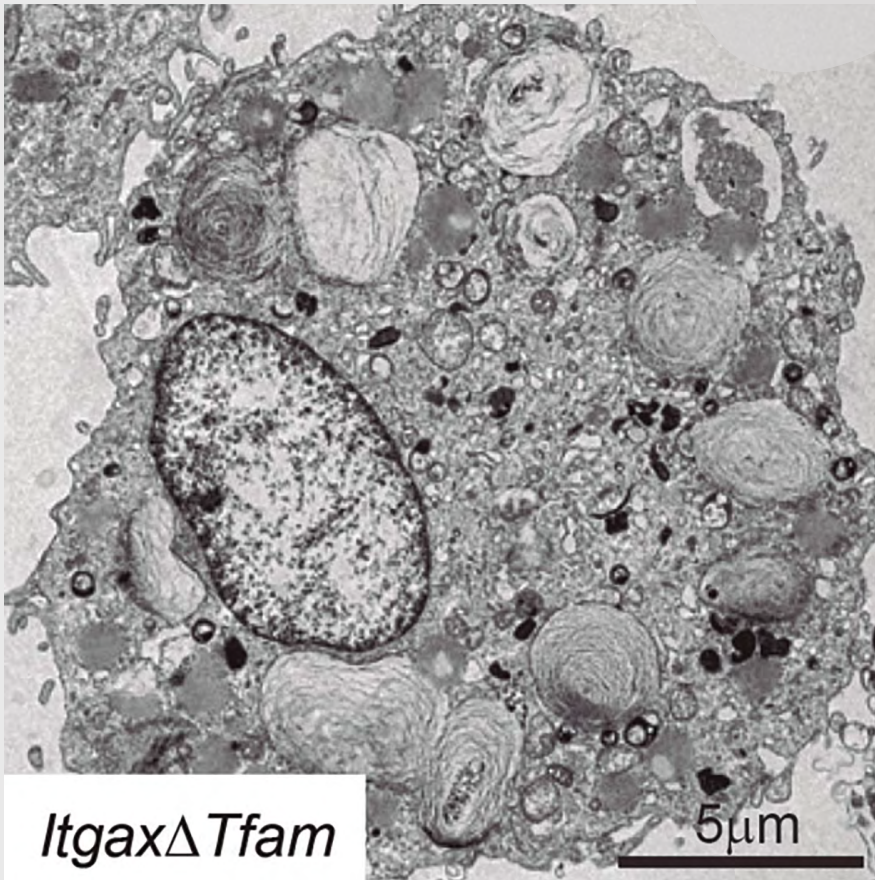
Inmunología

Publicación oficial de la Sociedad Española de Inmunología



SEI

Sociedad Española
de Inmunología

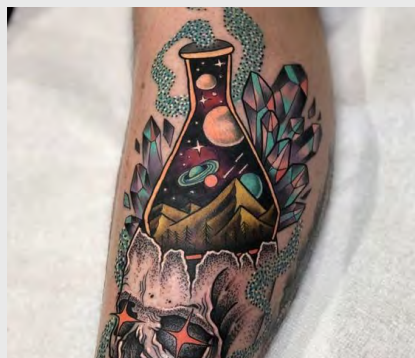


ItgaxΔTfam

Ana Fernández-Sesma.
Talento, perseverancia
y calidad humana

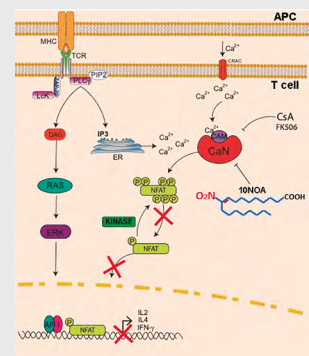


Sin inmunidad
no hay tatuajes



**Las mitocondrias
controlan la
función de los
macrófagos en
los tejidos**

Las propiedades
inmunomoduladoras
del ácido nitro-oleico





SEI
Sociedad
Española de
Inmunología

¿Por qué hacerse SOCIO de la SEI?



Estudiante Predoctoral

La SEI apoya a los **JÓVENES** inmunólogos con **BECAS** para **CONGRESOS** nacionales e internacionales que nos permiten conocer los últimos avances en el campo.

Para los que escogen la **Especialidad de Inmunología**, la SEI es la única asociación que defiende nuestros intereses y lucha para que se cree el **ÁREA DE CAPACITACIÓN ESPECÍFICA** y que nuestra especialidad tenga **FUTURO**.



Residente de Inmunología

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 General: Rafael Sirera

Coordinación Secciones: Rafael Sirera (Panorama)
Sara Calleja (Clínica)
Pedro Roda (Investigación)
Alfredo Corell (Divulgación)
Pascual Martínez (Docencia)

Comité editorial: Carmen Cámara
Javier Carbone
Manuel Muro
Silvia Sánchez-Ramón
Sandra Pascual
Carmen Martín
Fernando Fariñas
Jesús Sánchez
David Sancho
Jorge Laborda

Secretaría Técnica SEI: Calle Castelló, 128 7ª planta.
28006 Madrid (SPAIN)

● **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, 2020**
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.

Con el patrocinio de:



BD



inmunotek
alergia e inmunología

ÍNDICE DEL CONTENIDO



SEI
Sociedad Española de Inmunología



JORGE LABORDA: **Un entrenamiento muy necesario**

MANUEL HERNÁNDEZ, LUIS FERNÁNDEZ: **Grupos de interés de la Sociedad Española de Inmunología: Actualización del reglamento**

JORDI C. OCHANDO, ESTANISLAO NISTALL: **Ana Fernández-Sesma. Talento, perseverancia y calidad humana**

ANTONIO CELADA, DOLORES JARAQUEMADA: **Fallecimiento de Emil Raphael Unanue: muerte de un gigante de la inmunología**

CARMELA CELA: **El Grupo Joven de la SEI: modelando el futuro de la inmunología en Europa**

EVA MARTÍNEZ, LUIS FERNÁNDEZ, CARMEN MARTÍN, MARCOS LÓPEZ HOYOS: **Primer plan estratégico de la Sociedad Española de Inmunología**

Resumen ponencias II simposio multidisciplinar de enfermedades autoinmunes sistémicas

ÁNGEL BAGO: **Nitro-oleic acid regulates T cell activation through post-translational modification of calcineurin**

STEFANIE K. WCULEK: **Oxidative phosphorylation selectively orchestrates tissue macrophage homeostasis**

SARA MARÍA CALLEJA, JUAN GARCÍA, RONALD MAGDIEL COLINDRES: **DUPILUMAB**

Presentación de casos clínicos sobre toxicidades asociadas a la inmunoterapia en pacientes con cáncer. Segunda parte

PASCUAL MARTÍNEZ: **Inmunólogos**

FRANCISCO JOSÉ OSTOS, ABRAHAM SABORIDO: **La profilaxis preexposición (PrEP) como un método de prevención efectivo frente a la infección por el VIH-1**

DANIEL CHACÓN, JULIA FERNÁNDEZ, REBECA FERNÁNDEZ, IVÁN ESTÉVEZ, MARTA HERRERO, ARANZAZU CRUZ, JOSE R. REGUEIRO, ANA V. MARIN: **Mundo inmunológico: una ventana al conocimiento**

NARCISA MARTÍNEZ: **Monólogos de ciencia en la universidad complutense**

RAFAEL SIRERA: **Los tatuajes existen gracias a nuestro sistema inmunitario**

NARCISA MARTÍNEZ: **Los tatuajes agujerean nuestro sistema inmunitario: estos son sus riesgos para la salud**

●	PORTADA
●	2 Créditos
●	Índice
●	4 Nota de los editores
●	5 Carta del Presidente
●	6 TRIBUNA
●	7 PANORAMA
●	7 Inmunología desinflamada
●	10
●	13 Inmunólogas
●	15 In memoriam
●	18
●	20
●	23
●	33 INVESTIGACIÓN
●	33 Visión del autor
●	35
●	37 CLÍNICA
●	37 Monoclonales
●	40 Casos Clínicos
●	50 DOCENCIA
●	50
●	53 DIVULGACIÓN
●	53
●	54
●	56
●	57
●	60

Sumario

Saludos a toda la comunidad SEI. Ya tenéis disponible el cuarto número del año 2022, que marca el final de una era. Gracias a la magnífica respuesta de los socios y socias de la SEI a la llamada de la Junta Directiva para participar en la revista, el equipo editorial se va ampliar de 5 a 27 personas. El año 2023 no solo contará con la incorporación de estos nuevos compañeros y compañeras, sino con una ampliación de los contenidos que se tratan en cada una de nuestras secciones y una renovación del diseño de la revista. Ya os iremos informando.

En la carta del Presidente, López Hoyos le dedica su espacio al relevante papel que juega la SEI en las sociedades de inmunología internacionales y las oportunidades que estas nos brindan a nuestros socios, sobre todo en el ámbito de las becas y las publicaciones.

En la tribuna de la SEI, Oscar de la Calle nos introduce a dos iniciativas que se tratan con detalle en la sección de Panorama. Por un lado, la “normativa de grupos” y por otro lado, el plan estratégico de la SEI”.

En la sección de Panorama, además de informarnos de estas dos novedades de la gestión de la SEI, tenemos una nueva contribución de Jorge Laborda en su “Inmunología desinflamada”, donde nos presenta la inmunidad entrenada y, dicho sea de paso, fue el topic del pasado A-WISH. La mini-sección de Inmunólogas que coordina María Montoya nos presenta a Ana Fernández-Sesma, una de las investigadoras en las que vale la pena fijarse como ejemplo a seguir, no sólo por su contribución al conocimiento científico sino por su personalidad y su calidad humana. Estamos hablando de la primera mujer que alcanzó la posición de “Professor” (Catedrática) de microbiología en su departamento en la “Icahn School of Medicine” del Monte Sinai de Nueva York. Aparte de sus numerosos artículos científicos de gran impacto, busca el tiempo necesario para hacer de mentora para los post-doctorales, recibiendo premios por esta labor. Una persona que no renuncia a una buena conversación científica tanto con estudiantes como con premios Nobel, siendo didáctica en todos los ámbitos. Lamentablemente en este número os informamos del fallecimiento del Profesor Emil Raphael Unanue, un gigante de la inmunología. El grupo Joven de la SEI nos presenta el Primer Simposio de Jóvenes Inmunólogos Europeos organizado por la yEFIS (Young European Federation of Immunological Societies) y celebrado en Berlín. Y para terminar esta sección tenemos los resúmenes elaborados por nuestros becados del II Simposio Multidisciplinar de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas celebrado en Madrid.

En la sección de Investigación tenemos que despedir a Pedro Roda y que tan exitosamente ha coordinado la visión de autor durante estos años. Pedro, muchas gracias por el esfuerzo realizado y por acabar tu tarea presentándonos dos

contribuciones de grandísimo impacto, realizadas por equipos de inmunólogos españoles. Una del grupo de David Sancho que en su publicación en Immunity nos revela como la fosforilación oxidativa orquesta la actividad de los macrófagos tisulares. Y en la segunda los grupos de Serrador e Iñiguez en PNAS nos muestran el papel inmunorregulador de los ácidos grasos nitro-oleicos y su posible relevancia en el tratamiento de la alergia y la autoinmunidad.

En la sección de Clínica se estrena como editora Sara Calleja, a la cual le agradecemos de partida su compromiso con la SEI y a la que le deseamos una fructífera coordinación de la sección. Ella misma retoma la mini-sección de monoclonales y nos presenta Dupilumab, un anticuerpo contra cadena alfa del receptor de la IL4, que es común a los receptores de IL4 e IL13, indicado en los procesos fisiopatogénicos con especial implicación de la respuesta Th2. En otro artículo de la sección, los becados del Título de Experto en Inmunoterapia del Cáncer de la Universidad Francisco de Vitoria nos presenta nuevos casos clínicos de toxicidades asociadas al uso terapéuticos de anticuerpos contra los checkpoints. Habida cuenta de uso cada vez más extendido en el tratamiento de tumores, serán de gran importancia en la inmunología asistencial.

En el apartado Docencia de este número presentamos un artículo sobre la actividad de Immunomedia “Tus defensas salen de cañas”, pero en su versión alicantina. Una actividad docente que permitió implicar al alumnado para divulgar Inmunología, en lugares corrientes alejados de las aulas, con un lenguaje llano. Una actividad que ha fomentado el estudio, el trabajo en equipo y el reto de explicar cosas difíciles a la audiencia más difícil, el público general.

En el apartado de divulgación de este número presentamos una colección de artículos de muchísimo interés social. Por una parte, nos explican desde la Universidad de Sevilla la relevancia del tratamiento pre-exposición para el VIH (Prep). Además, el grupo de embajadores de la SEI nos relata las diferentes actividades de difusión de la Inmunología que están realizando, y que se incorporará a la revista como una contribución periódica de sus actividades. Y finalmente, re-publicamos 2 artículos escritos por miembros de nuestra sociedad, publicados originalmente en The Conversation y que abordan el papel de la inmunidad en la práctica tan habitual (y creciente) de los tatuajes en la piel.

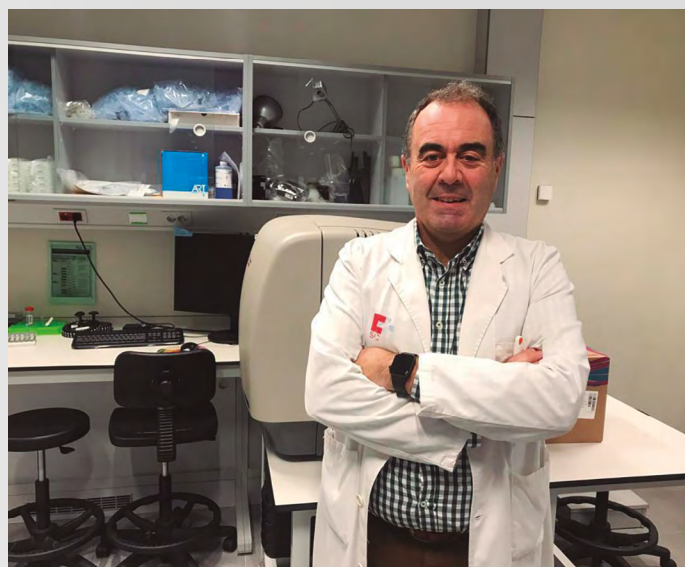
Esperamos estos contenidos os sean de interés y para el próximo número nos vemos con una revista renovada.

LOS EDITORES

Carta del Presidente

MARCOS LÓPEZ HOYOS

*Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
y Universidad Cantabria*



Lo primero que corresponde es felicitar a todos los socios el año 2023. Un año en el que debemos avanzar en muchos de los proyectos retomados una vez pasada la emergencia de la COVID-19, aunque el virus haya llegado para quedarse y debemos continuar investigando en respuesta inmunitaria frente a virus y desarrollo de vacunas.

Entre los muchos aspectos en que estamos involucrados quisiera insistir en este número en la visión internacional de la Inmunología española y la SEI. Como Sociedad pertenecemos a la federación europea de sociedades inmunológicas (www.efis.org). El pasado noviembre tuve la oportunidad de asistir a unas jornadas de trabajo con otros presidentes y me percaté de que en este mundo tan global y donde las relaciones internacionales son tan importantes, la SEI, que es una de las sociedades más numerosa, está infrarrepresentada en las distintas iniciativas amparadas por EFIS.

En primer lugar, están los grupos de trabajo (diversidad, educacional, vacunas y jóvenes) donde contamos con un representante de nuestra sociedad, pero se precisa no sólo estar sino liderar alguno de estos grupos para ganar peso específico. Por supuesto, también está el congreso europeo que nos junta a todas las sociedades cada 3 años y que tendrá su próxima edición en 2024 en Dublín y en 2027 en Florencia (la SEI presentó candidatura para ambas ediciones, pero no tuvo éxito). Formamos parte de los distintos comités del congreso, pero debemos ir un paso más adelante y buscar acciones conjuntas con nuestros colegas europeos para tener un mayor protagonismo como ponentes en las sesiones plenarias y distintas mesas. Esto pasa quizás por el envío de un mayor número de comunicaciones aún. En esta línea desde el congreso

de León hemos iniciado contactos con la Sociedad Portuguesa y con la Francesa y ya estamos realizando *joint sessions* en nuestros congresos, como podréis comprobar en Bilbao. Junto a estas dos oportunidades de internacionalización en el contexto de EFIS, no debemos olvidar más acciones que pasan desapercibidas y donde podemos tener oportunidades de formación y/o financiación. Son las becas Acteria (<https://www.acteriaprizes.net>) que premian cada año a la mejor tesis en Inmunología y a la mejor en Alergología de cada país. Igualmente están los premios Ita Askonas que reconocen a una inmunóloga joven que haya establecido su un laboratorio independiente. Hay además ayudas para cursos y para estancias cortas que pasan desapercibidas, aunque las anunciemos en nuestra web. Por último, quisiera insistir en las dos revistas de EFIS, *European Journal of Immunology* e *Immunology Letters*, las cuales tenemos en muchas ocasiones fuera de nuestro punto de mira y son muy buenas opciones de publicación. Y no sólo eso, sino que también es una oportunidad para formar parte de los consejos editoriales y dar relevancia a la Inmunología desde la SEI.

Si investigáis en la www.efis.org, encontraréis otras muchas oportunidades que dejamos escapar. Para EFIS es más fácil centrarse en Centroeuropa e incluso Europa del Este por cercanía geográfica. Ganemos protagonismo desde el Suroeste de Europa en este foro internacional con muchas posibilidades de interacción y generación de sinergias. En este sentido, hemos lanzado desde la SEI dos iniciativas propias: los Immunology Club (cada último jueves de mes en formato online) y el simposio A-WISH. En ambos entornos tenemos una oportunidad para atraer inmunólogos trabajando fuera de España y para interactuar con primeras figuras internacionales.

Un abrazo

MARCOS LÓPEZ HOYOS
Presidente SEI



OSCAR DE LA CALLE-MARTÍN. Hospital de Sant Pau

Tenemos un nuevo año lleno de retos delante nuestro. El Congreso vuelve a sus fechas habituales, a finales de la primavera, este año en mayo y en Bilbao, ciudad en la que ya celebró nuestra reunión anual hace 35 años. Tanto la ciudad de Bilbao como nuestra Sociedad han cambiado enormemente y ampliado sus horizontes, pero ambas conservando su esencia.

Revista y Editores. Con el impulso del Director de Inmunología, el Prof. Rafael Sirera, y el acuerdo de la JD, se ha decidido reforzar el papel de esta, nuestra Revista, la revista más importante de nuestra especialidad en lengua castellana, que es la segunda más hablada del mundo. Para ello se ha solicitado la participación activa de todos los socios, y de manera más directa a un nuevo panel de Editores, a los que desde aquí damos la bienvenida y agradecemos su colaboración. La revista seguirá estructurada en las Secciones ya bien conocidas por todos; Panorama, Tribuna, Docencia, Investigación, Divulgación e Inmunología Clínica y Asistencial. Aprovechamos la ocasión para animaros a participar con cuantos trabajos de interés para nuestra Comunidad estéis desarrollando en vuestros centros o de grupos de los que tengáis noticia, y en absoluto restringido al ámbito puramente español. Los datos que se generan de manera continua en las diferentes Tesis, TFM's, posters y comunicaciones en congresos nacionales o internacionales, están llenos de información valiosa e interesante que no merece quedar olvidada y sin publicar.

Grupos de la SEI. Una buena noticia es la reciente y la próxima creación de nuevos grupos, tanto a lo largo de 2022 (GCIT, SHINE), como en 2023 (GyDSEI), y la renovación o incluso refundación de algunos de larga trayectoria (GIQ, GISEI). Para homogeneizar y conseguir un modo

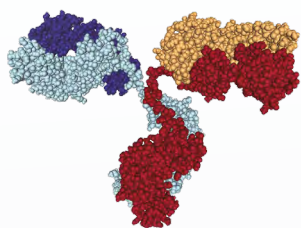
similar de organización interna se han lanzado desde la JD la iniciativa de un reglamento para cada uno de ellos, con sus lógicas peculiaridades, pero con corpus común. Todos los grupos tendrán un espacio específico en la WEB de la SEI, y sus reglamentos respectivos, grupo coordinador y documentos específicos estarán disponibles en dicho espacio, que estará protegido por el acceso limitado a los socios. Os invitamos a participar activamente en todos estos grupos, y recordad que no hay limitación alguna a la hora de participar en uno, o varios de los grupos, salvo vuestra propia capacidad e intereses.

Y por último, pero no menos importante, se publicará en la WEB el resultado de una acción colaborativa entre los socios y la JD, en especial de la Dra. Carmen Martín, el Plan Estratégico de la SEI. Este Plan sencillamente plasma y pone negro sobre blanco las actividades que se llevan a cabo desde toda la SEI, tanto desde los Grupos de trabajo como desde la JD, pero sobre todo, por parte de todos vosotros, los Socios, que sois el cuerpo y alma de la Inmunología en nuestro país. El Plan Estratégico ha de ser un guion vivo no unas tablas de la ley, y se tiene que actualizar continuamente a medida que vayamos consiguiendo algunos de nuestros propósitos o que nos planteemos nuevos retos como Sociedad y como Área de Conocimiento. Por esto mismo os emplazamos a leerlo y ha añadir todas las modificaciones que os parezcan convenientes.

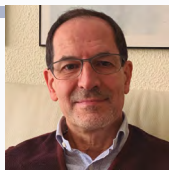
Solo me queda despedirme y desearos un provechoso 2023. Hasta Bilbao.

OSCAR DE LA CALLE-MARTÍN

Secretario SEI



Un entrenamiento muy necesario



JORGE LABORDA

Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Castilla-la Mancha

Una de las alegrías de haber intentado enseñar Inmunología por más de dos décadas a alumnos de Medicina, Farmacia y Biotecnología ha sido contemplar, aunque desde la lejanía, cómo esta disciplina crecía, evolucionaba y maduraba, al mismo tiempo que se desarrollaban interesantísimas estrategias terapéuticas basadas en su creciente conocimiento, entre las que podemos mencionar las vacunas de ARN y la inmunoterapia antitumoral T-CAR o NK-CAR. Sin ir más lejos, cuando empecé a enseñar Inmunología, el último año del siglo XX, las células TH17 no se habían descubierto todavía; el inflammasoma tampoco se conocía, y la inmunidad innata era un mecanismo de defensa sin capacidad de memoria. Las investigaciones realizadas estas últimas décadas han revelado que esta última idea es falsa, y de este asunto, de la capacidad memorística de las células de la inmunidad innata, es de lo que deseo hablarles hoy.

Para comenzar, me gustaría intentar desmitificar qué es eso de la memoria inmunitaria. Cuando hablo de ella por primera vez a los estudiantes, compruebo, al contemplar sus asombrados rostros —asombro que atraviesa incluso las mascarillas en tiempos de pandemia— que no comprenden cómo una célula pueda acordarse de nada, si las células carecen de cerebro. Les explico que no se trata de memoria espacial, o fotográfica, sino solo de la capacidad para volver a realizar una función más rápida y eficazmente que la primera vez. Las células pueden hacer eso fácilmente con solo cambiar la expresión de algunos genes, manteniendo activos, o listos para ser activados con rapidez, a los genes necesarios para realizar la función defensiva que sea. Son esos genes los que producen las proteínas, las herra-

mientas moleculares, que posibilitan el desempeño de esa función, por lo que tenerlos activados o listos se traduce en que la célula «se acuerda» de lo que hizo para defender al organismo la primera vez que tuvo que hacerlo, cuando activó a los mismos genes (o casi). ¿Y por qué las células inmunitarias no tienen listos a sus genes defensivos en todo momento, algunos pueden preguntarse? Pues porque eso costaría mucha energía y, además, resulta peligroso circular en modo «peleón fácil» por el organismo si no hay una razón para ello. Y la razón es haberse encontrado con un enemigo concreto al que ha sido necesario erradicar para mantenerse con vida. Ese primer encuentro hostil indica que el enemigo merodea los alrededores y es probable volver a encontrarse con él o con sus descendientes, por lo que estar mejor preparado que la primera vez para enfrentarse a él es, sin duda, una «buena idea» para sobrevivir a su ataque.

Inmunidad entrenada

Una vez aclarado que la memoria inmunitaria no es sino un tipo particular de diferenciación celular —es decir, un proceso en el que las células se convierten en diferentes a sus antecesoras mediante cambios en el funcionamiento de los genes—, se hace más fácil aceptar que cualquier tipo de célula inmunitaria, no solo los linfocitos B o los T, como se creía inicialmente, sino también células de la inmunidad innata, como los macrófagos, por ejemplo, puedan desarrollar memoria. Para ello, bastaría con que la expresión de sus genes, o la facilidad con que esos genes puedan ser activados, cambie tras un primer encuentro con un enemigo.

Evidentemente, no es posible mantener la memoria una vez muerta la célula. La muerte de muchos linfocitos y leucocitos sobreviene por apoptosis una vez han terminado con la infección. Las células activadas para la defensa no son ya necesarias y son amablemente invitadas a quitarse de en medio suicidándose, lo que suelen hacer con admirable obediencia y abnegación molecular. Por esta razón, una de las diferencias necesarias entre las células memoria y las células activadas, las llamadas células efectoras, es la expresión aumentada de genes que les alargan la vida. Estos suelen ser genes antiapoptóticos, que se resisten a dejar que las células se suiciden con demasiada alegría. Por supuesto, además de estos genes, otros genes, como los responsables de la producción de citocinas o de quimiocinas, están también modificados.

La memoria de las células de la inmunidad innata se ha dado en llamar inmunidad entrenada. La inmunidad entrenada se puso de manifiesto por primera vez en 2012, en un trabajo que reveló los efectos protectores de la vacuna de la tuberculosis frente a otros micror-

ganismos diferentes de la micobacteria que la causa (1). Estos efectos protectores se observaron en ratones carentes de linfocitos T y B, y que, por tanto, no pueden desarrollar memoria de la inmunidad adaptativa. No obstante, la vacunación con el bacilo de Calmette-Guerin (BCG), el utilizado en la vacuna de la tuberculosis, confirió protección a esos ratones inmunodeficientes frente a infecciones por el hongo *Candida albicans*. Esa superior protección no podía ser debida en este caso sino a un «entrenamiento» de las células de la inmunidad innata, entrenamiento que se produce durante la lucha contra el bacilo.

Desde ese primer trabajo, la evidencia acumulada sobre el nuevo fenómeno de la inmunidad entrenada no ha hecho sino crecer. Esta evidencia confirma, además, que, en efecto, la vacuna de la tuberculosis administrada por vía parenteral conduce a la generación de macrófagos entrenados que van a localizarse en la mucosa pulmonar (2), donde más eficaz resultará su actividad defensiva. Estos resultados conllevan importantes implicaciones para el desarrollo de nuevas vacunas eficaces.

El sistema inmunitario necesita cierta actividad cotidiana para mantenerse en estado entrenado y ser eficaz

Recuerdos epigenéticos

¿Cómo adquieren memoria las células de la inmunidad innata? Como ya he sugerido antes, la memoria no es sino un estado diferente en el que las células son capaces de reaccionar más eficazmente frente a un estímulo, o en este caso incluso frente a una clase de estímulos. Puesto que la reacción frente al estímulo depende del funcionamiento de los genes, el estado de memoria depende de que los genes responsables de la activación y funciones efectoras se activen con mayor facilidad frente a un estímulo relevante. Este estado de facilidad incrementada para la activación, en el caso de la memoria de la inmunidad innata, se consigue mediante modificaciones epigenéticas (3).

Las modificaciones epigenéticas son, en realidad, modificaciones moleculares que alteran las propiedades químicas de la molécula de ADN —sin alterar la información genética que contiene— o de las histonas del nucleosoma que se unen con él, lo que modifica su capacidad de interaccionar con factores de transcripción, entre otras proteínas, y facilita la transcripción génica. En el caso de la memoria de la

inmunidad innata, son en general las histonas las que resultan químicamente modificadas. Como no resulta sorprendente, esas modificaciones químicas suceden en los lugares donde se encuentran, entre otros, los genes relacionados con la respuesta inflamatoria, por ejemplo, los necesarios para la producción de algunas citocinas, como IL-6 y TNF- α .

La modificación epigenética en las histonas de los genes pertinentes se produce cuando la célula adquiere por primera vez un estado de activación, al reconocer alguna molécula propia de los microorganismos mediante sus receptores de reconocimiento de patrones moleculares (PRRs, de *pattern recognition receptors*). Este reconocimiento produce una señal intracelular que conduce a la activación de los genes proinflamatorios, los «abre» y permite el acceso de enzimas que modifican a las histonas que interaccionan con ellos. Estos cambios químicos pueden ser de larga duración o, lo que es lo mismo, la memoria puede ser muy duradera, lo que conduce a un estado de protección mejorado por parte de la inmunidad innata frente a diversas amenazas.



Cambios Metabólicos

Sin embargo, la modificación epigenética de los genes proinflamatorios no es todo lo que debe suceder para que las células adquieran un estado de memoria y estén mejor equipadas frente a futuras amenazas. Es también necesario que las células modifiquen su estado metabólico de modo que estén preparadas para dedicar los recursos energéticos y materiales necesarios para su función defensiva. Estos cambios se traducen, entre otras cosas, en un aumento tanto de la glicolisis como de la fosforilación oxidativa en las mitocondrias.

La existencia de la inmunidad innata entrenada y sus claros efectos protectores es tal vez parte de la explicación al fenómeno de la mayor incidencia de enfermedades respiratorias infecciosas que estos últimos meses los niños, en particular, han estado experimentando. El empleo de mascarillas ha reducido sin duda la exposición a diversos microorganismos que, incluso sin ser

especialmente peligrosos, podían estar participando en la generación de una inmunidad innata bien entrenada.

Así, al igual que debemos movernos diariamente para no perder masa muscular, y debemos también mantener activo nuestro cerebro evitando ver demasiada televisión y fomentando la lectura, el sistema inmunitario necesita cierta actividad cotidiana para mantenerse en estado entrenado y ser eficaz. Desconocemos aún donde se encuentra el equilibrio óptimo entre la higiene y la insalubridad que confiera el estado de protección inmunitario idóneo, pero comenzamos a tener claro por qué tanto una higiene excesiva como su ausencia pueden resultar perjudiciales, no solo para el desarrollo de patologías inmunitarias, como las alergias —que están relacionadas con excesiva higiene durante la infancia—, sino también para conseguir una adecuada protección frente a las infecciones a lo largo de la vida.

Referencias

- 1 Jordi Ochando et al. Trained immunity — basic concepts and contributions to immunopathology. *Nature Reviews Nephrology* (2022) <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00633-5>.
- 2 Kleinnijenhuis, J. et al. Bacille Calmette-Guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 109, 17537–17542 (2012).
- 3 Mangalakumari Jeyanathan et al. Parenteral BCG vaccine induces lung-resident memory macrophages and trained immunity via the gut–lung axis. *Nature Immunology* volume 23, pages1687–1702 (2022)

Jorge Laborda es catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Castilla-La Mancha y autor del libro "Estamos rodeados. Descubre el extraordinario poder de un sistema inmunitario sano". (Ed Plataforma, 2022).

Este artículo está también disponible en el podcast del autor Quilo de Ciencia: <https://cienciaes.com/quilociencia/2023/01/15/entrenamiento-necesario/>



Grupos de interés de la Sociedad Española de Inmunología: Actualización del reglamento



MANUEL HERNÁNDEZ¹, LUIS FERNÁNDEZ²

¹Jefe del Servicio de Inmunología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

²Coordinador de Inmunología y Genética Molecular. Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres. Cáceres

La Sociedad Española de Inmunología (SEI) es una sociedad médico-científica que promueve el desarrollo y avance de la Inmunología como ciencia de la vida y la salud, y defiende los intereses científicos y profesionales de sus socios. La SEI quiere ser el núcleo para establecer redes profesionales, el foro de debate científico y académico de la inmunología y ser referente para instituciones y organizaciones en todo lo relativo a la Inmunología. Además, que la inmunología sea visible y accesible a toda la población y fomente la integración y multidisciplinariedad con sociedades y grupos relacionados con la Inmunología. Y todo esto, dentro del marco de la evidencia científica, la responsabilidad profesional, la conciencia social, la paridad, la inclusividad, la transparencia, la independencia e la integridad.

Las diferentes áreas de interés y el desarrollo en el conocimiento de la Inmunología han propiciado la creación de Grupos de Interés que suponen un estímulo en el desarrollo científico de la SEI. Su papel creciente en las actividades de la SEI hace recomendable dotarlos de estructuras organizativas estables y definidas, así como desarrollar un reglamento regulador de sus competencias y obligaciones, y definir sus relaciones con la Junta Directiva y demás miembros de la SEI.

En el año 2021, se aprobó un Reglamento de Régimen Interno y desde la Junta Directiva hemos querido actualizarlo para que se adapte mejor al funcionamiento de los grupos. Este Reglamento está supeditado a los Estatutos de la SEI como norma de mayor grado, y establece las competencias de los grupos dándoles autonomía en el desarrollo científico-técnico de sus áreas de contenidos y en su promoción, entendiendo que con ello se contribuye al cumplimiento de los fines de la

SEI incluidos en el artículo 3 de sus Estatutos, pero definiendo la dependencia administrativa por estar incorporados dentro de la SEI. Asimismo, separa claramente las funciones de gestión y representación que solo competen a la Junta Directiva y, en último extremo, a la Asamblea General, órgano supremo de gobierno de la Sociedad según los artículos 6 y 17 de los Estatutos.

Artículo 1: Definición y creación

Los grupos de Interés son Secciones Científicas de la SEI cuya finalidad es profundizar en la asistencia, docencia e investigación de las distintas áreas de la Inmunología. Dichos grupos no tienen independencia jurídica ni económica de la SEI, y están organizados dentro de esta Sociedad para el cumplimiento de los objetivos incluidos en el artículo 3 de los Estatutos de la SEI, sociedad de la que dependen orgánicamente.

Los grupos de interés se constituirán por iniciativa de los socios de la SEI o a propuesta de la Junta Directiva. Cuando la propuesta proceda de los socios se precisará una solicitud respaldada por al menos diez socios que habrán de presentar a la Junta Directiva un proyecto que especifique las áreas de interés y los planes de actuación del grupo, así como, la propuesta de un comité gestor provisional constituido por un/a coordinador/a y un mínimo de 4 miembros. La Junta Directiva valorará la creación de este grupo de acuerdo con el proyecto original o tras las modificaciones del mismo propuestas por la Junta Directiva, de acuerdo con los intereses de la Sociedad. También se habilitará un periodo de un mes desde la aprobación inicial del grupo por parte de la Junta Directiva para que los socios puedan opinar. Al término de este periodo



de tiempo, la Junta Directiva valorará la creación del grupo según el proyecto original, o a la modificación del mismo en función de los intereses y opiniones de los socios. La decisión se comunicará al coordinador/a en un plazo máximo de 1 mes. Si el grupo se aprueba, el comité provisional ejercerá sus funciones durante dos años. Transcurrido este plazo, la Junta Directiva valorará la creación definitiva del grupo en cuestión.

Cuando la propuesta proceda de la Junta Directiva, ésta propondrá un comité provisional constituido por un coordinador y al menos 4 socios para que el grupo comience sus funciones. Se habilitará un periodo de un mes desde la aprobación del grupo por parte de la Junta Directiva para que los socios puedan opinar. Al término de este periodo de tiempo, la Junta Directiva valorará la creación del grupo según el proyecto original, o a la modificación del mismo en función de los intereses y opiniones de los socios. El comité provisional ejercerá sus funciones durante dos años. Transcurrido este plazo, la Junta Directiva valorará la creación definitiva del grupo en cuestión.

Los grupos se podrán disolver mediante solicitud razonada y apoyada por la mitad más uno de sus integrantes, a solicitud de su Comité Gestor a la Junta Directiva o por decisión de ésta, motivada por inactividad o escaso número de integrantes.

Artículo 2: Composición

Podrán formar parte de estos grupos todos los miembros de la SEI que lo soliciten a la Secretaría de la SEI, siempre que se encuentren al corriente de pago de cuotas. Cada socio de la SEI podrá pertenecer a varios grupos, pero únicamente podrá formar parte de 2 comités gestores de manera simultánea.

Los miembros de cada grupo figurarán en el registro correspondiente y tendrán derecho a recibir información de las actividades del grupo, a proponer y a participar en proyectos y actividades, y a proponerse como miembros del Comité Gestor.

La condición de miembro de un grupo se perderá si se pierde la condición de socio de la SEI o por libre decisión del interesado comunicada por escrito a la Secretaría de la SEI. Los vocales del Comité Gestor perderán su condición de miembros del grupo por decisión propia o por incumplimiento reiterado de sus funciones, siempre que así lo decidan por unanimidad el resto de los miembros de dicho comité, o la Junta Directiva de la SEI.

El propio grupo se encargará de mantener actualizados los registros de miembros, manteniendo informada a la Secretaría de la SEI.

Artículo 3: Funciones

Los grupos funcionarán mediante definición de objetivos, diseño de planes de trabajo y ejecución de proyectos concretos. El establecimiento de sus objetivos podrá proceder de cualquiera de estos supuestos:

- a) un encargo de la Junta Directiva,
- b) por resolución de la Asamblea General
- c) del propio grupo con la aprobación de la Junta Directiva.

El desarrollo de planes de trabajo se efectuará con el conocimiento de la Junta Directiva. Los proyectos que podrán ser asumidos por los grupos estarán incluidos dentro de su área temática y, en términos generales, serán: revisiones sistemáticas del conocimiento, elaboración de documentos de guías o consenso, cursos y programas de formación, propuesta, diseño y ejecución de estudios de investigación multicéntricos, planes de calidad y asesoramiento a la Junta Directiva en aspectos relacionados con sus áreas de interés.

Los proyectos se anunciarán en la página web de la SEI para facilitar la incorporación y participación de diferentes miembros del grupo. Todos estos trabajos, publicaciones o actividades se realizarán bajo la denominación del grupo como: "Grupo XXX de la Sociedad Española de Inmunología", seguido de las siglas entre paréntesis. Ejemplo: Grupo de Inmunodeficiencias de la Sociedad Española de Inmunología (GISEI).

La SEI tendrá participación en los derechos por la publicación de los trabajos que realicen los grupos.

Artículo 4: Comité Gestor

El Comité Gestor estará constituido por un coordinador y un mínimo de 4 vocales. Un socio no podrá pertenecer simultáneamente a más de 2 Comités Gestores.

La elección del Comité Gestor se realizará a través de la página web de la SEI. La SEI anunciará la apertura de recepción de candidaturas, así como el inicio del periodo de votaciones y el resultado de las mismas.

Podrá postularse como aspirante cualquier miembro del grupo y podrán participar en la votación todos los miembros del mismo. Resultarán elegidos los candidatos con mayor número de votos y en caso de empate, aquel con mayor antigüedad como miembro de la SEI.

Cada miembro ejercerá sus funciones durante 4 años, si bien, el Comité se renovará al 50% cada 2 años, aunque se aceptarán otras fórmulas, siempre que garanticen que al final de cada periodo de 2 años se haya renovado la mitad del comité, por ejemplo,



cambio de 2 miembros cada año cuando los vocales sean 8. Se aconseja que la renovación coincida en fecha con el Congreso Nacional de la SEI. Excepcionalmente, un miembro puede permanecer en el Comité durante un máximo de 8 años consecutivos, siempre que el resto lo considere oportuno, aunque respetando siempre que el cargo de coordinador no exceda nunca el límite máximo de 4 años.

No podrán pertenecer al Comité varios miembros de un mismo centro. Se procurará la diversidad territorial y profesional entre los integrantes del Comité, así como la paridad en cuanto al género y se fomentará que alguno de los miembros del Comité gestor tenga un perfil junior.

La elección del Coordinador se realizará cada dos años, por votación entre los miembros del Comité y dentro de un plazo máximo de 30 días naturales. El Coordinador podrá ser re-elegido mientras forme parte del Comité.

Las funciones del comité gestor son:

- ✓ Establecer los objetivos específicos y dirigir las actividades científicas del grupo.
- ✓ Establecer objetivos de promoción y los programas de formación de su área temática.
- ✓ Establecer y dirigir las actividades promocionales del grupo.
- ✓ Representar al grupo dentro de la SEI.
- ✓ Colaborar en la organización del Congreso anual de la SEI y en la de otras actividades relacionadas con su área temática específica.
- ✓ Participar periódicamente en la redacción de contenidos de la revista Inmunología sobre su área temática.
- ✓ Contribuir a actividades de divulgación de la temática propia del grupo.
- ✓ Colaborar con la Junta Directiva en la redacción de documentos de posicionamiento relacionados con la temática del grupo.
- ✓ Levantar acta de todas las reuniones del Comité y de las reuniones del grupo, remi-

tiendo copia a la Secretaría de la SEI para su archivo.

- ✓ Informar a la Junta Directiva de sus actividades y de su participación en organismos nacionales, europeos e internacionales.
- ✓ Realizar una memoria anual de actividades que deberá ser publicada en la página web de la SEI.
- ✓ El Coordinador será el enlace entre el grupo y la Junta directiva de la SEI.

Anualmente, la Junta Directiva valorará la actividad de cada uno de los grupos y su continuidad. Para ello se basará en los siguientes puntos que deben estar recogidos en la memoria anual de actividad:

- a) Evidencia de reuniones del comité gestor y del grupo, mediante la revisión de las actas aportadas a la Secretaría de la SEI.
- b) Evidencia de las actividades desarrolladas por el grupo durante el año, mediante la revisión de los documentos correspondientes (guías, publicaciones, resúmenes o conclusiones de talleres, etc.).

Cuando la Junta Directiva considere que es insuficiente la actividad anual de un determinado grupo por incumplimiento de sus objetivos sin justificación, lo comunicará al coordinador de dicho grupo que deberá responder a las cuestiones planteadas por la Junta Directiva. La Junta Directiva analizará sus alegaciones y decidirá sobre la continuidad o la disolución definitiva del grupo.

Los grupos también podrán disolverse de forma voluntaria, cuando hay acuerdo por mayoría simple entre los miembros del grupo y deberán informar a la Junta Directiva de esta decisión.

Los posibles ingresos derivados de las actividades de los grupos se utilizarán para apoyar las actividades de los mismos y serán gestionados a través de la Fundación Inmunología y Salud (FlyS).

- 1 Estatutos de la Sociedad Española de Inmunología.
- 2 Sociedad Española de Inmunología: Primer Plan Estratégico 2022-2025.
- 3 Reglamento de funcionamiento para los grupos de interés de la Sociedad Española de Inmunología (SEI). Edición 2021.



INMUNÓLOGAS

*Ana Fernández-Sesma***Talento, perseverancia y calidad humana**

Ana Fernández-Sesma Cordón, aunque natural de Cáceres, pasó su infancia y juventud en Béjar y Puerto de Béjar. Su despertar en el interés por la inmunología, los virus y las enfermedades, proviene de la inmunización frente al virus de la poliomielitis, que un tío médico les administró a ella y a sus hermanos de pequeña. Eso le llevó a estudiar bachillerato de ciencias en el instituto Ramón Olleros Gregorio de Béjar y después la Licenciatura de Biología en la Universidad de Salamanca, donde conoció a Adolfo García Sastre, su compañero de viaje desde entonces.

A principios de los años 90 se trasladó a Nueva York, al laboratorio del catedrático Peter Palese, en el Departamento de Microbiología de la Escuela de Medicina del Hospital Monte Sinai, donde comenzó su andadura investigadora en el estudio de la replicación de los virus de la gripe a nivel molecular. Tras su ingreso en la escuela de graduados, realizó su tesis doctoral en el laboratorio del doctor Thomas Moran, donde centró su estudio en el conocimiento de distintos aspectos de la respuesta humoral y celular frente a las infecciones causadas por los virus de la gripe. Posteriormente, continuó su etapa postdoctoral en el mismo departamento donde se centró en el estudio de las células dendríticas en el contexto de las infecciones virales.

A partir de 2005, estableció su propio grupo de investigación, también en el Departamento de Microbiología de la Escuela de Medicina del Hospital Monte Sinai. En esta etapa Ana centró su trabajo en determinar la capacidad de los virus de la gripe a través de la proteína NS1 para inhibir la activación de la respuesta inmune adaptativa a través de su acción en células dendríticas. El interés en estudiar la respuesta antiviral en células dendríticas le llevó también a focalizar una parte importante de sus esfuerzos en uno de los virus emergentes que está cobrando más importancia en zonas tropicales y subtropicales, el virus del dengue.

Ana es coautora de más de 90 artículos científicos y una de las científicas españolas más citadas internacionalmente. Sus trabajos son referentes en el campo de la inmunidad innata. Ana forma parte del consejo editorial de múltiples revistas científicas y es miembro del Consejo científico de la División de enfermedades infecciosas y microbiología del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) de Estados Unidos.

A través de distintos trabajos, el laboratorio de Ana ha sido capaz de caracterizar a nivel molecular la estrategia usada por flavivirus como el virus del dengue, o el virus Zika, así como el togavirus Chikungunya, para neutralizar la respuesta antiviral a través

de la degradación de las proteínas STING y cGAS y de esa forma prevenir la activación de la respuesta inmune rápida frente a la infección. De igual manera su laboratorio está orientado a la generación de modelos murinos inmunocompetentes que permitan estudiar la respuesta inmune frente a la infección del virus del dengue y otros flavivirus que permitan entender a nivel molecular cómo el virus es capaz de neutralizar la respuesta inmune antiviral, además de las consecuencias a nivel sistémico de la inhibición de aspectos más globales de la respuesta inmunitaria.

Ana ha participado en numerosos estudios con otros patógenos virales humanos en los que siempre ha aportado una visión práctica y clara, mostrando siempre de forma proactiva su profundo compromiso, rigurosidad y criticismo sin perder de vista el objetivo de la mejora de la salud y la calidad de vida de las personas que sufren infecciones por virus que afectan a países con menos recursos.

Ana es una de las mentoras más reconocidas en la escuela de doctorado del Hospital Monte Sinai de Nueva York. Su compromiso con las minorías, con estudiantes, post-docs e investigadores junior no solo a



nivel científico, sino también en lo personal, hacen de Ana una de las mentoras más queridas y apreciadas en la escuela de doctorado. Tanto es así, que en 2013, Ana fue nombrada mejor mentora de los posdoctorales de la Escuela de Medicina del Hospital Monte Sinai.

Finalmente, comentar que a lo largo de su carrera, Ana ha antepuesto la atención y el cuidado de la vida cien-

***Ana es coautora de más de 90 artículos científicos
y una de las científicas españolas más citadas internacionalmente.
Sus trabajos son referentes en el campo de la inmunidad innata.***

tífica de todos los que alguna nos hemos cruzado en su camino a su vida privada. Su capacidad inabarcable de organización, su talante siempre afable y su disposición a ayudar tanto académicamente como como en la vida personal a las personas que lo han tenido más difícil, hacen de Ana una persona especial.

“Madre soltera” de Pilar y de Diego como ella dice a veces (no nos ha querido responder cuantos pañales ha cambiado Adolfo...), Ana ha sabido compaginar de manera exitosa la difícil tarea de ser madre, compañera y dirigir un laboratorio en un continente distinto, sin perder sus raíces en Bejaranas. Ana nunca ha estado distante de su familia natal y como parte de ese Béjar siempre presente en su vida, en el año 2021 le fue concedido el título de Bejarana Ilustre. Las primeras generaciones en el extranjero son las que lo tienen más difícil que el resto. Por romper con lo establecido,

por empezar de cero, sin ayuda alrededor, y en una cultura distinta a la nuestra. Tanto es así que Ana es “la Española” del Monte Sinai, pero “la Neoyorquina” de Béjar al mismo tiempo. Sin embargo, Ana sigue cocinando cada año un buen plato de cocido madrileño por Thanksgiving, por lo que creemos que nuestra Ana Fernández-Sesma es realmente una de nuestras mejores embajadoras de nuestra tierra, nuestra ciencia, y nuestro potencial humano en el extranjero.

Jordi C. Ochando

Instituto de Salud Carlos III

Estanislao Nistall

Universidad CEU San Pablo



IN MEMORIAM

*Fallecimiento de Emil Raphael Unanue:
muerte de un gigante de la inmunología*ANTONIO CELADA¹ Y DOLORES JARAQUEMADA²¹Catedrático Emérito de Inmunología. Universitat de Barcelona²Catedrática Emérita de Inmunología. Universitat Autònoma de Barcelona.

Con gran pesar, comunicamos a la comunidad de inmunólogos la noticia del fallecimiento del Prof. Emil R. Unanue acaecido el 16 de diciembre pasado a los 88 años, víctima de un glioblastoma que padecía desde hacía dos años.

El origen de la familia Unanue, de la cual me honra ser miembro, procede del País Vasco. El solar del cual deriva el apellido está situado en el término municipal de Urrestilla, cerca de Azcoitia. En 1840 un miembro de la familia, Ignacio María Unanue, se trasladó desde la citada localidad a Cuba, siendo propietario de la fábrica de tabacos "La Flor del Valle". El profesor Emil R. Unanue pertenecía a esta rama familiar y nació en La Habana, el 13 de setiembre de 1934. Se licenció en Medicina

en 1960 en la Universidad de La Habana, trasladándose ese mismo año a Estados Unidos, justo antes de que Castro prohibiera la salida de los residentes de la isla. Los dos años siguientes trabajó como interno en Anatomía Patológica en la Presbyterian University of Pittsburgh. A partir de este momento se interesó por la Inmunología y pasó a trabajar en la Scripps Clinic and Research Foundation de La Jolla en California, una de las mecas de la inmunología por la que han pasado un gran número de eminentes inmunólogos. Allí se formó bajo la dirección de Frank J. Dixon, fundador del instituto. El profesor Unanue permaneció en Scripps desde 1962 hasta 1970, con un intervalo de tres años, de 1966 a 1968, en el National Institute for Medical Research en

El profesor Unanue nos ha dejado importantísimas contribuciones científicas que mejoran nuestro conocimiento del sistema inmunitario en su lucha contra las enfermedades infecciosas y las autoinmunes.

Mill Hill, Londres. Entre 1970 y 1984 trabajó en la prestigiosa Facultad de Medicina de Harvard, en el Departamento de Anatomía Patológica dirigido por el profesor Baruj Benacerraf, Premio Nobel de Medicina por sus trabajos en Inmunología. Después de solo cuatro años, en 1974, el profesor Unanue pasó de profesor asistente y profesor asociado a "Full Professor" de Inmunopatología. A partir de 1985, Prof. Unanue fue Director (1985 a 2006) del Departamento de Patología de la Facultad de Medicina de la Washington University de St. Louis, Missouri, donde consiguió reunir, si no el mejor, uno de los mejores grupos de inmunólogos que hay actual-

mente. Desde entonces permaneció en el mismo centro.

El profesor Unanue nos ha dejado importantísimas contribuciones científicas que mejoran nuestro conocimiento del sistema inmunitario en su lucha contra las enfermedades infecciosas y las autoinmunes. Emil inició sus trabajos de inmunopatología bajo la dirección del Dr. Frank Dixon estudiando el modelo de glomerulonefritis autoinmune. Durante su estancia en el National Institute for Medical Research de Londres, la Dra Brigitte Askonas le introdujo en el mundo de los macrófagos



en cuya investigación el profesor Unanue ha sido uno de los pilares durante los últimos 60 años. Originariamente se pensaba que estas células sólo intervenían en la llamada inmunidad natural, no poseían mecanismos de reconocimiento con la especificidad que lo hacen los linfocitos T o B, y que eliminaban a través de la fagocitosis cualquier tipo de bacteria o antígeno, sin participar en la formación de la memoria inmunológica. Esta es una de las características principales del sistema inmunitario en la cual está basada la producción de vacunas que es el arma terapéutica contra agentes infecciosos más poderosa que poseemos y que sin duda ha cambiado la historia de la humanidad. En una serie de trabajos, que más que por su complejidad tecnológica han destacado siempre por su ingeniosidad, el profesor Unanue demostró cómo los antígenos proteicos son parcialmente procesados dentro de los macrófagos, generando péptidos pequeños que

después son presentados a los linfocitos T. Así, Unanue fue el primero en demostrar la conexión directa entre la inmunidad natural y la inmunidad adquirida a través de los macrófagos, en lo que conocemos como procesamiento antigénico (Unanue ER, Askonas BA. Persistence of immunogenicity of antigen after uptake by macrophages. J Exp Med. 1968;127: 915-26; Unanue ER, Askonas BA. The immune response of mice to antigen in macrophages. Immunology. 1968;15: 287-96).

Estas investigaciones y las que siguieron en el área del procesamiento y presentación de antígenos en autoinmunidad y más concretamente en la diabetes de tipo 1 hacen del profesor Unanue uno de los inmunólogos de mayor prestigio mundial. Su reconocimiento por la comunidad científica está avalado por sus más de 430 publicaciones en las revistas más prestigiosas. Todo esto le hizo merecedor de un gran número de galardones entre los que destacan los prestigiosos



Nombramiento del Dr. Unanue como Doctor Honoris Causa en la Universidad de Barcelona. A la izquierda el Dr. A. Celada y el tercero por la izquierda el Dr. E. Unanue, entre el Consejero de Universidades, Investigación y Sociedad de la Generalitat de Catalunya, el Dr. A. Mas-Colell y el Magnífico Señor A. Caparros, Rector de la Universitat de Barcelona. Más a la derecha: el Dr. C. Mans, jefe de la División III de la UB; el Dr. M. Salicru, Decano de la Facultad de Biología; y finalmente el Dr. R. Rama, jefe del Departamento de Fisiología e Inmunología (Barcelona, 22/02/2000).



Albert Lasker Basic Medical Research Award; el William B. Coley Award del Cancer Research Institute, la Canada Gairdner Foundation International Award, la distinción más importante de Canadá en la ciencia; la Robert Koch Gold Medal en Alemania; el Sanofi-Institut Pasteur Award; y la Gerold and Kayla Grodsky Basic Research Scientist Award de la Juvenile Diabetes Research Foundation. Recibió el Lifetime Achievement Award de la American Association of Immunologists y fue elegido miembro de la National Academy of Sciences, la American Academy of Arts and Sciences, y la National Academy of Medicine.

Emil era un hombre apasionado en su forma de entender la vida. Tenía gran pasión por la excelencia, todo a su alrededor tenía que ser prácticamente perfecto. Dentro del Departamento que dirigió desde 1985, supervisó la elección de sus colaboradores para la organización perfecta de los laboratorios, organizó presentaciones científicas diarias en las que participaban todos los miembros, desde el staff hasta los becarios, y favoreció siempre las interacciones entre sus miembros. Todo ello hizo que el departamento contara con más de 30 grupos entre los que se encontraban cinco Miembros de la National Academy of Sciences. La pasión de Emil por crear lo mantuvo activo en el laboratorio hasta el final de su vida y a pesar de su enfermedad su última publicación (Vomund AN, Lichti CF, Peterson OJ, Arbelaez AM, Wan X, Unanue ER. Blood leukocytes recapitulate diabetogenic peptide-MHC-II complexes displayed in the pancreatic islets. *J Exp Med.* 2021; 218: e20202530) es de sólo un año anterior a su muerte.

Nos gustaría acabar esta breve glosa de la figura del profesor Unanue destacando sus aspectos humanos. No se trata de alguien que haya conseguido sus numerosos éxitos científicos mediante una ambición oportunista y egoísta, sino que lo hizo desde una vertiente de profunda preocupación por la búsqueda de la verdad, para responder las preguntas que rodean el difícil entorno de la Inmunología. La gran talla intelectual del profesor Unanue, unida a una extraordinaria capacidad de trabajo, se completan con un comportamiento diario sencillo, a la vez que profundamente honesto y una gran calidad humana junto con un espíritu abierto y generoso. El Dr. Unanue era un gran científico y una gran persona.

El Dr. Unanue viajó en numerosas ocasiones a España y en particular a Barcelona. Varios inmunólogos españoles han pasado por su laboratorio, desde Francisco Leyva, de Santander, en los años 80, hasta Iñaki Álvarez, de Barcelona, en 2008. En sus visitas, siempre



Dr. E. Unanue con D. Jaraquemada, EMBO Workshop in Antigen Processing and Presentation (Salamanca, mayo de 2017).

tenía tiempo aparte de sus conferencias, para sentarse en nuestros despachos a discutir los resultados que le presentábamos de nuestras investigaciones. Siempre aportó ideas que nos fueron de gran utilidad. En el año 2000, la Universitat de Barcelona le confirió el grado de Doctor Honoris Causa apadrinado por el Dr. Antonio Celada. Este doctorado recaló por primera vez en esta universidad en un investigador básico del área de inmunología lo que constituyó algo muy singular dentro de nuestro país.

El Dr. Unanue no solo era un experto en el área de la inmunología, si no que poseía un gran caudal cultural. Hablar con el de ópera, de literatura o de historia era tener enfrente a alguien que conocía muy bien estas materias. Es por todo esto que contar con su amistad personal y colaboración científica ha sido motivo de gran orgullo para los autores de esta presentación.



El Grupo Joven de la SEI: modelando el futuro de la inmunología en Europa

CARMELA CELA

Comité Gestor del GJSEI



El pasado mes de noviembre tuvo lugar en Berlín el Primer Simposio de Jóvenes Inmunólogos Europeos organizado por la yEFIS (*Young European Federation of Immunological Societies*). Este evento fue concebido con la idea de poner en contacto a los jóvenes investigadores en inmunología de toda Europa que forman parte de la red de la yEFIS. La yEFIS fue creada en marzo de 2020 con el objetivo de aunar a todos los jóvenes inmunólogos que desempeñan su trabajo dentro del territorio europeo, y establecer una plataforma de interacción, colaboración, apoyo y fomento para estos investigadores. En menos de dos años esta red ya cuenta con más de 600 miembros distribuidos por todo el continente.

Tras dos años de actividades y reuniones virtuales y viendo el interés de los participantes en ir un paso más allá, la "Task Force" de la yEFIS se propuso organizar un encuentro científico presencial en forma de simposio. Este simposio, que se llevó a cabo en Berlín durante los

días 10 y 11 de noviembre, contó con un total de 194 participantes registrados (164 en persona, 30 virtualmente). Durante estos dos días la inmunología fue la protagonista, aunque también hubo ocasión para el *networking* fomentando la interacción entre los participantes.

Hubo cuatro sesiones plenarias en las que los ponentes invitados (Dr. Christian Schwartz, Prof. Carolyn King, Prof. Kingston Mills y Prof. Petra Bacher) ofrecieron una visión amplia de sus respectivos trabajos en diferentes áreas de investigación, dando una visión propia de sus trayectorias personales y profesionales, dando consejos y compartiendo experiencias de primera mano con los jóvenes asistentes. Por parte de los jóvenes participantes, hubo un total de 20 presentaciones orales, que junto con 16 "Flash Talks" y un centenar de presentaciones de posters ofrecieron a los asistentes un amplio conjunto de comunicaciones traídas de toda Europa. Asimismo, las mejores comuni-





caciones en cada una de las categorías fueron seleccionadas y premiadas.

Además, se llevaron a cabo cinco talleres, en los que se trataron temáticas previamente demandas por los miembros de la red: Narrativa Profesional, Comu-

nicación Científica, Salud Mental, Revisión por pares con miembros editores de la revista *European Journal of Immunology* (EJI) y Carreras Científicas Divergentes. Todas ellas fueron muy enriquecedoras y ofrecieron diferentes ópticas sobre temáticas diversas como la importancia de la salud mental en el doctorado o las distintas alternativas tras el doctorado o la residencia en inmunología.

Este simposio, al estar organizado y pensado para jóvenes investigadores, tuvo el foco en reducir la tasa de registro gracias a las aportaciones de los patrocinadores, lo que además se completó con la concesión de 35 becas de desplazamiento financiadas por la EFIS y el EJI.

El Grupo Joven de la SEI (GJSEI) tuvo oportunidad de asistir a este simposio en calidad de Grupo Nacional afiliado. De este modo pudimos contar los últimos avances de nuestro grupo, así como repartir pegatinas promocionales elaboradas por nuestros miembros, hacer difusión de futuros eventos de la SEI y forjar alianzas con otros grupos internacionales que nos permitirán colaborar en el futuro.

Este simposio ha sido una gran inspiración de como las redes de jóvenes inmunólogos de toda Europa han sido capaces de ponerse en contacto y organizarse para alcanzar metas juntos. Al GJSEI nos ha servido para compartir nuestra breve trayectoria y ver nuevas ideas que trataremos de implantar en próximamente.

En definitiva, ha sido un placer poder contribuir a modelar el futuro de la inmunología en Europa junto al resto de compañeros de la yEFIS.



Primer plan estratégico de la Sociedad Española de Inmunología



EVA MARTÍNEZ¹, LUIS FERNÁNDEZ², CARMEN MARTÍN³,
MARCOS LÓPEZ HOYOS⁴

¹Jefa del Servicio de Inmunología. Hospital Germans Trias i Pujol. Instituto Catalán de la Salud. Badalona (Barcelona)

²Coordinador de Inmunología y Genética Molecular. Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres

³Facultativo Especialista Inmunólogo. Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León. Valladolid

⁴Jefe de Servicio de Inmunología. Hospital universitario Marqués de Valdecilla. Santander (Cantabria)

La Sociedad Española de Inmunología (SEI) detectó ya desde la década de 2010 la necesidad de afianzar un plan estratégico que permitiera optimizar los esfuerzos de la sociedad enfocándolos a las necesidades de sus socios. La recogida de información del plan estratégico ha sido coordinada desde la Junta Directiva intentando siempre recoger el sentir de los socios de todas las edades y ámbitos de nuestra sociedad.

El plan estratégico es una hoja de ruta dinámica e inclusiva, en la que las aportaciones de todos los integrantes son útiles y que deberá irse adaptando en el futuro, siempre mediante el diálogo con los miembros de la Sociedad.

En una primera etapa, entre noviembre y diciembre de 2021 se trabajó en la definición de necesidades y expectativas de nuestros socios. Se realizaron 15 entrevistas por videoconferencia a un grupo heterogéneo respecto a edad y ámbito de trabajo (investigación, sanidad, universidad y empresas externas) preguntando de manera abierta sobre las necesidades y expectativas. Pusimos entonces un ejemplo sencillo *¿qué necesitas de un móvil? que sirva para llamar, para mandar whatsapps...¿y cuáles con tus expectativas? que dure varios años, que funcione de manera estable, que sea cómodo de usar...* Revisando estas entrevistas, constatamos que las necesidades se consideraban mayormente cubiertas (seguramente hay aquí un sesgo, si alguien no cubre sus expectativas, es probable que no siga siendo socio) y las expectativas se agrupaban en 5 áreas: esperamos que la SEI sirva como red de contactos profesionales, como órgano consultivo y de debate, que nos proporcione visibilidad y apoyo institucional como profesionales y que sea transparente en su funcionamiento.

En base a las respuestas recogidas, más toda la documentación adicional con la que contábamos en la SEI, desde la Junta Directiva propusimos la siguiente redacción, que concreta lo recogido de manera genérica en los estatutos de la SEI:

MISIÓN

Somos una sociedad médico-científica que promueve el desarrollo y avance de la Inmunología como ciencia de la vida y la salud, y defiende los intereses científicos y profesionales de sus socios.

VISIÓN

Queremos ser el núcleo para establecer redes profesionales, el foro de debate científico y académico de la inmunología y ser referente para instituciones y organizaciones en todo lo relativo a la Inmunología. Queremos que la inmunología sea visible y accesible a toda la población. Buscamos fomentar la integración y multidisciplinariedad con sociedades y grupos relacionados con la Inmunología.

VALORES

Todo esto lo queremos hacer desde la evidencia científica, la responsabilidad profesional, la conciencia social y las necesidades presentes y futuras. La Sociedad buscará la paridad y la inclusividad y se regirá con transparencia, independencia e integridad.

Ya con un rumbo claro, pasamos a analizar la situación interna y en relación con nuestro entorno, uno de esos cuadros DAFO que todos conocéis (debilidades, fortalezas, amenazas y oportunidades). En este momento se pidió las opinión de todos los miembros



Aspecto Locus	Negativo	Positivo
	Debilidades	Fortalezas
Interno	<i>Fragmentados</i> <i>Indefinidos: falta definir claramente los perfiles de socio: inmunólogo clínico, investigador en inmunología y profesor universitario</i> <i>Desconocidos</i> <i>Falta de corporativismo</i> <i>Complejidad intelectual</i> <i>Déficit de actividad clínica directa</i> <i>Imagen excesivamente clínica para los básicos y viceversa.</i>	<i>Integración multidisciplinar y básico-clínica</i> <i>Relevancia de la disciplina,</i> <i>Atractiva,</i> <i>Innovadora</i> <i>Capacidad de liderazgo</i> <i>Networking establecida entre investigadores de la sociedad (para proyectos colaborativos, etc)</i>
	Amenazas	Oportunidades
Externo	<i>Recortes por crisis sucesivas</i> <i>Dilución de energía por grupos adláteres</i> <i>Competencia con nuevos consorcios en el campo</i> <i>En laboratorios asistenciales: Intrusismo de otras especialidades o no especialistas</i> <i>En laboratorios asistenciales: Exceso de automatización, reducción de la necesidad de interpretación</i> <i>Escaso peso relativo en el trato directo a pacientes con patología inmunomediada</i> <i>Exceso de transversalidad, trivialización</i>	<i>Convocatorias primando proyectos colaborativos intra y multidisciplinares</i> <i>Actividades de mecenazgo o crowdfunding en asociaciones de pacientes</i> <i>Actividades de innovación y transferencia</i> <i>Creación de spin-offs</i> <i>Protagonismo mediático adquirido a lo largo de la pandemia</i> <i>Formación básica y en bioinformática e Inteligencia artificial, adicionalmente en bioimagen, nanotecnología y bioimpresión</i> <i>Diseño de algoritmos de diagnóstico y tratamiento, optimización de recursos</i> <i>Aumento de relevancia en Investigación clínica</i> <i>Incremento de contenidos docentes en inmunología a todos los niveles</i> <i>Liderar medicina personalizada y biológicos</i>

de la Junta Directiva de la SEI, que hasta entonces no habíamos consultado, así como de 8 socios más (grupo representativo y heterogéneo respecto a edad y ámbito de trabajo). En esta ocasión la consulta se hizo por email, preguntando sobre los aspectos positivos y negativos dentro y fuera de la sociedad que nos podrían influir en los próximos años.

A partir de todas la información recopilada, diseñamos una matriz de Ansoff con posibles acciones.

Y definimos unos objetivos estratégicos.

OBJETIVOS ESTRATEGICOS 2023-25:

- 1) Incrementar la visibilidad de la inmunología en los diversos frentes: asistencial, docente, investigador e institucional.
- 2) Desplegar un plan de comunicación y divulgación. Internacionalización
- 3) Fomentar una mayor participación de los socios: Desarrollo de los grupos de trabajo de la SEI. Incentivar la interacción y participación en las acciones llevadas a cabo por la JD.



	ACCIONES ACTUALES	PROYECCIÓN
Socios actuales	Congresos UIMP A WISH Becas Grupos de trabajo Soporte institucional Revista GECLID Programa de formación continuada	Nuevos grupos de trabajo Soporte institucional sistemático Ampliación programa formación continuada Intervenciones cruzadas en congresos de sociedades regionales Actividades semivirtuales con coste reducido Sistematizar la recogida de propuestas de los socios para ponentes/temas Potenciar temas de transferencia en el congreso Cuotas mixtas con sociedades afines
	<i>Immunology club</i>	
Socios potenciales	Sesiones conjuntas en congresos internacionales Grupos multidisciplinares <i>International Immunology Club</i> Actividades Estudiantes de últimos años Foro Mentoring Senior SEI Cuota reducida el primer año	Alianzas transfronterizas Big Data, aliarse con estadísticos Embajador/es internacional/es

- 4) Fomentar la incorporación de la inmunología al análisis Big Data y la transferencia de resultados de investigación.

El plan estratégico es una hoja de ruta dinámica e inclusiva, construida gracias al diálogo con los miembros de la Sociedad. La JD de la SEI designará entre sus miembros dos encargados de mantener y revisar anualmente el plan estratégico, de acuerdo con las necesidades del entorno y los socios, así como renovarlo al menos cada 3 años. Se asignarán también responsa-

bles para cada uno de los objetivos estratégicos, que los pondrán en marcha y acompañarán con indicadores su avance. La siguiente revisión debería por lo tanto iniciarse en 2024 para publicarse antes del fin de 2025. Esperamos que este trabajo nos ayude a dirigirnos más eficazmente como inmunólogos hacia nuestras metas, marcadas entre todos como Sociedad. Agradecemos a todos los que habéis intervenido y a los que interveniréis en las próximas revisiones vuestras apreciaciones. Todas estas conversaciones nos han hecho ver con más claridad hacia dónde dirigir los esfuerzos de la SEI.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Sistemas de gestión de la calidad. Requisitos (ISO 9001:2015), 6.3 Planificación del cambio
- 2 <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/be-the-change/>
- 3 Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales <https://www.aepd.es/es/derechos-y-deberes/cumple-tus-deberes>



RESUMEN PONENCIAS II SIMPOSIO MULTIDISCIPLINAR DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

MESA I. LUPUS

Moderadora: Dra. Yvelise Barrios. *Hospital Universitario de Canarias.*

09.10-09.30 T2T en LES

Dr. José María Pego.

Servicio de Reumatología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Grupo IRIDIS (Investigation in Rheumatology and Immune-Mediated Diseases)-VIGO, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur.

El Dr. Pego aborda el concepto de la estrategia terapéutica “treat-to-target” (T2T) aplicada al Lupus Eritematosos Sistémico (LES). Dicha estrategia consiste en establecer un objetivo individualizado relevante, tomar medidas para alcanzarlo, evaluar si se ha logrado y modificar el tratamiento en caso contrario. En el caso del LES se requiere el empleo de escalas como como SLEDAI, que no utiliza parámetros como anticuerpos o complemento, o PGA y para alcanzar la definición de remisión según consensuada según el grupo de trabajo de DORIS en 2021. Además, más recientemente se ha establecido la definición consensuada del estado de baja actividad lúpica (LLDAS) como un objetivo más asequible. En el caso de la nefritis lúpica los objetivos se centran en la reducción de la proteinuria. En el arsenal terapéutico del LES en la actualidad encontramos desde antipalúdicos y tratamiento corticoideo, hasta inmunosupresores y fármacos biológicos. A fin de reducir las dosis de corticoides y a modo de recomendación general, es necesario adecuar los fármacos a las manifestaciones clínicas. El metotrexato puede ser útil en caso de formas articulares y cutáneas mientras que la ciclofosfamida se puede emplear en la afectación al sistema nervioso central. También son especialmente reseñables en la actualidad el belimumab, el anifrolumab y la voclosporina, esta última particularmente en las formas proliferativas de nefritis lúpica. Es posible que con el advenimiento de estas y otras nuevas terapias para el LES, la estrategia T2T se convierta en una realidad clínica, pero todavía se necesitan más ensayos que comparen el logro de la remisión mediante LLDAS o DORIS como objetivos en un enfoque T2T respecto a la terapia convencional.

09.30-09.50 Lupus eritematoso sistémico complejo: ¿Cómo manejarlo?

Dr. Guillermo Ruiz Irastorza.

Medicina Interna. Hospital Cruces, Bilbao.

El Dr. Ruiz aborda el manejo del lupus eritematoso sistémico difícil a través de la exposición del caso de una paciente de 19 años con LES con vasculitis cutánea y cerebral además de síndrome antifosfolípido asintomático que no había recibido tratamiento. Como puntos clave en la terapia de estos pacientes, se recomienda el tratamiento precoz, haciendo énfasis en el papel de la hidroxicloroquina y la utilidad de los bolos de corticoides. Se recuerda la idoneidad de la suma de tratamientos y no de la sustitución de los mismos, así como de un tratamiento adecuado en la afectación multisistémica. Se repasan los diferentes algoritmos de tratamiento incluyendo el papel de los biológicos. Se destaca la importancia de la vigilancia activa y la sospecha clínica de las posibles manifestaciones como del control de la afectación renal especialmente en situaciones como el embarazo. Las diferencias entre infecciones intercurrentes y exacerbaciones de la patología son escenarios de especial complejidad donde puede tener cabida el uso del tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas. Finalmente se aboga por un trabajo coordinado en equipo e interdisciplinar para el adecuado manejo de los pacientes complejos.



09.50-10.10 Documento de consenso en el tratamiento de nefropatía lúpica

Dr. Manuel Praga.

Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

El Dr. Praga aborda el campo del manejo de la nefropatía lúpica a través del Documento de consenso realizado por el Grupo de Trabajo de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN) donde se recoge de manera práctica y resumida la mejor evidencia actual disponible acerca del diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con nefritis lúpica, incluyendo casos de situaciones especiales. Se repasan las recomendaciones clínicas actuales donde se establecen unos estándares de remisión parcial y completa basados en la proteinuria, hematuria, albúmina sérica y filtrado glomerular tras el tratamiento. Además, se recomienda un seguimiento de por vida dada la posibilidad de recaída. Se expone el algoritmo de tratamiento vigente con unos objetivos terapéuticos estipulados por tiempo desde el tratamiento que se adecúan a la fase de la enfermedad tanto en la fase inicial como en el mantenimiento. Dada la importancia en estos objetivos para la valoración del éxito terapéutico, se exponen diferentes condiciones modificadoras a considerar por su influencia en los mismos como es el caso de los cambios de peso en la proteinuria. El algoritmo del tratamiento inicial tiene como base el tratamiento con hidroxycloroquina y corticoides y, según el estadio clínico e histológico una doble o triple terapia con otros inmunosupresores. El tratamiento de mantenimiento trata de alcanzar la remisión clínica inmunológica manteniendo bajo riesgo de infección y efectos adversos. De cara a sospechar una recaída aconseja la vigilancia de proteinuria, hematuria y función renal y el reinicio del tratamiento de inducción si esta se confirma. En caso de nefritis lúpica resistente o refractaria se puede considerar el uso de fármacos como obinutuzumab, daratumumab o bortezomid, la inclusión del paciente en un ensayo clínico o su derivación a un centro de referencia.

Resumen realizado por: Marta Aguilar Criado, Residente del Hospital Universitario de Badajoz.

MESA VIII. MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Moderadores: Dra. Laura Martínez Martínez. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. Dr. Agustín Albillos. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

09.00-09.20 Papel del TIF-1γ en la relación entre autoinmunidad y cáncer en la dermatomiositis

Dra. Anais Mariscal.

Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Los anticuerpos anti-TIF-1γ se presentan de manera frecuente, aunque variable según la técnica, en los pacientes con dermatomiositis (DM) (14-33%). Permiten detectar a un grupo con alta probabilidad de desarrollar cáncer con una sensibilidad del 78% y una especificidad del 89%, y así realizar las pruebas de cribado y seguimiento pertinentes. La detección de anticuerpos de subclase IgG2 es de utilidad como marcador de alto riesgo de cáncer y de mayor mortalidad. Algunos datos apoyan el carácter paraneoplásico de la DM asociada a estos anticuerpos como la presencia aumentada de TIF-1γ en tumores, músculo y piel de pacientes con DM o la existencia mutaciones en el gen del TIF-1γ en neoplasias de estos pacientes. Sin embargo, un 16-32% de pacientes con DM anti-TIF-1γ no desarrollan cáncer, y no se ha podido establecer si en estos pacientes el tumor ha sido eliminado por el sistema inmune o el mecanismo subyacente diferente. Algunos trabajos recientes identifican la presencia de anti-CCAR1 con mayor frecuencia en los pacientes sin cáncer asociado o en los que este se presenta de manera tardía o en un estadio temprano. También se ha apuntado la asociación de anti-sp4 con menor proporción de neoplasia asociada.



09.20-09.40 **Relación entre histología y terapéutica en las miopatías inflamatorias**

Dr. Sergio Prieto.

Medicina Interna. Hospital Clínic, Barcelona.

Las miopatías inflamatorias son un grupo heterogéneo de enfermedades con distribución global y de causa desconocida que debutan generalmente sobre la cuarta década y afectan a múltiples órganos y tejidos. Existen fenotipos clásicos como la dermatomiositis, la polimiositis, la miositis por cuerpos de inclusión y la miopatía necrosante inmunomediada y fenotipos no clásicos como el síndrome antisintetasa, las miopatías overlap asociadas a otras enfermedades, la DM asociada a MDA5 y la miositis asociada a cáncer. Aunque en los últimos criterios de EULAR se puede llegar a un diagnóstico sin información histológica, esta va a ser clave en aspectos como asegurar el subtipo histológico, lo cual es de especial relevancia en casos de refractariedad. Para obtener un adecuado diagnóstico histológico es necesaria además una muestra idónea, no siempre disponible. Por su parte, los autoanticuerpos permiten tanto la diferenciación respecto a otras entidades, como ayudan a predecir la evolución, posibles afectaciones orgánicas y probabilidad de asociación con cáncer. Las manifestaciones sistémicas finalmente nos guían para completar el diagnóstico. El Dr. Prieto repasa las herramientas actuales y los últimos algoritmos terapéuticos actualizados según el diagnóstico incluyendo situaciones especiales recomendando siempre un individualizado y estratificado. Se destacan las nuevas miositis emergentes tras la terapia con inhibidores de checkpoint por su gravedad, histología característica y afectación cardíaca.

09.40-10.00 **Fenotipos y endotipos cutáneos de las miopatías inflamatorias idiopáticas**

Dr. Agustín España Dermatología.

Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

El fenotipo se considera cualquier característica y rasgo observable de una enfermedad como su morfología, el desarrollo las propiedades bioquímicas o fisiológicas y el comportamiento. El endotipo es el subtipo de una condición que se define por un mecanismo funcional o fisiopatológico. Los autoanticuerpos, entre los que diferenciamos anticuerpos específicos de DM y anticuerpos asociados que también se relacionan principalmente con conectivopatías, se relacionan con distintos fenotipos. Teniendo en cuenta esto, de manera genérica podríamos distinguir tres grandes grupos dentro de la enfermedad asociados a diferentes anticuerpos: un grupo con mayor afectación muscular, un grupo intermedio donde encontraríamos la DM clásica y un grupo con una clínica más variada. Si analizamos las asociaciones individuales, la miositis asociada a MDA5 es descrita como una dermatomiositis amiotópica en la mitad de los casos, con especial afectación pulmonar y articular, úlceras vasculares y lesiones características en palmas de manos. El síndrome antisintetasa tiene poca afectación cutánea, mayor clínica sistémica y característicamente puede presentar manos de mecánico. Los anticuerpos anti-TIF-1γ se asocian a una afectación cutánea extensa de color rojo intenso, poca afectación pulmonar y a tumores. Las formas con SAE se han relacionado con afectación cutánea y afectación muscular progresiva. Las formas asociadas a MI2 tienen afectación cutánea y miopática pero poca afectación pulmonar. También se han visto asociaciones de las imágenes histológicas o manifestaciones concretas como la calcinosis o disfagia con distintos autoanticuerpos. Recientemente se están comenzando a describir clusters dentro de los grupos asociados a un mismo anticuerpo. Ahondando en los mecanismos fisiopatológicos, algunos trabajos han identificado diferencias en los niveles de citoquinas proinflamatorias así como en la firma del interferón entre los diferentes grupos de pacientes según su anticuerpo y en los clusters dentro del mismo.

Resumen realizado por: Marta Aguilar Criado, Residente del Hospital Universitario de Badajoz.



Sarcoidosis hepática y su diagnóstico diferencial con otras enfermedades inmunomediadas hepáticas

Dra. Carlota Londoño.

Digestivo. Hospital Clinic, Barcelona.

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica inflamatoria que se caracteriza por la presencia de granulomas no caseificantes. Se desencadena por la exposición a un antígeno desconocido (agente infeccioso, polvos inorgánicos inhalados, autoantígenos) en individuos genéticamente predispuestos. La activación anormal de macrófagos a través de la vía mTOR provoca su transformación a células epitelioides. Las citoquinas liberadas por macrófagos y células dendríticas inducen la diferenciación de linfocitos T en Th1, Th17 y Th17.1. La activación continuada junto con una respuesta defectuosa de los Treg contribuyen a la formación de granulomas.

La afectación hepática está presente en un 11-80% de los pacientes con sarcoidosis y la mayoría son asintomáticos. Se pueden observar colestasis extrahepáticas por obstrucción de la vía biliar debido a adenopatías en el hilio hepático o intrahepáticas por granulomas localizados preferentemente en los espacios portales. El bloqueo o compresión de los sinusoides hepáticos debido a los granulomas puede provocar hipertensión arterial, agravada por la presencia de shunts arterio-venosos, flebitis granulomatosa de las venas portales y hepática e hiperplasia nodular regenerativa. El síndrome de Budd-Chiari y la trombosis venosa son excepcionales. En una pequeña proporción de pacientes progresa a cirrosis. La afectación hepática se refleja en la elevación de fosfatasa alcalina, GGT, AST, ALT, ECA e IL-12R. El diagnóstico diferencial requiere excluir otras causas de hepatopatías (CBP, colangitis esclerosante primaria o granulomas inducidos por fármacos, causas infecciosas o neoplásicas). La mayoría de pacientes no requieren tratamiento; en el resto se tratan las manifestaciones extrahepáticas mediante corticoides, ácido ursodeoxicólico y otros inmunosupresores.

Resumen realizado por: Paula Alvarez Romero, Residente del Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Update en sarcoidosis pulmonar refractaria a corticoides

Dr. Jacobo Sellarés Torres.

Neumología. Hospital Clinic, Barcelona.

La sarcoidosis es una enfermedad inflamatoria multisistémica con afectación principalmente de tórax, aunque también de piel, ojos, nódulos linfáticos y otros órganos minoritariamente. Según proponen Wurm y colaboradores, se pueden estadiar en:

- I: aumento tamaño ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares.
- II: aumento tamaño ganglios linfáticos, con anormalidades pulmonares.
- III: enfermedad pulmonar difusa, sin aumento de tamaño ganglionar.
- IV: fibrosis pulmonar.

Para adecuar el tratamiento, se debe tener en cuenta la calidad de vida del paciente, el compromiso orgánico y vital y el riesgo de comorbilidades. En general, es recomendable actuar si ocurre un empeoramiento sintomatológico, de la función pulmonar o una progresión radiológica.

Según la Sociedad Respiratoria Europea (ERS), el esquema de tratamiento a seguir sería el siguiente:

- Primera línea: corticoides. Siempre que el paciente lo permita, reducir la dosis.
*En sarcoidosis pulmonar de bajo riesgo solo cuando requieran tratamiento. Contrariamente, existen estudios que muestran que no hay evidencia de mejora de FVC asociada a la dosis de prednisona.
Si los efectos secundarios son significativos o continúa o recae la enfermedad se pasa a segunda línea.
- Segunda línea: inmunosupresores → Metotrexato, Azatioprina, Leflunomida, Micofenolato, Hidroxicloroquina.
Si continúa o recae la enfermedad se pasa a tercera línea.



- Tercera línea: biológicos → Infliximab, Adalimumab (si intolerancia Infliximab).
Si continúa o recae la enfermedad se pasa a cuarta línea.
- Cuarta línea: Rituximab, inhibidores de JAK, Corticotropina, Nintedanib.

El trasplante pulmonar solo está indicado en el 2-5% de los pacientes, pudiendo recidivar de manera asintomática.

Resumen realizado por: *Paula Alvarez Romero, Residente del Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.*

Sarcoidosis e inmunodeficiencias: ¿cruce de caminos?

Oscar de la Calle Martín. Inmunología.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

La sarcoidosis se caracteriza por la formación de granulomas no necrotizantes y su desarrollo depende de la interacción entre factores ambientales (agentes infecciosos, partículas orgánicas o inorgánicas), factores genéticos y epigenéticos. La exposición continua a un antígeno desconocido desencadena la activación de macrófagos y células dendríticas. La liberación de citoquinas provoca el cambio de isotipo de las células T a Th1, Th17 y Th17.1. El aumento de expresión de mTOR lleva a la transformación de macrófagos en células epitelioides, que, junto con la hiperactivación celular y la desregulación de los Treg, que inducen anergia en los T efectores, contribuyen a la formación de granulomas. La evolución de la sarcoidosis puede ser favorable, y resolverse, o puede ser desfavorable y cronificar. Los genes HLA pueden estar involucrados en su evolución, especialmente el HLA-DRB1*03.

Entre las enfermedades inmunomediadas que coexisten con mayor frecuencia con la sarcoidosis se encuentran las inmunodeficiencias. Aunque ambas cursen con afectación pulmonar, la CVID presenta más bronquiectasias y nódulos de mayor tamaño y los pacientes con sarcoidosis tienen más adenopatías hiliares. La CVID se presenta con infecciones recurrentes, niveles bajos de inmunoglobulinas y asociación con autoinmunidad, mientras que estas características pueden estar o no presentes en la sarcoidosis, en la que sí que encontramos incremento del ratio CD4/CD8, menor porcentaje de CD20 y mayor de Tregs en BAL y posible remisión espontánea de la enfermedad. Además, el SLPI podría funcionar como marcador específico de sarcoidosis. En conclusión, la sarcoidosis podría considerarse como un desorden de desregulación inmune.

Resumen realizado por: *Paula Alvarez Romero, Residente del Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.*

Síndrome VEXAS: nuevo paradigma de enfermedad monogénica en el adulto

Dr. Andrés González García.

Medicina Interna. Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

Las enfermedades autoinflamatorias engloban un espectro de enfermedades inmunomediadas, acompañadas de una desregulación del sistema inmune, que desencadena un estado de hiperinflamación. Desde que se describiera la Fiebre Mediterránea Familiar, las técnicas de análisis genético han evolucionado notablemente, permitiendo un estudio más exhaustivo de los genes causantes de estas y otras patologías. La descripción del síndrome VEXAS a finales de 2020 supuso el afianzamiento de un cambio de estrategia diagnóstica, de forma que en lugar de ser la clínica la que sugiera el defecto genético, es el estudio genético el que permite determinar la enfermedad. Las siglas VEXAS definen las características de esta enfermedad: vacuolas, presentes en la serie mieloide y eritroide, pero no en linfocitos; enzima E1 activadora de ubiquitina alterada, transcrita a partir del gen UBA1; síndrome ligado al X, por lo que afecta mayoritariamente a hombres; autoinflamatorio y somático. En estos pacientes es característica la afectación condral a nivel nasal y auricular y es frecuente la afectación cutánea. Entre 40-50% de los pacientes desarrollan un cuadro inflamatorio pulmonar. Además, presentan un riesgo tromboembólico incrementado, aunque se desconoce el desencadenante, ya que cursa con presentación variable. Otro rasgo característico de este síndrome es el compromiso hematológico, cursando con anemia microcítica, acompañado o no de otras citopenias. Se ha descrito frecuentemente asociado a síndrome mielodisplásico, y en menor medida a gammapatía monoclonal o mieloma múltiple. El único tratamiento curativo hasta el momento es el



trasplante alogénico precoz, aunque otros tratamientos inmunomoduladores han demostrado eficacia moderada para tratar los síntomas.

Resumen realizado por: *Paula Alvarez Romero, Residente del Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.*

Dermatosis neutrofílicas

Dr. Vicente García Patos.

Dermatología. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

Las dermatosis neutrofílicas son una manifestación clínica caracterizada por una infiltración neutrofílica a varios niveles (epidermis, dermis o hipodermis), desencadenada por una aberración en la activación de la respuesta innata. La clínica se caracteriza por dermatosis cutáneas, aunque también se presenta con síntomas pulmonares, osteoarticulares, gastrointestinales, mucocutáneas e incluso en SNC. Se diagnostica por exclusión, descartando infecciones en primer lugar, y basándose en la histología. Esta patología responde a inmunosupresores, como corticoides o inhibidores de la quimiotaxis de neutrófilos. El 20-25% de las dermatosis neutrofílicas se asocian con enfermedad hematológica. La pustulosis amicrobiana de las flexuras se presenta con pústulas estériles en la epidermis y es marcador de enfermedad inmunomediada, ya que suele encontrarse asociada con lupus o autoanticuerpos. El síndrome de Sweet se presenta con placas inflamatorias de aspecto pseudovesiculosos, distribuidas por cuello y tronco superior, principalmente. Los desencadenantes pueden ser variados (neoplasia, enfermedad inflamatoria o inmunomediada, vacunación, embarazo), y puede desarrollarse síndrome febril con alteración de reactantes de fase aguda. La infiltración de neutrófilos ocurre a nivel dérmico, aunque puede presentarse a veces a mayor profundidad. Se asocia en gran medida a neoplasias hematológicas de implicación mielóide. El pioderma gangrenoso cursa con infiltración de neutrófilos en la hipodermis, que causan úlceras supurativas de crecimiento rápido con bordes despegados violáceos dolorosos, principalmente en piernas. Puede degenerar a zonas necróticas y aparecer posterior a cirugías, traumatismos, fármacos o enfermedad autoinflamatoria. La dermatitis neutrofílica puede ser causa o consecuencia de nuevos diagnósticos.

Resumen realizado por: *Paula Alvarez Romero, Residente del Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.*

Novedades en enfermedades autoinflamatorias

Dra. Anna Mensa Vilaró.

Inmunología. Hospital Clinic, Barcelona.

Las enfermedades autoinflamatorias son enfermedades complejas, cuyo diagnóstico se apoya en el estudio genético, aunque solo un porcentaje de casos acaba con diagnóstico definitivo. Entre las dificultades a las que se enfrenta el clínico se encuentran: inespecificidad de los síntomas, ausencia de antecedentes familiares, heterogeneidad genética y pleiotropismo, donde una misma variante génica puede generar fenotipos distintos, o un mismo fenotipo puede estar causado por distintas variantes, variantes de significado incierto, patrones de herencia o mosaicismo genético. Se conoce como mosaicismo genético a la coexistencia de tipos celulares con fenotipos distintos. La variante causante del mosaicismo se puede clasificar como germinal, si es heredada de un progenitor u originada de novo en la gametogénesis, o somática, si surge posterior a la formación del cigoto o durante la edad adulta. Es importante conocer el momento en que surge la variante, ya que va a determinar el debut desde el nacimiento o en la edad adulta, y el tipo celular donde se genera, si su expresión es restringida o extendida, y si puede ser transmitida a la descendencia. La frecuencia del alelo mutado suele correlacionar con la clínica. Entre la metodología para estudiar individuos con sospecha de mosaicismo genético se encuentra la secuenciación, por Sanger (para confirmación de variantes) o por NGS (genomas, exomas o paneles; estos últimos idóneos para descartar sospecha), ensayos funcionales (actividad enzimática de ADA), estudios de transcriptómica (firma del interferón) o proteómica (expresión citoquinas), en muestras de sangre periférica principalmente. El mosaicismo genético es un mecanismo clave en enfermedad autoinflamatoria.

Resumen realizado por: *Paula Alvarez Romero, Residente del Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.*



MESA III. ESCLEROSIS SISTÉMICA

Esta mesa comienza con la ponencia 'Complicaciones vasculares graves en la esclerosis sistémica' dada por la Dra. Paloma García de la Peña Lefebvre, en la cual se presenta la esclerosis sistémica como enfermedad autoinmune sistémica predominantemente en hombres y caracterizada por tener un Skin Score modificado de Rodnan o prueba de grosor cutáneo alto. Esta enfermedad está asociada a anticuerpos específicos de la enfermedad anti-centrómero, anti-RNA polimerasa III y anti-fibrilarina, entre otros. Los pacientes con esclerosis sistémica pueden presentar lesiones vasculares como el fenómeno Raynaud e hipertensión arterial pulmonar. En este punto, se señala que el debut de la esclerosis en jóvenes suele acompañarse de un Síndrome de Raynaud severo, de gran inflamación reflejada en un factor reumatoide alto que culminan en úlceras. Después, se hipotetiza la posible causa de estas lesiones señalando la rigidez arterial que tienen estos pacientes y su consecuente riesgo cardiovascular, siendo la tercera causa de muerte más común en personas con esclerosis sistémica diagnosticada. Por último, habla de una serie de predictores de la enfermedad severa que nos pueden guiar en su diagnóstico e incluso predecir su transcurso y complicación: pentaxinas como PCR y PTX3, siendo ésta última una proteína sérica amiloide específica de la formación de úlceras (no sólo se encuentra alterada en esclerosis sistémica, también en arterioesclerosis), y quimoquinas como CXCL4, que junto con la disminución de la DLCO o prueba de difusión de monóxido de carbono, se vincula con hipertensión pulmonar.

En la segunda ponencia, 'Microangiopatía trombótica y crisis renal esclerodérmica', la Dra. Virginia Cabello Chaves nos explica la importancia de encontrar un biomarcador para el síndrome urémico-hemolítico atípico (aHUS) como complicación de la esclerodermia, provocado por activación constante de la vía alternativa del complemento. Aproximadamente un tercio de estos pacientes con aHUS asociado a proceso autoinmune desarrollan también una microangiopatía trombótica secundaria. La microangiopatía trombótica, ya sea primaria o secundaria, suele tener causas multifactoriales, por ello, para diagnosticar un aHUS y microangiopatía trombótica secundaria a esclerodermia, se debe descartar malignidades, inducción por fármacos e infecciones entre otros. La microangiopatía trombótica se caracteriza por una inflamación activa del endotelio debido a la activación constante del complemento. En este caso, se utiliza el depósito endotelial C5b-9 como marcador. Para el diagnóstico no es necesaria la biopsia, pero la Dra. Cabello asegura que nos aporta información de ayuda para conocer mejor la etiología, por lo que propone realizarla cuando ocurra una crisis renal normotensiva, cuyos factores de riesgo predominantes son tratamientos corticoesteroides prolongados o anticuerpos anti-ARN polimerasa III, anti-angiotensina-receptor 1 (anti-AT1R) y antiendotelina-receptor A (anti-ETAR). También destaca alteración de las proteínas GPATCHL y CINND2 como marcadores funcionales de las células tubulares y endoteliales respectivamente. Por último, se centra en posibles tratamientos como el uso de antagonistas de endotelina, que mejoraron el filtrado glomerular, y el bloqueo de C5 mediante Eculizumab, y aclara que este último fármaco hay que administrarlo al inicio, antes de que haga daño, para que respondan los pacientes a éste.

Por último, en la ponencia en formato online de Alfredo Guillén Del Castillo titulada 'Algoritmo terapéutico actual de la afectación intersticial en la esclerosis sistémica', lamenta no haber podido estar en persona, explica que una de las complicaciones de la esclerosis sistémica es la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), responsable del 40% de estos pacientes. Como factor protector de la EPID tenemos los anticuerpos anti-centrómero, mientras que podemos encontrar marcadores de EPID como una FVC < 70% y disminución basal de la DLCO junto con una PCR, IL6 y KL6 altas. Uno de los más novedosos factores en pacientes con esclerodermia para señalar peor pronóstico asociados a EPID es la presencia de anticuerpos anti-RNPC-3. En cuanto al tratamiento de la EPID secundaria a esclerosis sistémica, se destaca inmunosupresores más antibióticos para evitar infecciones. El doctor Guillén presenta varios estudios en los que analiza varios fármacos. La ciclofosfamida pierde eficacia al año y tiene una marcada toxicidad, siendo la endovenosa mejor opción para disminuirla. Micofenolato mofetil o Tocilizumab serían otros fármacos a destacar. También indica que en otros países como Japón está aprobado el uso de Rituximab como en Japón.

Resumen realizado por: Sandra García Jiménez. Residente 2 de Inmunología, H.U. 12 de Octubre, Madrid.



MESA X. TRATAMIENTOS

En la ponencia 'Manifestaciones digestivas autoinmunes de los fármacos inhibidores del *check-point*', la doctora Mar Riveiro Barciela nos recalca el éxito de estos fármacos en más de diecisiete tipos distintos de tumores, y se adentra en los efectos adversos vistos en pacientes en monoterapia, los cuales presentaron eventos adversos como hepatitis y colitis, siendo ésta última la primera causa de suspensión clínica de tratamientos como Ipilimumab o Nivolumab (mortalidad del 1%). En estos pacientes se ve una clínica de diarrea crónica que puede derivar a úlceras o pancolitis en las cuales necesitarán tratamientos anti-TNF α como Infliximab. Hay que hacer un estrecho seguimiento a estos pacientes y diagnosticar con endoscopia la posible colitis secundaria a tratamiento, así como descartar CMV. En cuanto a la hepatitis, pone de ejemplo el Pembrolizumab, que produce en un 30% pacientes fallo hepático. La hepatitis se ve reflejada por el aumento de transaminasas, siendo de gran importancia para un diagnóstico diferencial, destacando la biopsia para ello. En cuanto a tratamiento, probar primero inmunosupresores, pudiéndose usar a bajas dosis glucocorticoides. En toxicidades tipo I y II, la ponente explica que se puede proceder a reiniciar inmunoterapia tras transaminasas normalizadas (en toxicidades III y IV está contraindicado porque aumentan los efectos adversos), ya que sólo el 16% volvió a desarrollar un efecto adverso tras el reinicio de la inmunoterapia, indicando que la recidiva no es universal. Por último, recalca la importancia de crear nuevas combinaciones de fármacos en inmunoterapia para disminuir la toxicidad y el trabajo multidisciplinar.

En la segunda ponencia de esta mesa, 'Nuevos tratamientos para neumopatías fibrosantes progresivas asociadas a autoinmunidad', la doctora Fernanda Hernández González nos habla sobre la fibrosis pulmonar progresiva de causa autoinmune, con alta mortalidad y morbilidad. Explica el razonamiento de la sobreactivación celular por una cascada inflamatoria que desencadena en un proceso crónico fibrótico debida a la continua estimulación de fibroblastos y miofibroblastos pulmonares para que secreten matriz extracelular. Esta fibrosis pulmonar está mayormente asociada a otras enfermedades autoinmunes como esclerosis sistémica o artritis reumatoide. Por esto, a pacientes con estas dos enfermedades hay que mantenerlos vigilados mínimo un año para evitar que desarrollen esta fibrosis. Como criterios fisiológicos, la doctora Hernández señala la disminución de la capacidad vital forzada en el último año de evolución así como de la DLCO. Como criterios radiológicos, destaca la importancia de diferenciar progresión fibrótica de inflamatoria, siendo el TAC una herramienta que nos permite predecir la profesión del paciente. Las nuevas guías de tratamiento consideran los inmunosupresores como tratamiento de primera línea, seguido de un tratamiento antifibrolítico independientemente del origen de la fibrosis pulmonar progresiva. Si el tratamiento de entrada falla, recomienda el uso de Nintedanib. Por último, y como ideas para llevar a casa, la doctora Hernández recalca la importancia de determinar los mecanismos de progresión, encontrar biomarcadores nuevos para clasificar como progresivo, evaluar terapias combinadas y realizar un tratamiento personalizado.

En la última ponencia de esta mesa, 'Bloqueo de IL-12/23 en la enfermedad inflamatoria intestinal y en otras enfermedades inmunomediadas', el doctor Rubén Francés explica el desajuste del sistema inmune como causa de su exacerbada actividad, que provoca la patología autoinmune y autoinflamatoria digestiva. Existe una activación celular de linfocitos CD4+ en enfermedades inflamatorias intestinales, en concreto Th1 y Th17, cuya respuesta es proinflamatoria. Por consiguiente, una de las potenciales dianas son las redes de citoquinas proinflamatorias para bloquearlas. IL12/23 pertenece a la familia de citoquinas IL12 las cuales comparten la subunidad p40. En esta ponencia, se explica la ventaja del anticuerpo anti-p40 para tratar de bloquear la activación de la inflamación y recuperar así la homeostasis. Por otro lado, también se señala la plasticidad de las células Th17, pudiendo revertir su fenotipo a células T reguladoras con las citoquinas adecuadas: disminuyendo IL23 y aumentando TFG β . Apunta también a disminuir las células T efectoras con el fin de evitar el establecimiento de células T de memoria residentes ya que generan una respuesta más rápida. Al terminar, plantea la seguridad de esta posible terapia en humanos al disminuir los niveles de las citoquinas producidas por las células Th17 que en principio se verían reducidas con el anticuerpo anti-p40, aunque señala que sus productos pueden ser producidos por vías alternativas del sistema inmune.

Resumen realizado por: Sandra García Jiménez. Residente 2 de Inmunología, H.U. 12 de Octubre, Madrid.



Vacunación en el paciente & Enfermedad de Behçet

La mesa de vacunación en el paciente fue iniciada con la ponencia “Vacunación en el paciente con enfermedad inflamatoria intestinal”. En estos pacientes existe un mayor riesgo de infección tanto por su enfermedad de base como por el tratamiento inmunosupresor. Por ello, es importante hacer un cribado de infecciones e inmunizaciones para realizar las vacunaciones necesarias antes de comenzar el tratamiento. Destacar el papel de la vacuna frente al Herpes zóster. Esta es una vacuna inactivada de gran utilidad sobre todo en pacientes con tofacitinib, ya que disminuye hasta un 80% la prevalencia de infección por Herpes zoster. La segunda ponencia fue impartida por el Dr. Fernández Pereira donde habló de vacunación en pacientes con inmunodeficiencias. En estos pacientes se recomienda vacunar cuanto antes tras el diagnóstico, aunque sugiere no posponer el inicio del tratamiento inmunomodulador y buscar posteriormente ventanas de oportunidad para la vacunación (como períodos de inactividad de la enfermedad). En los pacientes con inmunodeficiencias se recomienda la vacunación con vacunas inactivadas, estando las vacunas atenuadas contraindicadas en pacientes con inmunodeficiencia combinada severa. Por último, destacó la importancia de la vacunación de los contactos estrechos de los pacientes para aumentar la protección de estos frente a infecciones. La última ponencia de esta mesa se centraba en la respuesta a la vacunación en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), concretamente la respuesta a la vacuna del SARS-COV2. Los pacientes con ERC presentan un envejecimiento del sistema inmune que deteriora las respuestas celulares y humorales. Estos pacientes han demostrado una respuesta subóptima a la vacuna del SARS-COV2, especialmente aquellos con trasplante renal, debido al tratamiento inmunosupresor.

La mesa de enfermedad de Behçet comenzó con la ponencia “Enfermedad de Behçet: visión del dermatólogo”. En ella se comentaron las diferentes manifestaciones mucocutáneas del Behçet (úlceras orales y genitales, eritema nodoso, pápulas...) y los principales diagnósticos diferenciales de cada una de ellas. Importante remarcar la mención al síndrome de MAGIC, un síndrome autoinflamatorio poco frecuente (descrito en 40 casos en la literatura) donde los pacientes presentan rasgos de enfermedad de Behçet que evolucionan a policondritis recidivante. En cuanto al tratamiento de las manifestaciones cutáneas asociadas al Behçet, se ha observado la eficacia del apremilast en ensayos Fase 2 y 3, reduciendo el número y dolor de úlceras y mejorando la calidad de vida de los pacientes. En la segunda ponencia, se expusieron las manifestaciones digestivas del Behçet y la importancia del diagnóstico diferencial con enfermedad inflamatoria intestinal. Ambas enfermedades presentan signos y síntomas comunes tanto intestinales como extraintestinales, aunque existen diferencias entre ambas entidades (úlceras genitales poco frecuentes en EII, granulomas en vellosidades intestinales son patognomónicas de enfermedad de Crohn...) Por último, en pacientes con pancitopenias y afectación digestiva es importante descartar la asociación entre enfermedad de Behçet y síndrome mielodisplásico, ya que estos presentan un peor pronóstico y necesidad de trasplante de médula ósea. Para terminar con las ponencias de esta mesa, la Dra. Rodríguez Caballeira habló en su ponencia “Terapéutica en la enfermedad de Behçet refractaria” sobre los diferentes abordajes terapéuticos según el tipo de afectación orgánica. Cabe destacar el papel de los fármacos anti-TNFa en el tratamiento de las diferentes manifestaciones del Behçet refractario ya que han demostrado ser de utilidad en múltiples estudios. En el caso de la afectación neurológica, se presentó el algoritmo del grupo de Y.Ishigatsubo para el manejo de los pacientes según afectación aguda o crónica.

Resumen realizado por: Ángel López Brull. Residente del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

El síndrome antifosfolipídico (APS) es una enfermedad autoinmune en la que se producen trombos en territorios vasculares producidos por anticuerpos antifosfolipídicos, los cuales son patogénicos de la enfermedad. Son un grupo heterogéneo en el que los dirigidos contra la $\beta 2\text{GP-I}$ son los más comunes. Este síndrome puede presentarse en dos formas: APS primario (*de novo*) y APS secundario (en contexto de otra enfermedad, como ejemplo y la más frecuente, el Lupus). Es una enfermedad de etiología desconocida multifactorial, provocada por la interacción de factores genéticos y ambientales, como infecciones. Respecto la genética, la presentación de HLA-DR4 es la más frecuente y además se ha descrito la presencia de polimorfismos de genes asociados a la coagulación y la inmunidad.



Pueden presentarse diferentes tipos de APS, como APS catastrófico (1% de los APS) o APS con manifestaciones no trombóticas. En el APS catastrófico el tratamiento es muy importante ya que el objetivo es obtener tasas más elevadas de supervivencia, para ello se recomienda utilizar en conjunto anticoagulantes, corticosteroides, recambio plasmático e inmunoglobulinas intravenosas, así se ha observado que la mortalidad disminuye de un 50% a un 30%. En la segunda las manifestaciones pueden ser múltiples y heterogéneas como: trombocitopenia, *livedo reticularis*, neurológicas, nefropatía vaso-oclusiva de pequeño vaso y enfermedad valvular cardíaca.

Las pautas para el tratamiento en general son poco precisas, se recomienda llevar un control de la tensión arterial (inhibidores del eje RAA), estatinas, utilizar al menos antiagregantes y valorar según la clínica (si aumenta el riesgo trombótico) si es necesario el uso de anticoagulantes.

Resumen realizado por: María Riutort Garvi. Residente del Hospital Universitario La Princesa, Madrid.

VASCULITIS

La vasculitis es un grupo de enfermedades en la que se produce la inflamación de los vasos sanguíneos.

La vasculitis mediada por inmunocomplejos es un proceso inflamatorio que puede producir isquemia o hemorragia. También puede afectar la piel, el glomérulo renal, los capilares pulmonares, el aparato digestivo o el sistema nervioso periférico. Dentro de ésta hay diferentes tipos: angéitis/vasculitis leucocitoclástica, urticaria-vasculitis, vasculitis IgA y la vasculitis crioglobulinémica.

La vasculitis ANCA negativa es una enfermedad con una afectación renal entre el 60% y el 80%. La hipótesis se basa en que lo que causaría esta enfermedad es la presencia de otros autoanticuerpos como los anti-LAMP2 y antiplasminógeno. No hay estudios epidemiológicos pero sí transversales en todos los países, y se describe que suele afectar a individuos de menor edad, con mayor prevalencia de afectación cutánea y afectación renal. Se ha reportado un peor pronóstico renal en las vasculitis ANCA negativas ya que además puede existir un diagnóstico tardío y por ello también el tratamiento.

La vasculitis con afectación pulmonar intersticial es una enfermedad inflamatoria granulomatosa necrotizante con afectación de los nódulos pulmonares. Se produce una inflamación traqueobronquial provocando una enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) en la que la manifestación más común es el asma. Existen dos escenarios clínicos: vasculitis más EPID o EPID más ANCAs positivos (el principal es el anti-MPO). Respecto al pronóstico de esta enfermedad, la supervivencia ha mejorado gracias a inmunosupresores pero aun así es la de peor supervivencia y es necesario un consenso multidisciplinar para establecer un tratamiento.

Resumen realizado por: María Riutort Garvi. Residente del Hospital Universitario La Princesa, Madrid.

Actividad extra: Sjögren

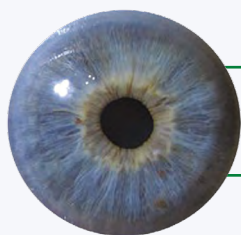
El síndrome de Sjögren es la enfermedad autoinmune más frecuente en nuestro medio, tras la artritis reumatoide, que puede afectar diferentes órganos del cuerpo. La prevalencia de la afectación renal es muy variable (1%-30%) y puede haber diferentes tipos como la afectación glomerular y tubulointersticial. Ésta última es la más frecuente y la más difícil de detectar por lo que mayoritariamente se debe hacer un diagnóstico diferencial con un *screening* uno o dos veces al año. El tratamiento se basa en inmunosupresores en pacientes con deterioro de la función renal, es importante antes del tratamiento realizar una biopsia renal para confirmar el diagnóstico y sopesar el riesgo-beneficio.

En esta enfermedad se están investigando en nuevas dianas terapéuticas, algunos de los agentes candidatos son el rituximab, el rituximab más belimumab, ianalumab, abatacept, iscalimab, entre otros. La mayoría de los ensayos fracasan por el diseño o ejecución de los fármacos, o por ser ineficaces.

Por último, este síndrome puede tener compromiso pulmonar en el que se ve afectado cualquier estructura del pulmón y es más probable cuando la enfermedad ha progresado. Los pacientes tienen peor calidad de vida y pronóstico ya que pueden desarrollar linfoma pulmonar, enfermedad vascular pulmonar e hipertensión pulmonar. Como en la afectación renal, la prevalencia varía mucho (9/20%-70%). Hay que tener en cuenta que un 10% precede o se presenta junto con las primeras manifestaciones de la enfermedad. Hay mucha variabilidad en la respuesta al tratamiento por lo que hay que llevar un estricto seguimiento de cada paciente.

Resumen realizado por: María Riutort Garvi. Residente del Hospital Universitario La Princesa, Madrid.





Visión del autor

Publicado en PNAS 2023 Vol. 120 No. 4 e2208924120.

Nitro-oleic acid regulates T cell activation through post-translational modification of calcineurin

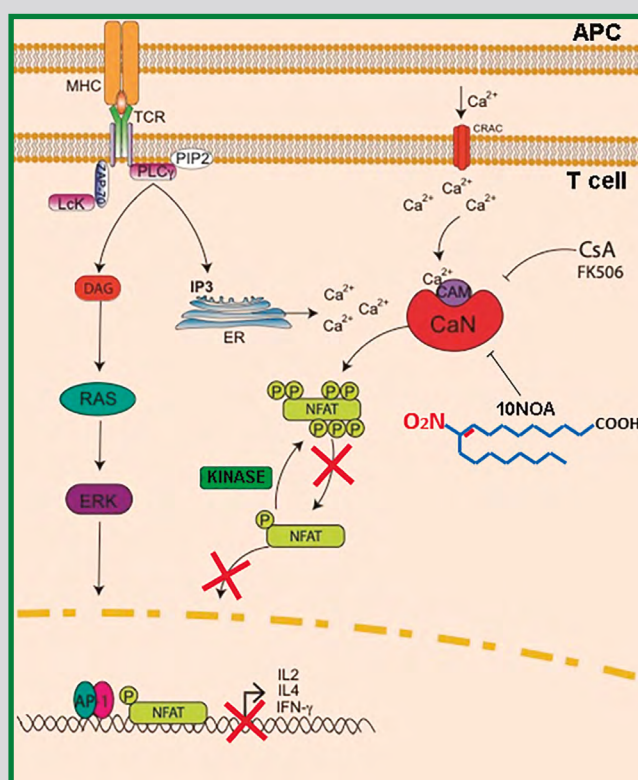
Ángel Bago¹, M. Laura Cayuela¹, Alba Gil¹, Enrique Calvo^{2,3}, Jesús Vázquez^{2,3}, Antonio Queiro⁴, Francisco J. Schopfer⁵, Rafael Radi^{6,7}, Juan M. Serrador^{1,†} and Miguel A. Íñiguez^{1,8,9,10,†}

¹Immune System Development and Function Unit. Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CBMSO). CSIC-UAM, Madrid, Spain; ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Spain; ³Laboratorio de Proteómica Cardiovascular, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, Spain; ⁴Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Division of Vascular Biology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ⁵Department of Pharmacology and Chemical Biology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA; ⁶Departamento de Bioquímica and ⁷Centro de Investigaciones Biomédicas (CEINBIO), Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay; ⁸Departamento de Biología Molecular and ⁹Instituto de Biología Molecular IUBM (Universidad Autónoma de Madrid). UAM, Madrid, Spain; ¹⁰Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa, Madrid, Spain. [†] These authors share senior authorship

<https://doi.org/10.1073/pnas.2208924120>

Nitro-fatty acids (NO₂-FAs), such as nitro-oleic acid (NO₂-OA), are electrophilic signalling molecules with cytoprotective and anti-inflammatory features detected in human urine and plasma. Under pathophysiological conditions NO₂-FAs are produced by the reaction of the nitric oxide-derived nitrogen reactive species, nitrogen dioxide and peroxynitrite, with unsaturated and conjugated FAs.

There are different mechanisms by which NO₂-FAs carry out their actions, however, electrophilic nitroalkylation of Cys is the main mechanism for their signalling activities. This reversible post-translational modification regulates protein function in different biological systems. For instance, nitroalkylation of transcription factors such as Keap1 results in increased expression of antioxidant response genes. In addition, NO₂-FAs exert positive and protective effects on a wide range of animal experi-



mental models of chronic inflammation where T lymphocytes and the activation of the immune system play a key role, such as psoriasis, allergic airway disease, allergic contact dermatitis, and inflammatory bowel disease.

In this work, we have shown that NO_2 -OA modulates the activation of T lymphocytes, reducing the expression of the activation markers CD25 and CD71, IL-2 production and cell proliferation. In addition, NO_2 -OA regulates the transcriptional activity mediated by NFAT, leading to a decrease in the induction of the expression of the cytokines IL-2, IFN- γ and IL4. We further found that the decrease in NFAT activation was due to the ability of NO_2 -OA to inhibit the Ser/Thr phosphatase activity of calcineurin, leading to a reduction in NFAT dephosphorylation and translocation to the nucleus. By mass spectrometry assays, we observed that NO_2 -OA nitroalkylates the catalytic subunit of calcineurin (CaNA), at Cys372, disturbing the functional formation of the CaNA/CaNB heterodimer, a mechanism by which NO_2 -FAs could regulate the transcriptional activity of NFAT.

Altogether, our results suggest that NO_2 -FAs may be potential immunomodulatory agents for the treatment of harmful T lymphocyte-mediated responses associated with autoimmune and allergic diseases.



POR ÁNGEL BAGO

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa
(CSIC-UAM)



Oxidative phosphorylation selectively orchestrates tissue macrophage homeostasis

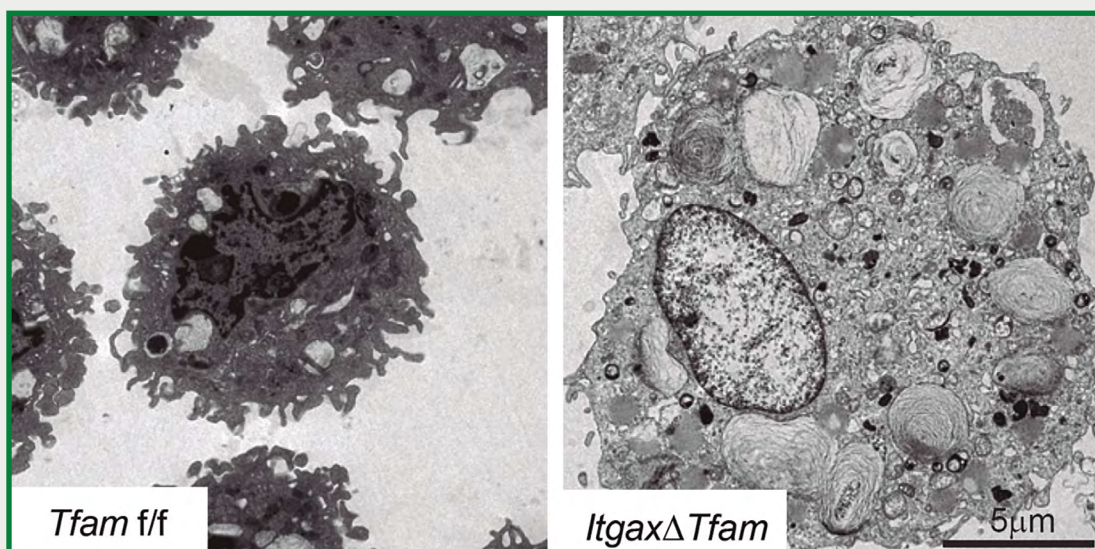
Stefanie K. Wculek^{1,*}, Ignacio Heras-Murillo¹, Annalaura Mastrangelo¹, Diego Mañanes¹, Miguel Galán¹, Verónica Miguel², Andrea Curtabbi^{1,3}, Coral Barbas⁴, Navdeep S. Chandel⁵, José Antonio Enríquez^{1,3}, Santiago Lamas², David Sancho^{1,6,*}

¹Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC); Madrid, Spain. ²Program of Physiological and Pathological Processes, Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CBMSO, CSIC-UAM); Madrid, Spain. ³Centro de Investigaciones Biomédicas en Red en Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES), 28029, Madrid, Spain. ⁴Centro de Metabolómica y Bioanálisis (CEMBIO), Facultad de Farmacia, Universidad San Pablo-CEU; Madrid, Spain. ⁵Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine; Chicago, IL, USA. ⁶Lead contact. *Corresponding authors.

doi: 10.1016/j.immuni.2023.01.011

a fosforilación oxidativa controla los macrófagos tisulares de manera diferencial según el órgano o el estado de homeostasis o inflamación.

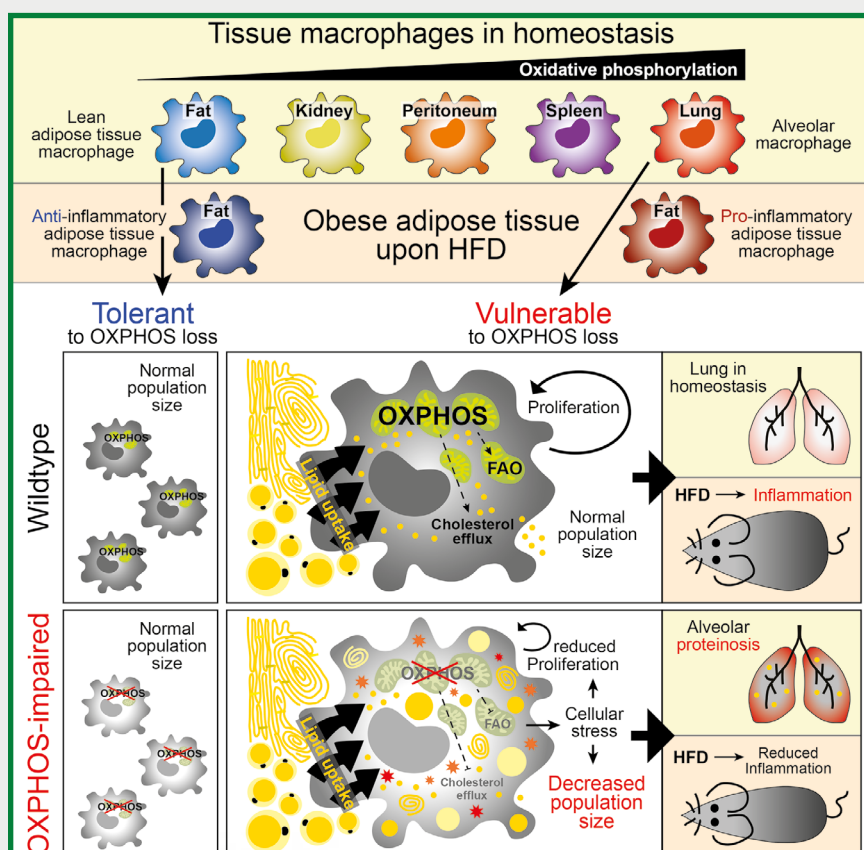
Los macrófagos están presentes en todos los órganos del cuerpo, donde nos defienden de las infecciones y también mantienen el buen funcionamiento de los órganos. Los macrófagos eliminan las células muertas del tejido, facilitando la renovación del órgano. Nuestro análisis muestra que los macrófagos adaptan su metabolismo celular al órgano donde residen y su función dentro de él. En tejidos ricos en grasa y colesterol extracelular, como el pulmón o el bazo, los macrófagos adoptan un metabolismo dependiente de la actividad mitocondrial para degradar estas grasas a través del proceso de "fosforilación oxidativa". En estos tejidos, los macrófagos son dependientes de la actividad de fosforilación oxidativa mitocondrial y, por tanto, mueren si se interfiere la respiración mitocondrial en el pulmón o bazo, pero sobreviven en órganos donde no existe esta dependencia metabólica.



"Imágenes de microscopía electrónica de transmisión de macrófagos de lavado broncoalveolar de genotipo salvaje (izquierda) o deficientes en Tfam (derecha). Tfam es un factor de transcripción de DNA mitocondrial cuya deficiencia reduce la respiración mitocondrial, lo que resulta en la acumulación de estructuras en forma de espiral que contienen lípidos".

Los macrófagos residentes en el tejido adiposo de individuos delgados soportan la presencia de mitocondrias disfuncionales porque su actividad metabólica es menos dependiente de las mitocondrias. No tienen que reciclar grasas, porque los adipocitos son plenamente funcionales para realizar este trabajo. En cambio, en individuos obesos, el exceso de grasa sobrepasa la actividad normal de los adipocitos y esto conlleva la intervención de los macrófagos, acumulando grasas y transformándose en células inflamatorias que promueven el desarrollo de resistencia a la insulina e hígado graso. En estas circunstancias, los macrófagos son muy dependientes de la fosforilación oxidativa mitocondrial para procesar dicha grasa y por ello vulnerables a la inhibición de este proceso. Por tanto, la inhibición selectiva de la fosforilación oxidativa mitocondrial en macrófagos proinflamatorios los elimina específicamente, facilitando la prevención de la obesidad y el síndrome metabólico en nuestro modelo experimental en ratón.

Este descubrimiento tiene potenciales implicaciones terapéuticas para el tratamiento de enfermedades donde los macrófagos proinflamatorios sean patogénicos y dependan de la respiración mitocondrial.



POR STEFANIE K. WCULEK

Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC)



MONOCLONALES

> DUPILUMAB

SARA MARÍA CALLEJA-ANTOLÍN

JUAN GARCÍA-HERRERO

RONALD MAGDIEL COLINDRES-RODRÍGUEZ

Unidad de Inmunología.

Complejo Asistencial Universitario de León.

Avd. Altos de Nava- s/n 24008-León

Autor para correspondencia: scallejaa@saludcastillayleon.es

Nombre genérico	Dupilumab
Nombre comercial	Dupixent
Laboratorio	Sanofi Winthrop Industrie
Clase de anticuerpo	Anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano producido por tecnología de ADN recombinante en las células de Ovario de Hámster Chino (OHC)
Diana	Cadena alfa del receptor de la Interleucina 4 (IL4Ra), común a los receptores de IL4 e Interleucina 13 (IL13)
Vía de administración	Inyección subcutánea
Indicaciones	Dermatitis atópica (DA) Asma con inflamación tipo 2 Rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCPN) Prurigo nodular (PN)
Fecha de la primera autorización	Mayo 2017

Fundamentos para el desarrollo de Dupilumab

Existe un grupo de patologías inmunomediadas que comparten ciertos mecanismos fisiopatogénicos con especial implicación de la respuesta TH2 (*T helper 2*). Entre ellas se encuentran la dermatitis atópica (DA), el asma eosinofílica (AE) y la rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCPN)^[1, 2, 3]. La activación de los LTH a LTH2 viene polarizada por la acción de la IL4 (interleucina 4) y, asimismo tras su activación, ellos producirán IL4, IL5 (interleucina 5) e IL13 (interleucina 13). Estas citocinas están implicadas en relevantes funciones de la respuesta inmunitaria. De esta forma la IL4 favorece la producción de IgE (inmunoglobulina E) por parte de las células plasmáticas; la IL5 es una citocina de especial importancia en la fisiología del eosinófilo; la IL13 favorece mecanismos de inmunidad de algunas mucosas. Es destacable la acción de la IL4 tanto *upstream* como *downstream* en la respuesta TH2^[4].

Más allá de los LTH2 pertenecientes a la inmunidad adaptativa, se ha demostrado que existen en la inmunidad innata células linfoides que producen un patrón de citocinas similar (ILC2). Por este motivo, se ha establecido como término más correcto y global para hablar de estas patologías, enfermedades con inflamación Tipo 2 (T2), que comprendería, tanto los mecanismos de inmunidad adaptativa, como innata (Figura 1)^[4].

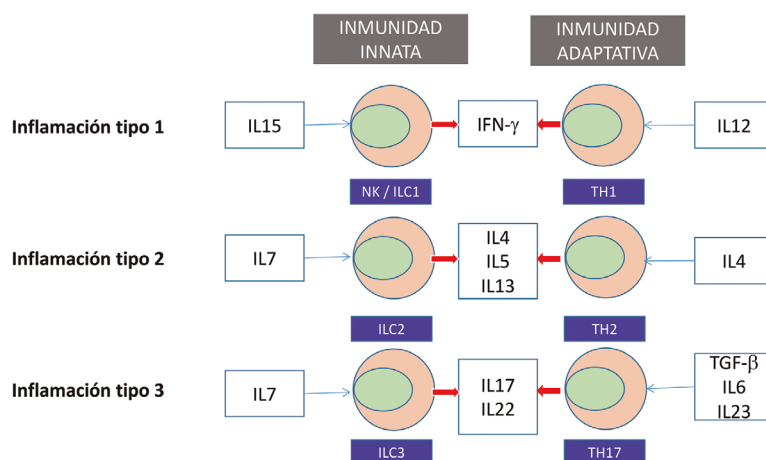


Figura 1. Células efectoras y citocinas principales implicadas en los tres tipos de inflamación.

IFN-γ: interferón gamma; NK: natural killer; ILC: célula linfocito innata;

IL: interleucina; TH: linfocito T helper;

TGF-β: factor de crecimiento transformante β.

Parece lógico, que el abordaje terapéutico de estas patologías con inflamación T2, comprenda el bloqueo de algunas de estas citoquinas, bien mediante su bloqueo directo o mediante el bloqueo de sus receptores^[5].

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal que se dirige frente a la cadena alfa del receptor de la IL4 (IL4R α). Esta cadena es compartida por el receptor tipo I y el receptor tipo II, este último actúa también como receptor de la IL13 (Figura 2)^[5].

Indicaciones según ficha técnica

Desde su indicación inicial en dermatitis atópica, Dupilumab ha ido recibiendo aprobación para inclusión en ficha técnica de nuevas indicaciones. Hasta el momento actual se han incluido las siguientes^[6]:

Dermatitis atópica moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años que son candidatos a tratamiento sistémico, también está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica grave de niños de 6 a 11 años de edad que son candidatos a tratamiento sistémico.

Asma como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o elevada fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), que no estén controlados con corticosteroides inhalados en dosis altas en combinación con otro medicamento para

el tratamiento de mantenimiento, en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años.

En niños de 6 a 11 años de edad como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o elevada fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), que no se encuentren controlados con corticosteroides inhalados en dosis medias a altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCPN) grave en adultos como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales en aquellos en los que el tratamiento con corticosteroides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

Prurigo nodular (PN) en adultos con prurigo nodular (PN) de moderado a grave que son candidatos para terapia sistémica.

Efecto sobre respuesta vacunal

Se ha valorado en los ensayos clínicos la respuesta a vacunación anti-tetánica (T-dependiente) y frente a meningococo (T-independiente) sin que se observen diferencias respecto a grupo control. En la ficha técnica de Dupilumab se hace constar que se carece de datos de seguridad respecto a vacunación con vacunas vivas y vivas atenuadas, por lo que no se deben administrar en pacientes tratados con Dupilumab de forma simultánea^[6].

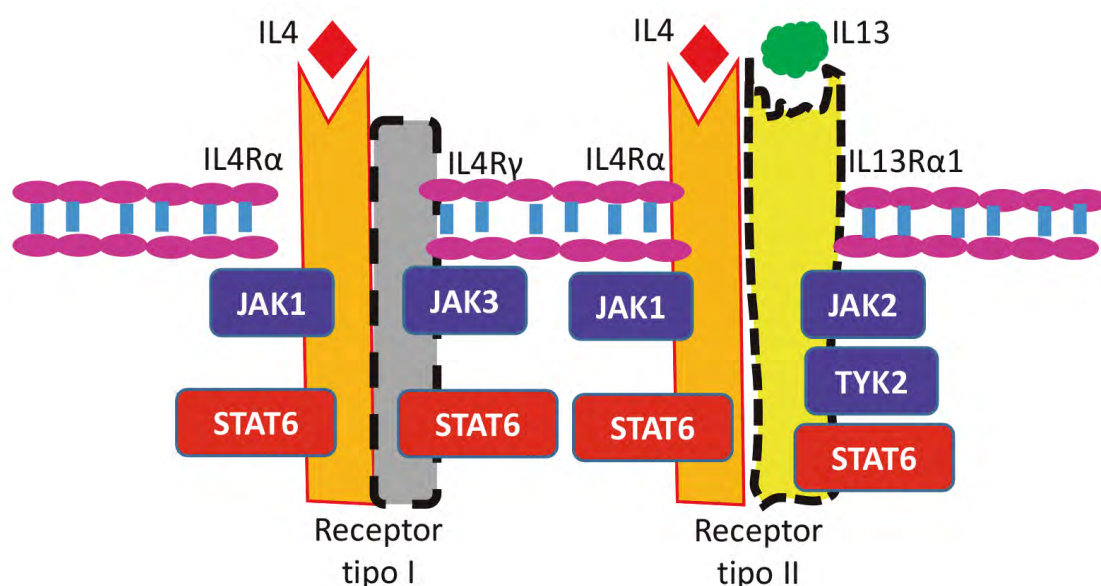


Figura 2. Receptores tipo I y tipo II de la IL4.

IL: interleucina; JAK: Janus kinase; STAT: Signal transducer and activador of transcription;

Inmunogenicidad

En los ensayos realizados para su autorización se evaluó su inmunogenicidad.

El 5 % de los pacientes con dermatitis atópica, asma o RSCN desarrollaron ADA (anti-drug antibodies); el 2 % con respuestas ADA persistentes y el 2 % presentaron anticuerpos neutralizantes.

El 16 % de los pacientes adolescentes con dermatitis atópica desarrollaron ADA; el 3 % con ADA persistentes y el 5 % con anticuerpos neutralizantes.

Finalmente el 9 % de los pacientes con asma desarrollaron ADA; el 4 % mostraron ADA persistentes y el 4 % anticuerpos neutralizantes.

El 2 % al 4 % de los pacientes en los grupos placebo (independientemente de la edad o población), fueron positivos para ADA; aproximadamente el 2 % con ADA persistente y el 1 % con anticuerpos neutralizantes.

Como dato relevante, de forma global menos del 1 % de los pacientes que recibieron Dupilumab desarrolló títulos elevados de ADA que se asociasen con una exposición y eficacia reducidas^[6].

Otras consideraciones relevantes

Se ha informado de algunas advertencias y precauciones especiales de empleo, entre las que destacamos las siguientes.

Casos de **neumonía eosinofílica** y de vasculitis

compatible con **granulomatosis eosinofílica con poliangeítis** (GEPA) en pacientes adultos tratados con dupilumab que participaron en el programa de desarrollo del asma. Casos de vasculitis compatible con GEPA con dupilumab y placebo en pacientes adultos con asma comórbida en el programa de desarrollo de RSCPN. Estos acontecimientos generalmente, pero no siempre, se presentan asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales.

Se debe tratar a los pacientes con **infecciones helmínticas** previas. Antes de iniciar el tratamiento con Dupilumab. Si la infección se produce mientras reciben Dupilumab y no responden al tratamiento antihelmíntico, se debe interrumpir Dupilumab hasta que se resuelva la infección.

Acontecimientos relacionados con **conjuntivitis y queratitis** se han descrito en paciente tratados con Dupilumab, principalmente en pacientes con dermatitis atópica^[6].

Conclusiones

La inflamación T2 se encuentra implicada en la fisiopatogenia de múltiples enfermedades. Dupilumab bloquea la acción de algunas de las principales citocinas implicadas en esta vía. Su uso terapéutico se ha demostrado eficaz en el manejo de los pacientes con este tipo de patologías^[7, 8, 9].

BIBLIOGRAFÍA

- Gandhi, N., Pirozzi, G., y Graham, N. (2017). "Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in Atopic Diseases" *Expert Rev. Clin. Immunol.* **13**(5): 425-437.
- Hulse, K. E. et al. (2015). "Pathogenesis of nasal polyposis" *Clin. Exp. Allergy.* **45**(2): 328-346.
- Merin, E. et al. (2019). "Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease" *Clin. Rev. Allergy. Immunol.* **56**(2): 219-233.
- Annunziato, F., Romagnani, C., y Romagnani, Sergio. (2015). "The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity" *J. All. Clin. Immunol.* **135**: 626-35.
- Papadopoulos, N. J. et al. (2020). "Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4Rα antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation" *Allergy.* **75**: 1188-1204.
- Ficha técnica Dupixent®: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT_1171229006.html [31/02/2023]
- Zaazouee MS, et al. (2022). "Dupilumab efficacy and safety in patients with moderate to severe asthma: A systematic review and meta-analysis" *Front. Pharmacol.* **13**: doi.org/10.3389/fphar.2022.992731
- Melinda, J. et al. (2018). "Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis" *Am Acad Dermatol.* **78**: S28-36.
- Muñoz-Bellido, F.J., Moreno, E. y Dávila, I. (2022). "Dupilumab: A Review of Present Indications and Off-Label Uses" *J Invest Allergol Clin Immunol.* **32**(2): 97-115.

Presentación de casos clínicos sobre toxicidades asociadas a la inmunoterapia en pacientes con cáncer. Segunda parte

**TÍTULO DE EXPERTO EN INMUNOLOGÍA E INMUNOTERAPIA EN CÁNCER,
UNIVERSIDAD FRANCISCO DE VITORIA**

Rafael Sirera

Catedrático de Biología Celular, Universitat Politècnica de València



Os presentamos la segunda selección de casos clínicos en pacientes con cáncer tratados con anticuerpos que inhiben a los puntos de control inmunitarios (ICI). Estos han sido realizados por socios y socias de la SEI que fueron becados en el Título de experto en inmunología e inmunoterapia en cáncer, de la Universidad Francisco de Vitoria. Las indicaciones para el uso de los ICI en el tratamiento del cáncer siguen ampliándose para un número cada vez mayor de neoplasias y, en algunos casos, como tratamiento de primera línea. Paralelamente al aumento del uso de los ICI para el tratamiento de los tumores malignos, también ha mejorado el reconocimiento de los eventos adversos relacionados con este tipo de inmunoterapia (irAE), algunos de los cuales pueden derivar en la muerte del paciente. El irAE más común es la colitis, y afortunadamente la mortalidad asociada es baja, del 2% al 5%. En la selección de casos clínicos que se presentaron en curso, el otro extremo del espectro de severidad está la miocarditis relacionada con la ICI, que es una irAE poco común, pero se asocia con una mortalidad mucho más alta. La quimioterapia citotóxica tradicional tiene varias cardio-toxicidades, que van desde insuficiencia cardíaca hasta arritmias y la miocarditis relacionada con la ICI es una entidad nueva, poco frecuente, pero potencialmente mortal. La miocarditis relacionada con ICI tiene una incidencia informada de 0,04% a 1,14%, pero en comparación con otras IRAE, tiene una mortalidad asociada significativamente mayor de 25% a 50%. Además, el uso de la terapia ICI combinada tiene casi el doble de incidencia

y mortalidad por miocarditis, aunque sigue siendo un evento adverso poco común en comparación con otras irAE.

El mecanismo exacto de la miocarditis relacionada con la ICI no está claro. Los mecanismos sugeridos incluyen algún antígeno compartido entre el tumor y el miocardio, análogo a los mecanismos propuestos de la miocarditis mediada por virus en los que el corazón es el blanco de un proceso de mimetismo molecular. Al igual que en la miocarditis viral, se ha descrito que la miocarditis relacionada con ICI tiene infiltración de células T en el miocardio con la consiguiente expansión clonal de células T tanto en células tumorales como musculares (tanto estriadas como cardíacas). Además, varios estudios han identificado la expresión de PD-L1 en el miocardio de pacientes con miocarditis relacionada con ICI. Sin duda esta nueva toxicidad va a requerir en el ámbito médico una mayor concienciación para sospechar, diagnosticar y tratar la miocarditis relacionada con la ICI.

Por otro lado, en este artículo se presenta un caso con linfocitosis hemofagocítica (HLH), que es un síndrome inflamatorio sistémico que puede convertirse en fatal. La HLH es un irAE poco frecuente en pacientes que reciben inmunoterapia con nivolumab, ipilimumab y/o pembrolizumab y es un síndrome agresivo e hiper-inflamatorio inducido por macrófagos activados de forma anómala y linfocitos T citotóxicos. Aunque es un síndrome raro es potencialmente fatal ya que resulta en citopenia, sangrado y fallo multiorgánico. HLH tiene características clínicas y de laboratorio que son similares al síndrome de libe-

ración de citocinas (CRS). Tanto CRS como HLH tienen activación de macrófagos y del sistema reticulo-endotelial. Por lo tanto, algunos pacientes que desarrollan manifestaciones similares su diagnóstico preciso puede ser ambiguo y hace falta un esfuerzo especial para filiar la sintomatología del paciente pues el diagnóstico precoz es

vital para reducir la mortalidad asociada.

Esta selección de casos también describe dos pacientes con melanoma que presentaron una dermatomiositis asociada a tratamiento con nivolumab y una colitis granulomatosa inducida por ipilimumab.

MIOCARDITIS INDUCIDA POR TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE CHECKPOINT

Virginia Peña Blanco

Farmacéutica. Residente de Inmunología en H. Universitario Fundación Jiménez Díaz (Madrid).



Los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICIs) o inhibidores de checkpoints, son un pilar fundamental en el tratamiento de algunos tumores (1), ya que restauran la acción citotóxica de las células T frente a las células tumorales gracias a la inhibición de reguladores negativos como el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), la molécula de muerte programada 1 (PD-1) o de su ligando (PD-L1). Sin embargo, su acción sobre la regulación del sistema inmunitario puede afectar a los mecanismos de autotolerancia y dar lugar a efectos inmunomediados, cuyo perfil dependerá del esquema terapéutico empleado, siendo más frecuentes en el caso de combinaciones de ICIs. Los efectos adversos descritos con mayor frecuencia afectan a nivel gastrointestinal, neurológico, endocrino, dérmico o hepático. Se han descrito en menor medida efectos sobre el sistema nervioso central, cardiovascular, pulmonar o hematológico. La mayoría de estos efectos adversos cesan con tratamiento inmunosupresor y la suspensión de los ICIs. Sin embargo, la miocarditis es una de las formas de cardiotoxicidad por ICI, que se caracteriza por su morbilidad y una elevada tasa de mortalidad (1).

A continuación, se describe el caso de un paciente con miocarditis linfocítica fulminante secundaria al tratamiento con fármacos inhibidores de checkpoints.

Descripción del caso

Se trata de un varón de 52 años con antecedentes destacables de hipertensión, obesidad, tabaquismo y bloqueo completo de la rama derecha previamente diagnosticado. En 2020 es diagnosticado de un carcinoma renal de células claras en estadio pT1a. Posteriormente, tras detectar progresión local del tumor a nivel renal y desarrollo de metástasis de localización pulmonar, se decide tratar al paciente con una combinación de anticuerpos monoclonales inhibidores de checkpoints (ICIS): nivolumab (anti-PD1) e ipilimumab (anti-CTLA-4).

Dos semanas después de la administración de la primera dosis de inmunoterapia acude a urgencias, presentando en ese momento diplopía binocular, mareo, inestabilidad de la marcha, somnolencia de instauración abrupta y dolor lumbar en los últimos días. Se realiza un TAC al ingreso, que no mostraba signos de patología intracraneal aguda. En el ECG se objetivó bloqueo del ritmo sinusal alternante, con bloqueo aurículo-ventricular de la rama izquierda. Por otro lado, en la analítica presentaba elevación de los marcadores de daño cardíaco: Troponina T 2.701 ng/L [<14 ng/L], CK-MB masa 305,6 ng/mL [0,0-6,2], NT-proBNP 742 pg/mL [<125], CK 15.065 U/L [34-171].

Ante la sospecha de una reacción inmunomediada se decide ingresar al paciente en la Unidad de Cuidados Agudos Cardiológicos y se inició tratamiento con dosis altas de corticoides. Durante el ingreso se realiza una biopsia de tejido endomiocárdico en la que se muestra abundante destrucción tisular, con presencia de áreas de necrosis miocitaria e infiltrado inflamatorio linfocitario, neutrofílico y eosinofílico masivo. El paciente mostró un empeoramiento brusco en las 72h posteriores al ingreso a pesar del tratamiento inmunosupresor con corticoides y micofenolato, desarrolló insuficiencia cardíaca y shock cardiogénico, necesitando medidas de soporte intensivo (intubación orotraqueal y ECMO). Se añadió al esquema terapéutico timoglobulina, plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa. Con estas medidas, el paciente evolucionó favorablemente y pasó a planta. Un mes después recibió el alta y desde entonces se realiza seguimiento en cardiología.

Actualmente se desconoce el mecanismo exacto responsable de la cardiotoxicidad mediada por los ICIs, aunque existen diversas teorías al respecto. Una de ellas propondría que los linfocitos T reconocen a las moléculas de control como antígenos, desencadenando una respuesta inmune responsable de la miocarditis. Diversos estudios

demuestran que PD-L1 se sobreexpresa tanto en células tumorales como en algunos tejidos sanos, entre ellos las células cardíacas endoteliales. Se ha observado que tras el tratamiento con ICIs existe un aumento de PD-L1 en los cardiomiocitos, que podría estimular la respuesta T. Otra posibilidad que explicaría ese aumento de PD-L1 sería el intento de los cardiomiocitos de impedir la acción de los linfocitos T activados por la inmunoterapia, con el objetivo de evitar la progresión de la miocarditis. La siguiente teoría postula que los ICIs favorecen el reconocimiento de antígenos por los linfocitos T, de manera que antígenos tisulares homólogos a los expresados en células tumorales podrían ser reconocidos, dando lugar a la infiltración del tejido cardíaco y desarrollando miocarditis inmunomediada. Por último, se plantea que existe un papel crucial de las citoquinas en el desarrollo de la enfermedad, ya que algunos estudios muestran un incremento significativo de las mismas en el suero de pacientes tratados con combinación de anti-CTLA-4 y anti-PD-1 (1,2). Sin embargo, es necesario realizar más estudios que confirmen dichas teorías.

El número de casos reportados de miocarditis asociados a ICI es bajo, en torno al 1% con una prevalencia mayor (2%) en aquellos casos en los que se emplea combinación de ICIs (3). En cuanto a los tiempos de instauración, la miocarditis aparece precozmente en los pacientes tratados con combinaciones de ICIs como anti-CTLA-4 y anti-PD-1 (15 días frente a los 40 descritos en pacientes tratados con monoterapia) (2), tal y como ocurre en el caso de este paciente. Además, en un ensayo multicéntrico (4) se ha observado que la presencia de factores de riesgo cardiovasculares previos al tratamiento como, por ejemplo: tabaco, hipertensión, tratamiento con estatinas o IECAS, están asociados al desarrollo de este tipo de miocarditis.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que los porcentajes de casos reportados pueden estar infraestimados debido al amplio abanico de síntomas inespecíficos (4) descritos en los estadios iniciales como fatiga, mialgias, dolor de pecho, o disnea. En los casos más fulminantes también se ha descrito la presencia concomitante de miositis y miastenia gravis (5,8). Aunque actualmente el diagnóstico se confirma por resonancia magnética o biopsia cardíaca, donde se observa una infiltración (7) de linfocitos T (CD4+, CD8+) y macrófagos (CD68+), el uso de marcadores cardíacos como la troponina y otros (mioglobina, LDH y CK-MB) pueden ser útiles en la prevención y monitorización de la enfermedad.

Respecto al tratamiento, se recomienda administrar dosis altas de corticoides (prednisona 1-2 mg/kg/día). En caso de ausencia de respuesta precoz está indicada la administración de metilprednisolona (1g/día), pudiendo añadir otras terapias inmunosupresoras como tacrolimus, mico-fenolato de mofetil, timoglobulina, inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis (4,5,6).

Para concluir, dada su baja incidencia y graves repercusiones clínicas es necesario vigilar la aparición de miocarditis inmunomediada en pacientes en tratamiento con ICIs, así como realizar estudios que permitan establecer biomarcadores predictivos.

Referencias bibliográficas

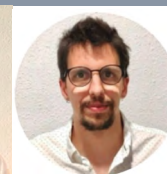
1. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(18):1749-1755.
2. Zou W, Lu J, Hao Y. Myocarditis Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: Mechanisms and Therapeutic Prospects. *J. Inflamm. Res.* 2021 Jul 8;14:3077-3088.
3. Dal'bo N, Patel R, Parikh R, Shah SP et al. Cardiotoxicity of Contemporary Anticancer Immunotherapy. *Curr. Treat Options Cardiovasc. Med.* 2020;22(12):62.
4. Patel RP, Parikh R, Gunturu KS, Tariq RZ et al. Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr. Oncol. Rep.* 2021; 23(7):79.
5. Moslehi J, Lichtman AH, Sharpe AH, Galluzzi L et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: manifestations and mechanisms. *J. Clin. Invest.* 2021;131(5):e145186.
6. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;71(16):1755-1764.
7. Hu JR, Florido R, Lipson EJ, Naidoo J et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc. Res.* 2019;115(5):854-868.
8. Rhee JY, Torun N, Neilan TG, Guidon AC. Consider Myocarditis When Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors Present with Ocular Symptoms. *Oncologist.* 2022 May 6;27(5):e402-e405.

REACCIÓN ADVERSA A INMUNOTERAPIA EN PACIENTE CON MELANOMA METASTÁSICO

Juan Francisco Gutiérrez Bautista¹, David Sánchez Redondo²

¹Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Virgen del Rocío;

²Servicio de Inmunología, Hospital Universitario de Badajoz



Descripción del caso

Mujer caucásica de 63 años sin historia clínica previa que es diagnosticada de melanoma en el talón, espesor de Breslow 8,5 mm, nivel de Clark V, figuras mitóticas 10/mm². Tras el diagnóstico primario, se sometió a una escisión local amplia con disección del ganglio centinela que resultó negativa para enfermedad residual. Posteriormente recibió interferón adyuvante en altas dosis (5 días/semana durante 4 semanas).

Tres años más tarde del diagnóstico primario, la tomografía computarizada (TC) de cuerpo entero reveló una lesión de 45 mm en el lóbulo inferior del pulmón izquierdo. El paciente se sometió a lobectomía y la histología confirmó melanoma metastásico, sin mutación en BRAF. En ese momento, no se proporcionó ningún tratamiento adyuvante.

Un año más tarde, un nuevo estudio por TC reveló varios nódulos pulmonares dispersos en ambos pulmones, ganglios linfáticos agrandados en el hilio izquierdo y en el área gastroesofágica. Dada la recaída del melanoma, el paciente recibió pembrolizumab por vía intravenosa (iv), dosis de 200 mg cada 3 semanas, sin ninguna complicación, excepto una leve elevación de las transaminasas.

Tres meses después del inicio de pembrolizumab, las lesiones y la linfadenopatía aumentaron de tamaño, por lo que se suspendió el anti-PD1. La paciente estaba programada para recibir 4 ciclos de ipilimumab iv, 3 mg/kg cada 3 semanas, como tratamiento de segunda línea. Aproximadamente 2 semanas después de la segunda administración de ipilimumab, se quejó de náuseas, diarrea persistente y escalofríos y fue ingresada para evaluación adicional. Presentaba fiebre de 38°C y abdomen distendido con ruidos intestinales hiperactivos.

Pruebas realizadas

► Hemograma y bioquímica:

El recuento de glóbulos blancos fue de $6,48 \times 10^6/\text{mL}$ con un 71,3% de neutrófilos; proteína C reactiva (135 mg/L); lactato deshidrogenasa (379 U/L); albúmina sérica (27,5 g/L); transaminasas y enzimas colestáticas elevadas (AST: 56 U/L, ALT: 45 U/L, GGT: 307 U/L, ALP: 170 U/L) con bilirrubina normal (0,74 mg/dl); hormona estimulante del tiroides aumentada (17,83 mU/L) por lo que se sospecha

tiroiditis inmunomediada siendo el resto de parámetros endocrinos séricos normales.

► Microbiología:

Los coprocultivos para bacterias, óvulos y parásitos, toxinas de *Clostridium difficile* (A y B), así como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para citomegalovirus (CMV) fueron negativos.

Abordándola como un caso inmunocomprometido, se administraron empíricamente antibióticos de amplio espectro sin resolución de los síntomas.

Se realizó tomografía computarizada abdominal que fue negativa para metástasis viscerales. No obstante, se observaron engrosamiento de la pared del intestino grueso, un hallazgo que respalda la inflamación del colon. La paciente se sometió a una sigmoidoscopia que reveló edema de la mucosa, hiperemia y erosiones en recto y colon sigmoide. Se obtuvieron biopsias representativas para evaluación histológica.

► Hallazgos histológicos:

El examen histológico reveló múltiples granulomas epiteloides pequeños no necrosantes dentro de las criptas con destrucción parcial o completa del epitelio de las criptas y alteración de la membrana basal. Algunos granulomas intracriptales se acompañaron de ruptura de la pared de la cripta y expansión pericriptal. También estaba presente una inflamación activa caracterizada por infiltraciones moderadas linfoplasmocíticas de la lámina propia, criptitis focal y abscesos de las criptas raros. La plasmocitosis basal, los linfocitos intraepiteliales o las distorsiones de la arquitectura de las criptas no fueron evidentes, mientras que los neutrófilos y los eosinófilos fueron escasos. Las tinciones histoquímicas PAS y Ziehl-Neelsen fueron negativas para hongos y bacterias acidorresistentes, respectivamente.

Finalmente, la lesión se informó como colitis granulomatosa probablemente inducida por ipilimumab.

Plan de actuación

Tras el diagnóstico se decidió suspender la inmunoterapia con pembrolizumab y se inició prednisona intravenosa a dosis de 75 mg/dl con mejoría clínica inmediata del síndrome diarreico. Posteriormente, la paciente fue tratada con quimioterapia y no se informaron eventos

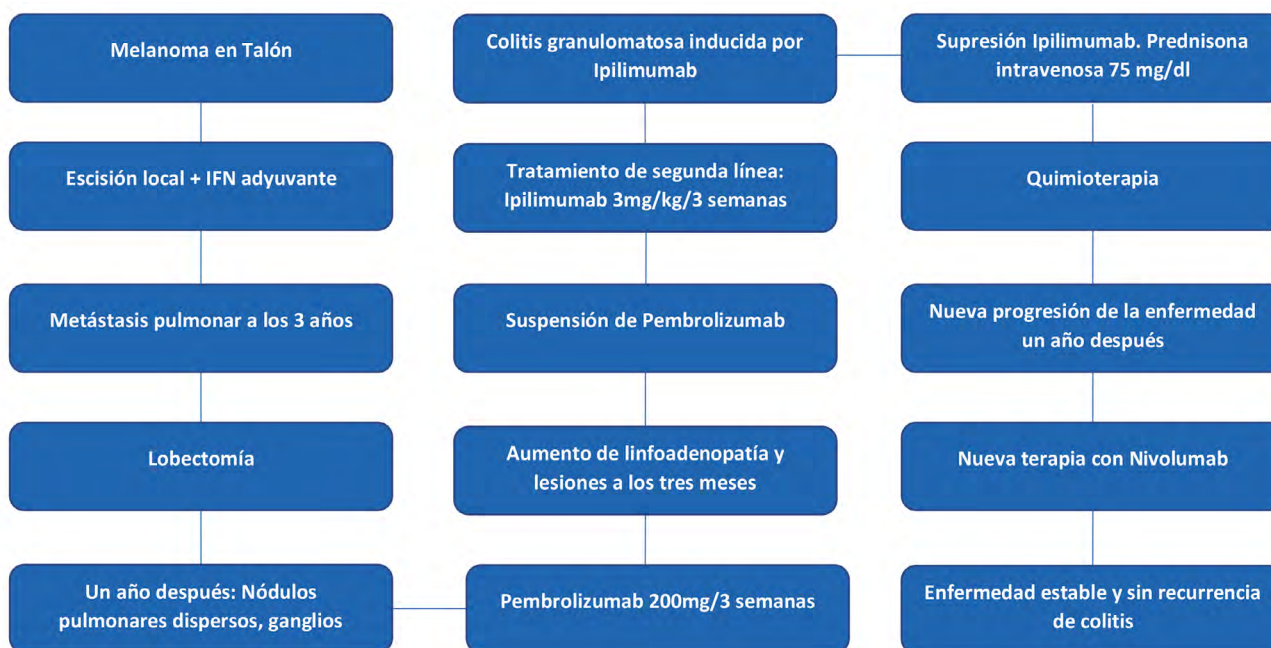


Diagrama de actuación según la evolución de la enfermedad.

adversos graves hasta un año después, cuando la radiología mostró una nueva progresión de la enfermedad. Se comenzó nueva terapia anti-PD1 con nivolumab, y actualmente la paciente está bajo inmunoterapia con enfermedad estable con respecto al estado del melanoma y sin ningún signo de recurrencia de colitis.

Discusión

Los inhibidores del punto de control han transformado la estrategia terapéutica para muchas neoplasias malignas y los médicos deben enfrentar varios aspectos de su implicación oncológica generalizada en la práctica clínica diaria. La colitis es uno de ellos. La endoscopia con toma de biopsia es el paso fundamental inicial en el proceso diagnóstico seguido de una cuidadosa evaluación histológica.

En la bibliografía se han informado varios casos de colitis con formación de granulomas relacionados con la administración de inhibidores de PD1, combinaciones nivolumad/ipilimumad y anti-CTLA4. Las características histológicas de la colitis inducida por anti-CTLA4 y anti-PD1 se superponen significativamente. Se pueden atribuir cuatro patrones histológicos distintos a la colitis inducida por ipilimumab: colitis activa, colitis activa con apoptosis epitelial prominente, colitis activa crónica que simula enfermedad intestinal inflamatoria idiopática (EII) y colitis linfocítica (1). La infiltración de la lámina propia por linfocitos, células plasmáticas, neutrófilos y eosinófilos es constante. La criptitis y los microabscesos de las criptas también son hallazgos comunes. El aumento de cuerpos apoptóticos epiteliales en la base de las criptas

es un rasgo característico de colitis activa con apoptosis epitelial prominente. Un patrón similar al de la EII con signos de cronicidad como plasmocitosis basal, distorsión significativa de la arquitectura de las criptas y metaplasia de células de Paneth puede aparecer en el colon distal si la colitis por ipilimumab no es tratada. Además, se ha descrito un subtipo histológico que simula colitis linfocítica con aumento de linfocitos intraepiteliales, lesión epitelial superficial e infiltración neutrofílica mínima (1,2). Otros estudios relacionaban a ipilimumab con la inflamación en el colon sigmoide y mostró características patológicas que en su mayoría se asemejan a la EII (2).

La colitis asociada a anti-PD1 generalmente aparece como colitis activa que muestra criptitis y abscesos neutrofílicos de las criptas acompañados de aumento de la apoptosis y atrofia o desaparición de las criptas. Otro patrón histológico es la "colitis linfocítica" similar a la observada en la lesión relacionada con ipilimumab, mientras que la colitis anti-PD1 recurrente puede resultar en una colitis crónica activa similar a la EII (2,3).

Con respecto a las subpoblaciones linfocitarias, la población de células T prevalece en la colitis asociada a ICPI. Las células T CD8+ predominan en la lámina propia y el epitelio de la colitis relacionada con anti-PD1, mientras que las células T CD4+ son más numerosas en la colitis inducida por anti-CTLA (4-6). Nuestro caso no cumple con las características histológicas de los subtipos de colitis mencionados anteriormente y parece representar un patrón distintivo de colitis determinado por granulomas intracriptales.

Tabla 1. Estudios en la bibliografía con casos de colitis en pacientes en tratamiento con inhibidores del checkpoint.

Tratamiento	Tumor	Tiempo hasta sintomatología	Colonoscopia	Total pacientes	Pacientes con granulomas	Estudio
Ipilimumab solo o en combinación con vacuna de MM	MM y CR	No informado	Ulceración y eritema	40	3	Beck et al. (7)
Ipilimumab o anti-PD1 o Ipilimumab más anti-PD1 o Ipilimumab más radiofrecuencia	MM y CPCP	Ipilimumab: 33 días	Inflamación difusa y úlceras	90	5	Geukes Foppen et al. (8)
		Anti-PD1: 84 días				
		Ipilimumab más anti-PD1: 27 días				
Anti-PD1 (Nivolumab o Pembrolizumab) o anti-PD1 más Ipilimumab	MM, CP, CU y COCE	84 días	Mucosa normal, colitis leve o severa	17	3	González et al. (9)
Ipilimumab	MM y CPCP	34 días	Ulceración, eritema, erosión	27	2	Marthey et al. (10)
Anti-PD1 (Nivolumab o Pembrolizumab)	CP y CF	Nivolumab: 155 días	Ulceración difusa, úlceras	7	1	Miyahara et al. (11)
		Pembrolizumab: 138 días				

CCR: Carcinoma de células renales; CF: Cáncer de faringe; COCE: Carcinoma oral de células escamosas; CP: Cáncer de pulmón; CPCP: Cáncer de pulmón de células pequeñas; CU: Carcinoma urotelial; MM: melanoma metastásico.

Conclusiones

El diagnóstico de colitis granulomatosa inducida por inhibidores de checkpoints inmunes en la paciente está apoyado por la ausencia de enfermedad inflamatoria intestinal en el pasado, así como infecciones que puedan provocar reacciones granulomatosas intestinales. Por otra parte, el inicio de los síntomas como la diarrea tras el inicio del tratamiento con inhibidores de checkpoints y su remisión tras la administración de esteroides indican el diagnóstico dicho anteriormente.

No puede esclarecerse que fármaco, pembrolizumab o ipilimumab, fue la causa de la colitis granulomatosa, ya que fueron administrados simultáneamente. Sin embargo, según los datos disponibles en la bibliografía y el tratamiento posterior con otro agente anti-PD-1 (nivolumab) sin la aparición de efectos secundarios intestinales, parece indicar que el causante era el ipilimumab.

El diagnóstico de esta rara variante de colitis inducida por inhibidores de checkpoints pone de manifiesto la importancia de vigilar las posibles reacciones adversas de estos tratamientos, así como su estudio para poder discriminar diferencias en los efectos secundarios de los distintos inhibidores de checkpoints.

Bibliografía

1. Trac B, Chen HH, Muhlbauer A, Ma Y, Duan X, Ding X. IpiColitis: ipilimumab-induced colitis with a wide spectrum of histological features. *Am J Dig Dis.* 2018;5:1–11.
2. Som A, Mandaliya R, Alsaadi D, Farshidpour M, Charabaty A, Malhotra N, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: a comprehensive review. *World J Clin cases.* 2019;7(4):405.
3. Chen JH, Pezhouh MK, Lauwers GY, Masia R. Histopathologic features of colitis due to immunotherapy with anti-PD-1 antibodies. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(5):643–54.
4. Bamias G, Delladetsima I, Perdiki M, Siakavellas SI, Goukos D, Papatheodoridis G V, et al. Immunological characteristics of colitis associated with anti-CTLA-4 antibody therapy. *Cancer Invest.* 2017;35(7):443–55.
5. Karamchandani DM, Chetty R. Immune checkpoint inhibitor-induced gastrointestinal and hepatic injury: pathologists' perspective. *J Clin Pathol.* 2018;71(8):665–71.

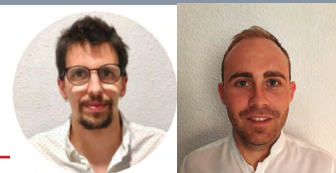
6. Coutzac C, Adam J, Soularue E, Collins M, Racine A, Mussini C, et al. Colon immune-related adverse events: anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade induce distinct immunopathological entities. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(10):1238–46.
7. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, Feldman AL, Hughes MS, Royal RE, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006;24(15):2283.
8. Foppen MHG, Rozeman EA, Van Wilpe S, Postma C, Snaebjornsson P, Van Thienen J V, et al. Immune checkpoint inhibition-related colitis: symptoms, endoscopic features, histology and response to management. *ESMO open*. 2018;3(1):e000278.
9. Gonzalez RS, Salaria SN, Bohannon CD, Huber AR, Feely MM, Shi C. PD-1 inhibitor gastroenterocolitis: case series and appraisal of 'immunomodulatory gastroenterocolitis.' *Histopathology*. 2017;70(4):558–67.
10. Marthey L, Mateus C, Mussini C, Nachury M, Nancey S, Grange F, et al. Cancer immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibodies induces an inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2016;10(4):395–401.
11. Miyahara K, Noda T, Ito Y, Hidaka H, Fujimoto S, Takedomi H, et al. An investigation of nine patients with gastrointestinal immune-related adverse events caused by immune checkpoint inhibitors. *Digestion*. 2020;101(1):60–5.

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO SECUNDARIO A TRATAMIENTO BIOLÓGICO.

David Sánchez Redondo¹, Juan Francisco Gutiérrez Bautista²

¹Servicio de Inmunología, Hospital Universitario de Badajoz;

²Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Virgen del Rocío



Descripción del caso

Mujer asiática de 69 años con melanoma localizado en la zona posterior izquierda que es resecionado sin ninguna complicación. 11 meses tras la operación, una tomografía por emisión de positrones (PET) reveló metástasis en el lóbulo superior del pulmón izquierdo y nódulos linfáticos mediastínicos.

Se inició tratamiento combinado con nivolumab e ipilimumab. Tras la segunda dosis, la paciente comenzó con fiebre, malestar y dolor de cabeza, que remitieron sin tratamiento. Sin embargo, tres días después los síntomas recurrieron junto a una diarrea grado 2. Se procedió a realizar una PET que reveló una moderada inflamación intestinal, pudiendo ser causada por una infección bacteriana o un efecto secundario inmuno-mediado (irAEs). Se inició un tratamiento oral con levofloxacina y antiinflamatorios no esteroideos, pero no se produjo mejora alguna. Además, la paciente refirió una marcada polidipsia y fue ingresada. En el momento del ingreso estaba completamente consciente, temperatura corporal de 39° y presión sanguínea de 96/55 mm Hg. Las pruebas de laboratorio revelaron una disfunción hepática de grado 3 (CTCAE 4.0) y valores elevados de lactato deshidrogenasa y proteína C reactiva. Además, el recuento plaquetario estaba reducido y había un aumento del dímero D (39.5). Se descartó una etiología infecciosa de la disfunción hepática.

Se inició tratamiento antibiótico (levofloxacina 500 mg/día). Al día 4, la fiebre persistía, la función hepática empeoró y aparecieron adenopatías en cuello e ingle. Al día 7 una PET reveló un edema pleural y edema subseroso en la vesícula biliar sin ningún foco aparente de infección. Estos hallazgos llevaron a la sospecha de un síndrome hemofagocítico/linfocitosis hemofagocítica (HPS/HLH).

En la biopsia de médula ósea se objetivó un número aumentado de macrófagos, así como hemofagocitosis. Los tests inmunológicos realizados descartaron una HPS secundaria a una infección o una enfermedad autoinmune. Por lo tanto, la paciente fue diagnosticada de HPS/HLH, y se inició tratamiento con una infusión intravenosa de 50 mg de prednisolona (1 mg/kg).

Discusión

El SPH se da en aproximadamente 1:800.000 japoneses y se clasifica en términos generales como HPS primario, que ocurre en niños, y HPS secundario, que se da en adultos [1]. El HPS primario incluye el HPS familiar causado por anomalías genéticas y el HPS asociado a inmunodeficiencia primaria (por ejemplo, el síndrome de Chediak-Higashi) [2]. El HPS secundario se divide en (a) síndrome hemofagocítico asociado a infecciones (IAHS), (b) síndrome hemofagocítico asociado a malignidad (MAHS), y (c) síndrome hemofagocítico autoinmune

(AAHS). El IAHS puede ser causada por una variedad de factores, y el HPS asociado a virus, un concepto propuesto por Risdall et al [3], representa una gran proporción de casos de IAHS.

El VEB es el virus más comúnmente implicado, aunque el CMV, el virus del herpes simple

y otros virus también pueden causar HPS. La mayoría de los casos de MAHS son HPS asociados a linfomas, siendo el primer caso reportado en 1983 [4]. Todos los linfomas de células T, los linfomas de células natural killer (NK) y los linfomas de células B pueden causar el HPS asociado a linfoma. El linfoma extraganglionar de células NK/T, de tipo nasal, es la causa más común, representando el 45% de todos los casos [5]. Más de la mitad de los casos de los casos de AAHS son secundarios al lupus eritematoso sistémico o a la enfermedad de Still, y en muchos casos, el AAHS se manifiesta cuando la actividad de la enfermedad primaria es alta.

Se cree que el AAHS es una manifestación del síndrome de de activación de macrófagos (SAM) causada por una tormenta de citoquinas [6].

Hasta julio de 2019, se han registrado 9 casos de HPS/HLH secundario a tratamientos biológicos, entre los

que se encuentra este caso. Cinco pacientes eran de sexo masculino y cuatro eran mujeres. La mediana de edad fue de 63 años. El intervalo medio hasta el inicio de los síntomas fue de 6,9 semanas post-tratamiento. Las enfermedades primarias fueron melanoma maligno en cinco casos, cáncer de pulmón en dos, cáncer de vejiga en uno y cáncer de próstata en uno. Los fármacos causantes fueron pembrolizumab en monoterapia en cuatro casos, terapia combinada de nivolumab + ipilimumab en tres, nivolumab en un caso, y monoterapia con ipilimumab en otro. Los tres pacientes en los que la afección se asoció a la terapia combinada de nivolumab + ipilimumab, incluyendo esta paciente, tenían melanoma maligno [7,8].

Para el tratamiento, se administró una terapia de esteroides a altas dosis a todos los pacientes. Seis recibieron únicamente dosis altas de esteroides, y un paciente recibió además etopósido, micofenolato y plasmaféresis/tacrolimus. Los siete pacientes cuyos resultados se comunicaron se recuperaron completamente, con una con una tasa de letalidad del 0%. Además, se confirmó que el tratamiento con ICI era eficaz contra las enfermedades primarias en siete casos. Tres pacientes mostraron una respuesta completa, y otros tres pacientes una respuesta parcial (RP). Sólo un paciente presentó una enfermedad progresiva.

	Día 1	Día 4	Día 7	Día 9	Día 14	Día 21
PLT	9.6	5.4	7.9	13.6	40.9	35.5
Dímero-D	39.5	22.4	11.0	15.7	8.8	-
Fbg	223	160	112	78	172	-
LDH	792	904	904	457	333	205
PCR	13.6	6.3	8.4	1.44	0.12	0.03
Ferritina	1146	-	19460	8943	2647	683
TG	114	-	83	203	274	135

Tabla 1. Valores de los marcadores bioquímicos de la paciente desde el día de su ingreso.

Criterios HLH 2004	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Fiebre	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Esplenomegalia	ND	+	+	ND	+	+	+	+	+
Citopenia (2 o más líneas)	+	+	+	+	+	+	-	+	-
TG elevado o bajo fibrinógeno	+	+	ND	+	+	+	ND	+	+
Hemofagocitosis	-	+	+	+	ND	+	+	+	+
Disminución función NK	ND	+	ND	ND	+	ND	ND	ND	ND
Ferritina > 500 ng	+	+	+	+	+	+	+	+	+
sIL2 > 2400	+	+	ND	+	+	+	+	+	+
Puntuación	ND	8	5	6	7	7	5	6	6

Tabla 2. Criterios clínico-analíticos contemplados en los criterios HLH 2004 en los 9 pacientes publicados en la bibliografía. Una puntuación igual o superior a 5 indica HPS/HLH.

Los nueve pacientes cumplían los criterios diagnósticos (HLH 2004) para HPS/HLH [tabla 2], no obstante, algunos marcadores no alcanzaron su valor máximo hasta los 7-9 días, como la ferritina, el fibrinógeno y los triglicéridos. Por esta razón, es de vital importancia realizar determinaciones de los distintos marcadores de la enfermedad periódicamente, ya que al inicio pueden tener valores normales. Un rasgo distintivo entre un HPS secundario y uno inmuno-mediado por tratamientos biológicos (irHPS/HLH) es que estos últimos se produce una coagulopatía con hipertriglicemia e hipofibrinogemia, lo que puede ayudar al diagnóstico diferencial.

El diagnóstico temprano de la HPS/HLH es vital, ya que sin tratamiento es potencialmente mortal. En contraste con la HPS/HLH, la irHPS/HLH no suele ser refractaria al tratamiento, y con una alta dosis de esteroides únicamente los pacientes responden bien. Sin embargo, debido a que la etiología infecciosa no puede ser descartada en muchas ocasiones, el tratamiento usualmente incluye antimicrobianos.

Conclusiones

Una paciente con melanoma fue tratada con una terapia de nivolumab + ipilimumab en combinación, desarrolló una irHPS/HLH. Tanto los criterios diagnósticos HLH 2004 como el H-score son útiles a la hora de establecer un diagnóstico definitivo. Al contrario que la HPS secundaria, la irHPS/HLH responde mejor a los esteroides, por lo que el diagnóstico precoz es crítico.

Referencias

1. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol.* 2007;86:58-65.
2. Madkaikar M, Shabrish S, Desai M. Current updates on classification, diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). *Indian J Pediatr.* 2016;83:434-443.
3. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer.* 1979;44:993-1002.
4. Jaffe ES, Costa J, Fauci AS, Cossman J, Tsokos M. Malignant lymphoma and erythrophagocytosis simulating malignant histiocytosis. *Am J Med.* 1983;75:741-749.
5. Chang Y, Cui M, Fu X, et al. Lymphoma associated hemophagocytic syndrome: a single-center retrospective study. *Oncol Lett.* 2018;16:1275-1284.
6. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front Immunol.* 2019;10:119.
7. Satzger I, Ivanyi P, Länger F, et al. Treatment-related hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to checkpoint inhibition with nivolumab plus ipilimumab. *Eur J Cancer.* 2018;93:150-153.
8. Hantel A, Gabster B, Cheng JX, Golomb H, Gajewski TF. Severe hemophagocytic lymphohistiocytosis in a melanoma patient treated with ipilimumab + nivolumab. *J Immunother Cancer.* 2018;6:73.

DERMATOMIOSITIS ASOCIADA A TRATAMIENTO CON NIVOLUMAB EN MELANOMA

Antonio Trujillo Aguilera, Álvaro Muñoz Abad

En este caso presentamos a un paciente varón de 40 años de edad con hipertensión arterial en tratamiento con losartán, esteatosis hepática y artralgias intermitentes acompañadas de inflamación inespecífica en hombros, muñecas, rodillas y tobillos como únicos antecedentes. Fue diagnosticado de melanoma medular invasivo a en la región frontal de la hemicara izquierda. Tras la biopsia, el índice de Breslow se estableció en 6,5 mm, además el paciente presentó varias adenopatías cervicales izquierdas y afectación de glándula parótida homolateral. Como tratamiento se decidió realizar una escisión local ampliada, acompañada de parotidectomía izquierda y linfadenectomía de la cadena ganglionar cervical izquierda con radioterapia. A este tratamiento se añadió inmunoterapia con nivolumab, IgG4 humana capaz de unirse al receptor de muerte programada

(PD1) bloqueando de este modo su interacción con sus ligando presentes en células presentadoras de antígenos y el microambiente tumoral, de manera que impide su actuación como regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, y los mantiene en mayor estado de activación y función antitumoral. Se administró así una dosis de 3 mg de nivolumab por cada kg de peso del paciente, repitiendo la pauta cada 2 semanas, sin requerir en ningún momento el uso de paracetamol o fármacos antieméticos.

Tras el séptimo ciclo de tratamiento con nivolumab el paciente desarrolló un cuadro de erupción parcheada eritematosa violácea en la cara, cuello, tronco, cara dorsal de los antebrazos y en la piel de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales. Además, el paciente mostró pérdida de fuerza en cinturas escapular

y pélvica de manera bilateral acompañada de diversas mialgias y artralgias.

En los análisis de laboratorio, destacaron la aparición de un aumento de la aspartato transaminasa, proteína C reactiva y aldolasa (a pesar de no mostrar alteraciones en los niveles de creatina quinasa). En cuanto a la detección de autoanticuerpos, el suero del paciente reveló un patrón moteado fino a título 1/640 en la inmunofluorescencia indirecta sobre células Hep-2, con un ELISA negativo frente a anticuerpos anti TIF1 γ , Jo-1, Mi-2 y PM-Scl. No se profundizó más en el estudio de autoinmunidad mediante ninguna técnica de inmuno-blotting. Se realizaron dos biopsias cutáneas, tomadas del pecho y antebrazo derecho, en las que se observó atrofia epidérmica, infiltrado pauciinflamatorio en dermis superficial, vacuolización basal, exocitosis linfocítica y acumulación mucinosa intersticial dérmica.

Se procedió al re-estadiaje del paciente mediante técnicas de imagen sin apreciarse signos de patología tumoral y, debido a la ausencia de nueva malignidad y a la negatividad de anticuerpos típicos de síndromes paraneoplásicos como el anti-TIF1 γ (positivo en el 42-100% de los casos), se diagnosticó al paciente de dermatomiositis secundaria al tratamiento con anti-PD1.

Para tratar esta toxicidad dependiente de la inmunoterapia, se administraron 60 mg/día de prednisona junto a 10mg semanales de metotrexato, además de anular las siguientes infusiones de nivolumab. Tras cuatro semanas del inicio de esta terapia, se adjuntó a la pauta la toma de 200 mg, cada doce horas, de hidroxiclороquina, obteniéndose una mejoría del cuadro a los 2 meses de su inicio.

Durante la retirada gradual del tratamiento corticoideo, al alcanzar los 5 mg diarios de prednisona, el paciente sufrió una recidiva de la dermatomiositis que se resolvió al emplear una dosis inmunomoduladora con inmunoglobulinas inespecíficas por vía intravenosa a dosis de 2 gramos por kilogramo de peso durante 3 días, tras el fracaso que había supuesto aumentar la dosis de metotrexato a 20 mg cada semana.

Varios meses más tarde, recurrió la patología maligna del paciente, tratándose su melanoma con una dosis única de otro fármaco monoclonal anti-PD1, en este caso, pembrolizumab. Ante este nuevo fármaco, el paciente desarrolló un nuevo brote, muy florido, de dermatomiositis que se trató nuevamente con la misma dosis de inmunoglobulinas intravenosas en ciclos de 4 semanas junto a una nueva pauta de hidroxiclороquina y prednisona, todo ello mantenido durante varios meses, a pesar de lo cual no consiguió llegar a corregirse.

Debido a la toxicidad de la inmunoterapia, se trató el tumor del paciente con un ciclo de cisplatino, vinblastina y dacarbazina que fueron mal toleradas debido a la aparición de una trombopenia severa. Finalmente, el paciente acabó falleciendo a los 2 años desde el diagnóstico inicial.

La decisión de tratar al paciente con cirugía de bordes ampliados, linfadenectomía y radioterapia estaba respaldada por los resultados del ensayo fase II de melanoma en estadio IV S9430, llevados a cabo por el Southwest Oncology Group (SWOG), que establece este nivel de afectación como óptimo para este tratamiento al ser una enfermedad oligometastásica resecable. El uso de nivolumab como primera línea de tratamiento sistémico estándar ya se había demostrado eficaz en diversas publicaciones como "Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation" de C. Robert et. al.. La guía práctica de la European Society for Medical Oncology (ESMO) de 2019, apoyándose en datos de estos ensayos en fase II, recoge la posibilidad de emplear nivolumab como primera línea en melanoma avanzado o metastásico con BRAF wild type. Asimismo, la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), en su guía para el melanoma cutáneo, publicada en 2020, también se hace eco de la recomendación de emplear inmunoterapia en melanomas en estadio III y IV resecable cuando, como en el caso de este paciente, no aparezcan mutaciones en BRAF.

A modo conclusión de este caso que exponemos, queremos destacar que a pesar de que los inhibidores de checkpoints emplean mecanismos que eliminan la inhibición por parte del tumor sobre la respuesta inmunitaria natural y son el tratamiento de referencia en melanoma metastásico, este hecho conlleva la potencial aparición de efectos adversos. La dermatomiositis, que puede aparecer como síndrome paraneoplásico, también ha sido descrita como toxicidad asociados a la terapia con anti-PD1. Aún así, su beneficio-riesgo ha resultado favorable en los ensayos clínicos realizados, lo que ha supuesto su inclusión como fármacos de primera línea en las guías españolas (SEOM) y europeas (ESMO). En este caso, a pesar de realizar las intervenciones adecuadas de acuerdo con la clínica y las diferentes guías, no se consiguió resolver la patología tumoral ni la toxicidad asociadas al tratamiento, por lo que sigue siendo necesaria una mayor individualización de estas terapias a la par que profundizar en el conocimiento sobre cómo prevenir estos eventos.

Inmonólogos



PASCUAL MARTÍNEZ

Área de Inmunología, Departamento de Biotecnología
Facultad de Ciencias. Universidad de Alicante (UA)
San Vicente del Raspeig (Alicante)

Recientemente se está poniendo el foco, a partir de varias cartas de diferentes Catedráticos de Universidad en redes sociales, en las capacidades del alumnado universitario actual. Su formación, su actitud, su aptitud, su interés, su asistencia, sus dispositivos, etc., están siendo debatidas en una mezcla de nostalgia y realidad con opiniones muy diversas, que en su mayoría van en direcciones opuestas, aunque como casi siempre, puede que el equilibrio esté en el centro. Y es que las nuevas metodologías docentes son necesarias, casi obligatorias. Puede que el alumnado sea muy diferente al de hace 20 años, pero ¿qué opinaríamos si fuera igual con los cambios que ha habido? Es posible

Porque enseñar es enseñar, y enseñar a enseñar, y a poder expresarse frente a diferentes audiencias es una competencia básica que toda persona con estudios superiores debería poseer.

que sea tan negativo enseñar con métodos clásicos a este nuevo alumnado como olvidarnos de ellos. Así que bienvenido sea el debate si consigue mejorar la docencia, el aprendizaje, y los futuros profesionales.

Discusiones aparte, una de esas metodologías innovadoras docentes fue la idea del Catedrático Alfredo Corell, coordinador del proyecto Immunomedia, de implicar

al alumnado en la divulgación. Desde hace años, su actividad programada como “Tus defensas salen de cañas” ha llevado a la Inmunología a ser la protagonista en los lugares de ocio^[1]. Este curso hemos tenido el privilegio de poder realizar la versión de alicantina en la Universidad de Alicante, gracias a la colaboración del propio Alfredo Corell. El alumnado de la asignatura Inmunología Aplicada e Inmunopatología de cuarto curso del Grado en Biología) acercó a la gente, en su lugar de ocio, la Inmunología, enmarcándola en la Semana de la Ciencia de 2022. Aunque esta vez en lugar de cañas hemos salido de “tardeo”, que es más alicantino (Figura 1).

La actividad, con el mismo espíritu de siempre, consistió en implicar al alumnado que está cursando la asignatura, arengándolo a impartir (in)monólogos breves sobre temas complejos. El alumnado se agrupó en equipos de tres personas y eligió un tema que abordar, que explicar, en tres minutos. El objetivo, pues, fue que el equipo estudiara un tema y tuviera el reto, siempre difícil, de explicar dicho tema complejo a una audiencia lejana de los comunes términos a los que nuestro gremio está acostumbrado. Como dijo Albert Einstein “Si no puedes explicárselo a un niño de 6 años, es que no lo entiendes”. Y es que esta actividad, aunque desde la perspectiva del público parezca de divulgación, desde la perspectiva del alumnado y del profesorado es de docencia. Porque enseñar es enseñar, y enseñar a enseñar, y a poder expresarse frente a diferentes audiencias es una competencia básica que toda persona con estudios superiores debería poseer. Es decir, utilizar diferen-

VENTE DE TARDEO CON TUS DEFENSAS

**ATORO LIMITADO
ENTRADA GRATUITA**



C/ DE LA PLATA, 7 SANT VICENT DEL RASPEIG

• NOV •

17



20:00



Edición UA

La memoria mágica de tus defensas

Me sube la histamina

Cita Tinder con un celáco

Los cocineros del sistema inmunitario

Ante la duda...Augmentine

Las defensas perdiendo los papeles

Policía inmunológica, ¡arriba esas barreras!

En busca de la célula olvidada del sistema inmunitario

Inscríbete



Un proyecto:

Immuno media

Colaboran:



SEI
Sociedad Española
de Inmunología



PARÖLE
PUB & FOOD



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante





CÓMO LLEGAR



GOBIERNO DE ESPAÑA



MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN



FECYT
INNOVACIÓN



PRESENTADO POR: | FINANCIADO POR:
SANT ALBERT MAGNE 2022 **SAN ALBERTO MAGNO 2022**
UNIVERSITAT D'ALACANT | UNIVERSITAT DE VALÈNCIA



Ensayo artístico sobre el VIH: Alexey Kashpersky www.kashpersky.com

Figura 1. Cartel publicitario del evento.

tes lenguajes, más y menos técnicos para expresar lo mismo en los distintos foros a los que nuestro alumnado deberá enfrentarse en el futuro. Esta actividad estimula el trabajo en equipo, el estudio, la originalidad, el trabajo bajo presión y le hace salir de la zona de confort.

Las actuaciones tuvieron títulos como: “La memoria mágica de tus defensas”; “Me sube la histamina”; “Cita Tinder con un celíaco”; “Los cocineros del sistema inmunitario”; “Ante la duda, Augmentine”; “Las defensas perdiendo los papeles”; “Policía Inmunológica, ¡arriba esas barreras!” y “En busca de la célula olvidada del sistema inmunitario”. Títulos que ya sugieren el tono lúdico o cómico de lo que íbamos a ver. En dichos monólogos hubo desde trucos de magia hasta actuaciones teatrales muy divertidas, que levantaron las risas de una audiencia que llenó el Pub Paröle de San Vicente del Ras-

peig, y que llegaron a tener alguna reseña en la prensa local^[2,3].

Lo más destacable es que los objetivos se cumplieron, participó el 100% del alumnado de la asignatura, hubo diversión, hubo trabajo, y lo más importante, hubo aprendizaje en todos los frentes. Y es que ya hay compañeros/as que acudieron y que quieren repetirlo para sus propias asignaturas en la próxima Semana de la Ciencia.

Es posible que el alumnado sea diferente, pero el profesorado también puede serlo. Al fin y al cabo, nuestro trabajo es encontrar el equilibrio, enseñar, aprender y probar metodologías. A veces valdrán unas y a veces otras. Y la verdad es que, si al alumnado se le estimula, responde. No dejéis de innovar, pues, funcione o no, al menos podremos salir de tardeo.

REFERENCIAS

- 1 Márquez, Mario Martino Sanz, Mercedes Nocito Colón, Carmen Martín Alonso, Luis Alfonso Sanz Díez, Juan Carlos Aragón Vasco, Alfredo Corell Almuzara. (2015) Tus Defensas Salen de Cañas. Esteban Sánchez. *Inmunología*. **34:1** 44
- 2 Bueno V. (18 de noviembre de 2022). Universitarios de Alicante se van de tardeo en clases de Biología. *Diario Información*. <https://www.informacion.es/alicante/2022/11/18/universitarios-alicante-tardeo-clases-biologia-78675356.html>
- 3 Europa Press. (18 de noviembre de 2022). Estudiantes de biología de la UA acercan la ciencia a la sociedad con monólogos científicos. *La Vanguardia*. <https://www.lavanguardia.com/local/valencia/20221115/8607702/estudiantes-biologia-ua-acercan-ciencia-sociedad-monologos-cientificos.html>

La profilaxis preexposición (PrEP) como un método de prevención efectivo frente a la infección por el VIH-1 (Virus de la Inmunodeficiencia Humana)

FRANCISCO JOSÉ OSTOS^{1,2}; ABRAHAM SABORIDO^{1,*}

¹Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Parasitología, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío, CSIC, Universidad de Sevilla, Avda. Manuel Siurot, s/n 41013 Sevilla, España

²Departamento de Bioquímica Médica, Biología Molecular e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, Avda. Sánchez Pizjuan, 4 41009 Sevilla, España

*Autor de correspondencia: Abraham Saborido Alconchel

Como se dice coloquialmente, más vale prevenir que curar. Este es el caso de la infección por el VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana), infección actualmente crónica y sin cura. Se está investigando en diferentes estrategias para la cura de esta infección, lo que pondría fin a una pandemia de 40 años, pero hasta que llegue ese momento, se ha aprobado un tratamiento preventivo para minimizar el alto riesgo de contraer la infección por el VIH-1 en personas seronegativas.

La profilaxis preexposición (cuya abreviatura en inglés es PrEP) se trata de una estrategia preventiva, basada en la administración de fármacos antirretrovirales de forma diaria por vía oral. Se caracteriza por ser una medicación

“La PrEP no reduce el riesgo de transmisión de otras enfermedades de transmisión sexual (ITS)”

bajo prescripción médica especializada y suministrada a través de la farmacia de nuestro hospital de referencia. Esta pauta consiste en Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) en combinación con Emtricitabina (FTC), denominada comercialmente como Truvada®; antes de la exposición al virus y debe acompañarse de medidas para mejorar su adherencia e incidir en la adopción de comportamientos de menor riesgo, como es el empleo del preservativo, el consejo asistido, la educación afectivo/sexual, la reducción del intercambio de jeringuillas o el tratamiento con sustitutivos de los opiáceos. La presencia de estos fármacos en el torrente sanguíneo produce un bloqueo de la transcriptasa inversa vírica, evitando así la

replicación del VIH en el interior de las células de nuestro cuerpo. Este tratamiento está indicado en personas que corren el riesgo de exponerse al VIH de tipo 1 a través del sexo o del uso de drogas por vía parenteral. Esta medida fue aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2016 e implantada en España en 2019 como prestación con financiación pública en la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud.

La PrEP está recomendada por los Centros de Control y Prevención de Enfermedades para personas que no usan preservativo constantemente; han tenido una pareja sexual seropositiva al VIH; han recibido el diagnóstico de alguna ITS en los últimos 6 meses; tiene una pareja seropositiva que se inyecta drogas o comparten agujas, jeringas u otros sistemas de inyección de drogas. Se ha demostrado a través de diferentes estudios una eficacia cercana al 86% cuando se hace un uso adecuado del mismo, se toma a diario, se realiza un seguimiento clínico y analítico y se combina con otras medidas preventivas, como por ejemplo es el uso del preservativo. Esta medicación presenta algunos efectos secundarios leves; en algunas personas suelen aparecer náuseas, falta de apetito o malestar estomacal, que generalmente desaparece tras un mes de su administración.

Tras dos años de la aprobación de la PrEP en España, y a pesar de la pandemia de la COVID-19, es necesario consolidar y estimular los programas de PrEP en todas las Comunidades Autónomas de nuestro territorio, así como ampliar la cobertura de esta cartera con el propósito de mejorar su implantación.

(Adaptado del Documento Consenso Profilaxis Preexposición al VIH en España 19-12-22).

Mundo inmunológico: una ventana al conocimiento

DANIEL CHACÓN-ARGUEDAS, JULIA FERNÁNDEZ BORAITA, REBECA FERNÁNDEZ MEGINO, IVÁN ESTÉVEZ BENITO, MARTA HERRERO ALONSO, ARANZAZU CRUZ-ADALIA, JOSE R. REGUEIRO, ANA V. MARÍN

Dpt. de Inmunología, Oftalmología y ORL, Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid e Instituto de Investigación Fundación 12 de Octubre (Madrid).

@SezaryUCM @acruzadalia @AreaUcm

La Semana de la Ciencia es una de las iniciativas más importantes de divulgación científica en España y, como no, nuestro departamento de investigación en Inmunología participa cada año para conseguir la mayor difusión posible. Para ello, organizamos una iniciativa llamada “**Mundo Inmunológico**”, enmarcada en La Semana de la Ciencia de la Comunidad de Madrid, siendo los organizadores principales Daniel Chacón Arguedas (estudiante predoctoral) y Ana V. Marín (profesora contratada doctora) pertenecientes al grupo de Fisiopatología del linfocito T del departamento de Inmunología, Oftalmología y ORL de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Nuestra propuesta está contextualizada en la figura del técnico de laboratorio, de vital importancia para el correcto funcionamiento de cualquier grupo de investigación. En esta anualidad participaron más de 50 estudiantes de Formación Profesional (FP) del Grado Superior en Laboratorio Clínico y Biomédico del EFA Valdemilanos y del IES Moratalaz, que disfrutaron de varias charlas y unas prácticas de laboratorio de técnicas inmunológicas.

Estas charlas no solo tuvieron la finalidad de aumentar el interés científico de los alumnos y la traslación de los conocimientos teóricos aprendidos sobre inmunología a las facetas más prácticas, sino que también se hizo gran hincapié en las diversas opciones de futuro disponibles para los nuevos profesionales en el mercado laboral actual. Para ello, la actividad fue guiada por personal de investigación de todos los roles, tal como dos experimentadas profesionales con perfil técnico de FP, estudiantes predoctorales o prestigiosos inmunólogos, como el Catedrático

José R. Regueiro y la investigadora Ramón y Cajal y profesora Aranzazu Cruz Adalia. Estos últimos son ambos de la Universidad Complutense de Madrid y dedicaron una charla a la inmunología básica, con el fin de estimular el interés en la ciencia en general y en la inmunología en particular.

En la primera charla, guiada por la profesora Ana V. Marín, los alumnos se acercaron a la inmunología a través de la relación de ésta con la vida real, aprovechando la popularidad de *influencers*, cantantes o presentadores de televisión que padecen enfermedades de carácter inmunológico, tales como autoinmunitarias o infecciones virales crónicas. Además, realizaron una pequeña actividad interactiva en la que se mostraban imágenes de aparatos o material de uso habitual en un laboratorio de inmunología y los alumnos debían adivinar de qué técnica se trataba. El objetivo final era hacerles saber cuáles son las técnicas más relevantes y usadas en el día a día en un laboratorio para el desarrollo de nuestra investigación en inmunología. Por último, hicimos una valoración de las capacidades profesionales de la figura del técnico de laboratorio y cómo estas pueden mejorar con la formación específica, como la gestión económica de un proyecto, la proactividad o la capacitación para el manejo de animales de experimentación.

“Hablemos con un inmunólogo”

La segunda charla fue guiada por el Catedrático José R. Regueiro o la investigadora Ramón y Cajal y profesora Aranzazu Cruz Adalia. Ambos comenzaron transmitiendo a los alumnos qué es el sistema inmunitario y

por qué es tan importante, tratando cómo éste es imprescindible para nuestra supervivencia al revisar los tipos de infecciones con múltiples ejemplos y el impacto que tienen en la mortalidad a lo largo del mundo según la situación socioeconómica particular. Como buenos especialistas en inmunología, continuaron con una explicación sencilla del sistema inmunitario y su funcionamiento desde los mismos epitelios, el sistema de complemento y el desarrollo de una respuesta inmunitaria adaptativa. Además, recordaron a los alumnos cómo unos hábitos de vida saludables contribuyen al mantenimiento de la salud de nuestra inmunidad y evitan situaciones de riesgo para ésta. Para terminar, explicaron a los alumnos cómo la figura del técnico de laboratorio representa un pilar fundamental para el funcionamiento del laboratorio y, desde el punto de vista de un investigador principal, cuáles son las funciones y habilidades que se buscan a la hora de presentar una oferta de trabajo de técnico de laboratorio.

“FP y vida real”

Tras esto, continuamos con la charla FP y la vida real: experiencias de dos profesionales. Para ella tuvimos el honor de contar con María José Gómez Sánchez y Raquel González García, dos profesionales con formación de técnico en FP. Ambas comenzaron por hablarnos sobre ellas, su formación y trayectoria profesional de una manera cercana y amena. Continuaron por aportarnos una guía de supervivencia para superar esa fase de dudas e incertidumbre que todos pasamos tras terminar los estudios y lanzarnos al mundo laboral. Trucos a la hora de elaborar un currículum vitae infalible, plataformas y recursos de búsqueda de empleo y de formación extra o aptitudes esenciales que todo buen técnico de laboratorio debe desarrollar son solo algunos de los puntos destacados de las ponencias. Además, pudimos conocer la amplia gama de salidas laborales que ofrece este título de técnico de laboratorio, aprendiendo que es uno de los títulos más versátiles y valorados. Finalizaron la charla con un resumen de los consejos más relevantes y haciendo hincapié en la importancia de afrontar el trabajo con ganas y buena actitud para lograr una carrera de éxito. Todo ello sin dejar de lado su toque de experiencia y vivencias personales, lecciones que no se encuentran en ningún libro de texto. Sin duda, una de las charlas más prácticas y valiosas de la jornada, pues los asistentes tuvieron ocasión de resolver dudas (¡y traían unas cuantas!) y pudieron interactuar de cerca con profesionales reales.

“Inmunología y el laboratorio”

Durante la última charla, el investigador predoctoral Daniel Chacón-Arguedas conversó con los participantes sobre cómo el conocimiento generado mediante la inves-



Fotografía de los organizadores de “Mundo Inmunológico” durante la realización de la parte práctica de la actividad.

tigación básica en inmunología se ha transformado en herramientas que utilizarán a diario cuando trabajen en laboratorios clínicos o de investigación. Los participantes recibieron información de los tipos más comunes de métodos analíticos basados en anticuerpos, así como de evaluación de la función celular.

Posteriormente, los estudiantes se pusieron manos a la obra con unas pequeñas prácticas de laboratorio guiadas tanto por los citados anteriormente Aranzazu Cruz Adalia, Ana V. Marín y Daniel Chacón-Arguedas como por las estudiantes predoctorales Rebeca Fernández Megino, Marta Herrero Alonso y Lucía Sancho Temiño, Julia Fernández Boraita como *lab manager* y el estudiante del Máster en Investigación en Inmunología Iván Estévez Benito. En estas prácticas pudieron realizar frotis sanguíneos y tinciones con Wright, un segundo experimento en el que pudieron observar el estallido respiratorio en granulocitos y monocitos y un tercero en el que aprendieron sobre la fagocitosis de levaduras por leucocitos.

Para concluir, deseamos agradecer al Rectorado y la Oficina de Transferencia de Resultados de Investigación de la UCM, al Decano, la Gerencia de la Facultad de Medicina y al Vicedecano de Investigación y Doctorado por el apoyo económico y logístico que permitió la realización de esta actividad. Finalmente, nos gustaría expresar un gran agradecimiento a todos los estudiantes y profesores que año tras año creen en nosotros y son el motor de esta actividad. Esperamos seguir creciendo para poder alcanzar a todos los centros educativos que solicitan participar y desean conocer el fascinante “Mundo Inmunológico”.

Monólogos de ciencia en la universidad complutense



NARCISA MARTÍNEZ QUILES

Dpt. de Inmunología, Oftalmología y ORL, Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid e Instituto de Investigación Fundación 12 de Octubre (Madrid).

@MtezQuiles

El pasado 13 de diciembre se celebró el primer certamen “**Divulgación con aroma de turrón**”, organizado por la Unidad de Cultura Científica y de la Innovación de la UCM (UCC+I) que reunió a 16 investigadores representantes de diversas áreas. En el evento participó la embajadora para la divulgación de la SEI, Narcisa Martínez Quiles con el monólogo “**¿Sabes para qué sirve el esqueleto de las células?**”. En tres minutos se destacó que el citoesqueleto no sólo mantiene la estructura tridimensional de las células, sino que también participa mediante su remodelado en la mayor parte de funciones celulares, tales como la migración celular, tan importante para el correcto funcionamiento de las células inmunológicas.

Se mencionó como una polimerización de actina defectuosa es la causa de la inmunodeficiencia llamada “Síndrome de Wiskott-Aldrich”, y a su vez, en el otro lado del espectro, un exceso de actina polimerizada se detecta

como una señal de ruptura de la homeostasis celular que desencadena enfermedad autoinflamatoria, donde se produce inflamación exacerbada sin causa aparente (sin patógenos).

Mencionando brevemente otros dos ejemplos, Jéssica Gil Serna teatralizó el triste episodio de las “Brujas de Salem”, debido como sabéis a la contaminación del pan de centeno por un hongo (el cornezuelo) que produce micotoxinas con componentes semejantes al alucinógeno LSD. Por otro lado, José Ángel Morales García nos habló de las células madre y su potencial regenerativo en enfermedades neurodegenerativas.

El colofón fue la participación del doctorando del Instituto de Salud Carlos III Álvaro Morales, ganador del reconocido concurso nacional de monólogos “FameLab”.

Os animamos a ver el [video](#) que es muy divertido e ilustrativo.



Fotografía de los participantes en el evento, conducido por Ana Casado y María Milán, integrantes de la Unidad de Cultura Científica y de la Innovación (UCC+I) de la OTRI de la UCM. Asistieron al evento los vicerrectores de investigación y transferencia, y Tecnología y sostenibilidad de la UCM. Foto de Miguel Muñoz.

Los tatuajes existen gracias a nuestro sistema inmunitario



RAFAEL SIRERA

Catedrático de Biología Celular, Universitat Politècnica de València

¿Cómo se produce el proceso de fijación de la tinta de un tatuaje en la piel? ¿Qué papel tienen las células del sistema inmunitario en este proceso?

A mucha gente le gusta decorar su cuerpo con tatuajes permanentes. Los tatuajes están de moda, y los que los llevan los suelen lucir con gusto y orgullo, pues muchos de ellos son auténticas piezas de arte o mensajes muy relevantes para los portadores. Los tatuajes existen gracias a que tenemos artistas y a que se ha desarrollado la técnica de introducir tinta de colores dentro de la piel. Pero a las células del sistema inmunitario les corresponde el rol de hacer que los tatuajes no sean efímeros y perduren en el tiempo, conservando tanto su tonalidad como la integridad de sus trazos, sin permitir que apenas se difuminen o dispersen por la piel. El ser humano se tatúa desde hace más de 5000 años y, a aunque parezca mentira, hasta hace apenas tres años nadie se había parado a estudiarlo científicamente. En este artículo os voy a contar como es la participación precisa del sistema inmunitario en la fijación de los tatuajes.

La piel

Anatómicamente, la piel consiste en tres capas de tejido apiladas. La capa más externa es la **epidermis**, que es un estrato córneo que nos aísla y nos protege del medio externo. A continuación tenemos la **dermis**, una capa fibrosa y elástica que soporta y refuerza la epidermis. Y para terminar tenemos la **hipodermis** que es un tejido más graso que nutre a las otras dos capas, a la vez que es un buen aislante mecánico y térmico. Vamos a ver con un poco más de detalle las dos capas más externas.

La **epidermis** no es una monocapa, sino más bien muchas capas apiladas de células haciendo estratos. Las células que más abundan son los queratinocitos que se caracterizan por estar tan firmemente unidos entre sí que hacen que la piel sea impermeable. En verano podemos ver fácilmente esta fuerza de unión pues cuando nos quemamos por el sol, nos podemos arrancar grandes parches de las células muertas que se mantienen juntas por estas uniones. Los que están en la parte más externa producen tanta queratina (proteína fibrilar dura que forma pelos, uñas, pezuñas o cuernos en los animales) que al final mueren

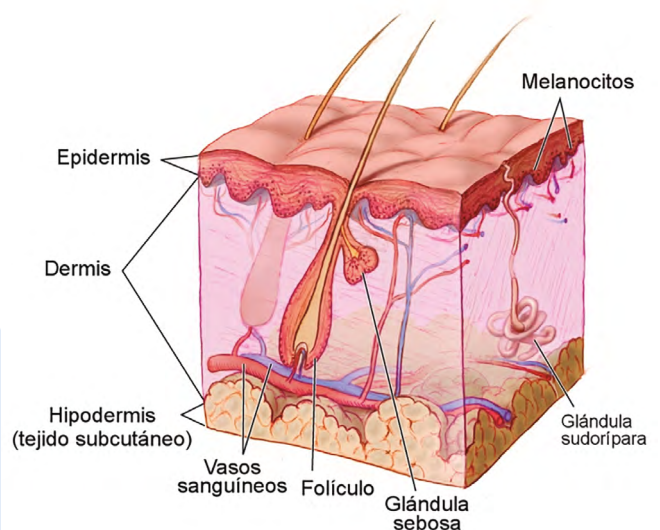


Imagen. Wikipedia.

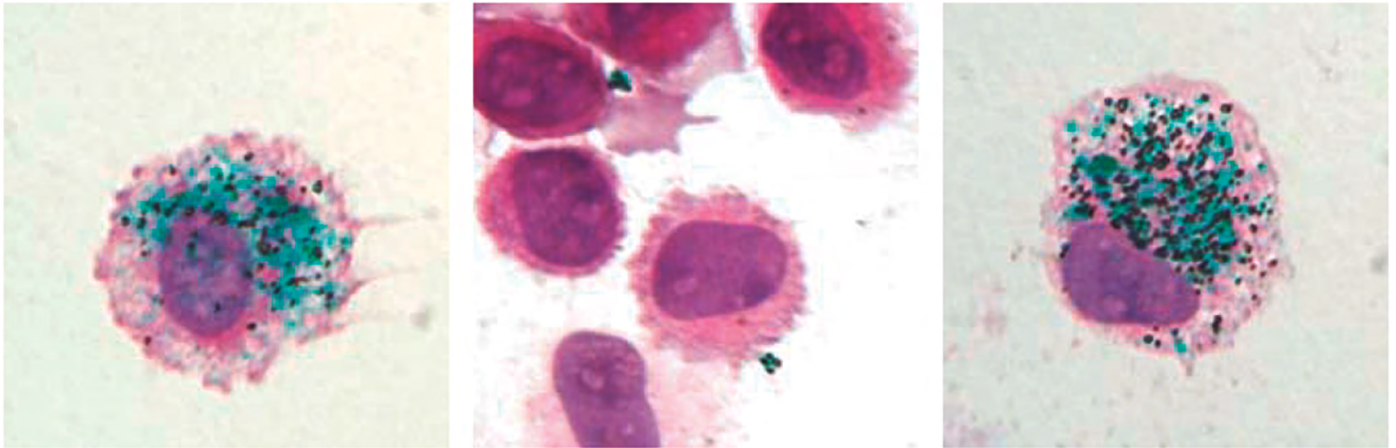


Imagen. Baranska, A., et al.

y pierden hasta el núcleo celular, pero se mantienen en la piel formando ese aislante córneo. Embebidas entre los queratinocitos tenemos a los **melanocitos** que nos protegen de la radiación ultravioleta y pigmentan la piel y a las **células de Langerhans**, que son un tipo de células dendríticas (del sistema inmunitario) con la importante característica, por su ubicación, de ser muy resistentes a las radiaciones. Dependiendo de la localización, la epidermis tiene más o menos capas (por ejemplo la planta de los pies tiene muchas frente a la piel en el antebrazo, que es más fina y sensible). Mientras que los **queratinocitos** se intercambian cada dos o tres semanas, los melanocitos y células de Langerhans viven años en la epidermis. Y viven tanto que hasta la exposición ambiental las pueden convertir en células malignas provocando melanomas o histiocitosis respectivamente.

La **dermis** es la segunda capa compuesta por una matriz de tejido conectivo muy elástico gracias al colágeno y a los glicosaminoglicanos, que están muy hidratados. Embebida en la matriz tenemos tanto a los folículos pilosos como a las glándulas sebáceas y las sudoríparas junto con terminaciones nerviosas y vasos sanguíneos y linfáticos. Además hay **fibroblastos** que son las células que producen esta matriz, y como no podía ser de otra forma, en la dermis tenemos otros componentes inmunitario como **macrófagos**, otras células dendríticas y linfocitos. Las células de Langerhans, las dendríticas y los macrófagos son células presentadoras de antígenos pues fagocitan a los invasores y además, gracias a ello se los muestran a los linfocitos, que son las células de la inmunidad adaptativa. Hay una diferencia muy importante entre las células de Langerhans y el resto. Mientras que los macrófagos y dendríticas se van repoblando constantemente a partir de células precursoras de la sangre, las de Langerhans se situaron en la piel durante el desarrollo embrionario y solo se regeneran a partir de ellas mismas.

El tatuaje

Los tintas de los tatuajes están basadas en pigmentos insolubles, principalmente basados en la química del carbono o metálicos, que forman una dispersión coloidal en un líquido contenedor. Las agujas que usa el tatuador se meten entre 50 y 3000 veces por minuto a distintas profundidades, dejando su carga de tinta dentro de la piel tanto en la epidermis como en la dermis, donde se asienta por capilaridad. Solo una fracción de la tinta que coloca un artista llega a la dermis, y esta es también la razón por la que los nuevos tatuajes tienden a perder tinta a medida que se curan. Durante muchos años se pensó que los fibroblastos eran los que mantenían la tinta inyectada en su sitio. Pero hoy en día sabemos que esto no es así. Veamos.

Este proceso de inyección tiene dos consecuencias sobre nuestra piel. La primera es que estas punciones crean lesiones en la piel y desencadenan el proceso de reparación tisular. La segunda es que la tinta es un agente extraño y por consiguiente se debe actuar contra ella e intentar destruirla y eliminarla. Justamente ambas actividades son inducidas y realizadas por nuestro sistema inmunitario. Además, la piel recién tatuada se hincha, de la misma manera que respondería a cualquier otra herida, y la sangre y la linfa se llevan hasta los más pequeños trozos de tinta. Y ahora llegan los grandes protagonistas de nuestra historia. Los macrófagos y las células dendríticas de la piel. Con el objetivo de protegernos de estas microlesiones, van a migrar (moverse) hacia esa zona del tejido lesionado y una vez allí secretarán proteínas reparadoras y activarán a los fibroblastos para que colaboren en la reversión del daño tisular. Pero al llegar allí también se van a encontrar con esas partículas extrañas de la tinta, mejor dicho, con las partículas insolubles de la tinta que no se drenaron por la circulación y las van a fagocitar (meter dentro de la célula). Los macrófagos al fagocitar realizan tres funciones, por un lado eliminan de la matriz la amenaza

y por otro lado ya dentro de la célula dirige lo engullido a los lisosomas que son auténticas máquinas de destrucción. Así los macrófagos harían desaparecer la tinta y repararían las lesiones ocasionadas. La tercera función sería esa que hemos comentado de presentación antigénica a los linfocitos.

Pero a estas alturas ya sabemos que este proceso fagocítico no es lo eficiente que debería ser pues los tatuajes no desaparecen y perduran. Ello se debe a dos causas. En primer lugar, ese carbono mineral o metales de la tinta no son biodegradables por lo que el macrófago a pesar de poner todo su empeño y generar enzimas y ácidos, no es capaz de destruirlos y lo único que consigue es almacenarlo en vesículas (vacuolas) en su interior celular. En segundo lugar, y debido a que la cantidad de tinta que penetra es muy elevada en el contexto del tamaño de una célula, esta fagocitosis se da de forma tan masiva que los macrófagos engordan tanto que son incapaces de desplazarse a través de los espacios que genera la matriz extracelular de la dermis. Es por ello que se fijan con mucha precisión en el lugar de la punción y la acumulación de muchos macrófagos por milímetro cuadrado hace que la tinta del tatuaje sea visible y permanente.

El secreto de la permanencia del tatuaje

En biopsias ya se habían visto que la captación de tinta era mayor en los macrófagos que en los fibroblastos. Pero aunque ambos tipos celulares viven muchos años, acaban muriéndose. Entonces, ¿qué es lo que hace que la tinta siga quedándose en el mismo sitio? Gracias a los experimentos de Baranska y colaboradores ahora sabemos lo que sucede. Cuando un macrófago muere, simplemente libera las partículas de tinta que había estado almacenando y que quedan atascadas momentáneamente entre la matriz y los fibroblastos. Rápidamente aparece otro macrófago, limpia los restos celulares y engulle las partículas y las vuelve a fijar precisamente en el mismo sitio. Además, las partículas de pigmento presentes en la tinta del tatuaje son bastante grandes y, debido a su tamaño, no se drenan a los ganglios linfáticos a través de los vasos linfáticos. Así que tan pronto como son liberados por macrófagos moribundos, permanecen atascados hasta que otro macrófago los ingiera. Las células de Langerhans también incrementan

su número en las zonas tatuadas y participan de manera análoga en el mantenimiento de los tatuajes.

Pero la trascendencia de un tatuaje va más allá de quedarse en la piel. Además de los macrófagos, en la piel tenemos células dendríticas y células de Langerhans que aunque son estáticas como los macrófagos, tienen la peculiaridad de que cuando fagocitan se transforman en células móviles. Su objetivo es migrar desde la piel hasta los ganglios más próximos para intentar generar una respuesta inmunitaria adaptativa contra el invasor, en este caso la tinta. Pues bien estas carga de tinta que llevan a los ganglios, cuando las células dendríticas mueran con el tiempo, los macrófagos del ganglio la fagocitaran también cerrando el círculo y haciendo que la tinta perdure en los ganglios también (Schreiber et al. 2017). Una anotación antes dije que la tinta no drena a través de la linfa, y así es; si aparece en los ganglios es por el transporte de la misma por células dendríticas. Esta tinción de tejidos y ganglios se puede hacer bajo otras circunstancias como la exposición a partículas de polvo contaminante, por ejemplo en trabajar en una mina, fumar o por la misma polución ambiental de las ciudades tiñendo de negro los pulmones y la llamamos antracosis. Afortunadamente este transporte de la tinta se da en mucha menor magnitud y los que se tatúan no tienen teñidos los ganglios con la misma intensidad que la piel.

En definitiva esta forma de expresión humana tiene mucho de arte, mucho simbolismo y mucha fisiología de la respuesta inmunitaria. A la precisión del artista se le alía la precisión del sistema inmunitario y gracias ambos logran lo que tanto desea el portador de los tatuajes, su inmutabilidad a pesar del paso del tiempo.

Rafael Sirera @rafaelsirera · 28 mar. 2021



El ser humano se tatúa desde hace más de 5000 años y, a aunque parezca mentira, hasta hace apenas tres años nadie se había parado a estudiar científicamente. En este hilo os voy a contar como es la participación precisa del sistema inmunitario en la fijación de los tatuajes...

[Mostrar este hilo](#)

6,77 mil

2,12 mil

67

Impresiones ⓘ

756 mil

Interacciones ⓘ

176 mil

Ampliaciones de detalles ⓘ

96.400

REFERENCIAS

Schreiber, I., et al. Synchrotron-based v-XRF mapping and μ -FTIR microscopy enable to look into the fate and effects of tattoo pigments in human skin. *Sci Rep* 2017; 7: 11395. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11721-z>.

Baranska, A., et al. Unveiling skin macrophage dynamics explains both tattoo persistence and strenuous removal. *J Exp Med* 2018; 215: 1115–1133. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20171608>.

Este artículo fue publicado originalmente en “The Conversation” el 11 de abril de 2021 por Rafael Sirera, de la Universidad Politécnica de Valencia. (<https://theconversation.com/los-tatuajes-existen-gracias-a-nuestro-sistema-inmunitario-157379>)

Los tatuajes agujonean nuestro sistema inmunitario: estos son sus riesgos para la salud



NARCISA MARTÍNEZ QUILES

Dpt. de Inmunología, Oftalmología y ORL, Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid e Instituto de Investigación Fundación 12 de Octubre (Madrid).

@MtezQuiles

Queridos compañeros de la SEI,

Ahora que tatuarse está tan de moda, os dejamos esta publicación divulgativa en la que se analizan algunos de los riesgos que pueden producirse al hacernos un tatuaje. Esperamos que al leerlo, si decidís haceros un tatuaje os acordéis de vuestro sistema inmunitario, y sea una decisión un poco más informada.

Se calcula que el 38 % de la población mundial luce algún tatuaje, y España es el sexto país con un mayor número de adeptos a la tinta. Al margen de su significación artística y social, y ahora que el número de aficionados a dejar marcas indelebles sobre su cuerpo ha aumentado considerablemente, cabe reflexionar sobre sus posibles riesgos para la salud. Aquí los analizaremos desde la perspectiva de la respuesta inmunitaria.

Compuestos potencialmente tóxicos

Los tatuajes se pueden definir como la introducción de pigmentos exógenos en la parte superior de la dermis. Actualmente se ejecutan en la piel, en los labios y hasta en el globo ocular, aunque esta última práctica es poco habitual.

Es muy importante que exista una regulación para controlar la calidad de las tintas que se comercializan, labor llevada a cabo en Europa por la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA, por sus siglas en inglés). Por ejemplo, establece los niveles máximos de concentración de componentes potencialmente nocivos, clasificados en distintas categorías: carcinogénicos

(máximo de 0,00005 % en peso), tóxicos para la reproducción (0,001 %), sensibilizantes cutanéos (0,001 %), etc.

La normativa indica, además, que el etiquetado debe especificar: “Contiene níquel o cromo. Puede provocar reacciones alérgicas”. Esto nos da una idea de que los componentes de los tatuajes no son inocuos y pueden no pasar desapercibidos al sistema inmunitario. Al fin y al cabo, nuestras defensas están especializadas en distinguir *lo propio de lo extraño*.

Nuestra misión es compartir el conocimiento y enriquecer el debate.

¿Quiénes somos?

Por otro lado debemos tener en cuenta que las tintas son mezclas complejas y pueden encontrarse *grumos* en ellas. Es el caso de la técnica de *efecto maquillaje permanente*, cuya tinta contiene como elemento inorgánico principal partículas de dióxido de titanio (TiO₂), con un diámetro de 110 a 200 nanómetros, para obtener el color rojo vino. Sin embargo, se ha observado que también puede incorporar agregados no deseados de hasta 5,4 micras (aproximadamente 25 veces más grandes), causantes de *manchas* en el tatuaje. Cabe preguntarse si la presencia de partículas químicas extrañas de un tamaño cercano a medio linfocito puede provocar un cierto grado de inflamación.

Así reacciona el sistema inmunitario

Las agujas de tatuar producen heridas, y la respuesta del sistema inmunitario se orienta principalmente hacia la denominada inmunidad tipo 2, que posee un componente reparador asociado muy importante. Este tipo de reac-

ción está especializado en defendernos frente a gusanos (helmintos) y en eliminar y neutralizar agentes tóxicos como los venenos de picaduras de avispas o serpientes. Es la inmunidad que, cuando se desregula, origina las alergias comunes.

Con ella se activan células como los mastocitos y basófilos. Estas células pueden expulsar el contenido de sus vesículas, que incluye enzimas detoxificantes y otras, como las llamadas proteasas, que intentan romper los compuestos químicos, sin éxito en el caso de los tatuajes. También liberan histamina, lo que explica la sensación de picor tras aplicar el tatuaje.

Y por último, hacen circular compuestos inflamatorios que aumentan la permeabilidad vascular y contribuyen así a la aparición de edemas (acumulación de líquidos); y citoquinas como la IL-4, que precisamente orientan la reacción inmunitaria hacia respuestas tipo 2.

Además, son *llamados a filas* los macrófagos, que fagocitan (engullen) los pigmentos, aunque en realidad los acumulan. Muchas de estas células acaban muriendo y liberan los compuestos de nuevo, lo cual origina un ciclo

que al final perpetúa el tatuaje. Los macrófagos producen sustancias inflamatorias que activan otras células (interleuquinas IL-6, IL-1 β), amplificando así la respuesta.

El material de gran tamaño, como los agregados mencionados anteriormente, no puede ser fagocitado y eliminado por los macrófagos. Entonces entrarían en acción los neutrófilos, que literalmente pueden *implosionar*, liberando su contenido altamente inflamatorio, y formar redes que actúan como trampas inmovilizantes.

Es interesante resaltar que un estudio en ratones ha encontrado pigmentos en los macrófagos de sus hígados (el órgano especializado en la detoxificación) un año después de practicarles un tatuaje. Esto indica que dichos pigmentos pueden localizarse no sólo en la zona donde se aplican.

Posibles complicaciones

Estos son los efectos indeseados que puede acarrear someterse a las agujas del tatuador:

- ✓ **Infección.** El tatuaje no deja de ser una herida abierta que tiene que cicatrizar. Se estima que



Imagen. Shutterstock / Mikhail_Kayl.

entre el 0,5 y el 6 % de los tatuajes presentan infección, frecuentemente por bacterias piogénicas (que producen pus) como *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus*. En casos puntuales han sido reportadas como muy graves (sepsis).

- ✓ **Virus que despiertan.** A consecuencia de la orientación local del sistema inmunológico hacia la inmunidad tipo 2 se producen citoquinas (como la IL-4 y el factor de transcripción STAT-6) que reactivan virus latentes como el del herpes. Así se explicaría la reaparición de herpes labial en la zona exacta de aplicación de un tatuaje para perfilar los labios. Esas citoquinas también nos dejan un poco indefensos frente a otros virus y agentes infecciosos.
 - ✓ **Reacciones de hipersensibilidad.** Se estima que surgen entre el 1,2 y el 1,6 % de los tatuajes, e incluyen respuestas alérgicas clásicas tipo I, mediadas por la inmunoglobulina E (IgE). Otro tipo de alergia a la que nos podemos enfrentar es la hipersensibilidad tipo IV. Al estar originada por el reclutamiento y acumulación de células, esta no surge de manera inmediata. Sus manifestaciones pueden incluir la formación de granulomas, constituidos principalmente por macrófagos y fibroblastos, con enrojecimiento y ulceraciones. Contribuye a estas reacciones alérgicas la presencia de iones metálicos en los pigmentos de los tatuajes, los mencionados níquel y cromo.
- Además, se ha vinculado la presencia de granulomas a complicaciones oculares como la uveítis o inflamación de la úvea, que es la capa media del ojo. Las personas afectadas suelen presentar complicaciones previas de tipo inmunológico, tales como

celiaquía, dermatitis atópica o asma, pero también las han sufrido pacientes completamente sanos.

- ✓ **Dermatosis por neutrófilos.** Recientemente se ha descrito que una mujer sana de 41 años desarrolló tras tatuarse el síndrome de Sweet. Este mal se caracteriza por una dermatosis (inflamación de la dermis) aguda con fiebre, presencia de lesiones eritematosas (rojas) y dolorosas en la piel con neutrófilos infiltrados en la dermis y un número elevado de este tipo de glóbulos blancos en sangre.
- ✓ **Otras molestias.** De un 10,3 a un 42,6 % de los tatuados sufre irritación inducida por el sol, dolor, picazón y sensación de frío o calor.

Para finalizar, debemos señalar que las afecciones graves arriba mencionadas son poco frecuentes y pueden aparecer inmediata o posteriormente a la aplicación del tatuaje. Por eso no siempre es posible establecer de manera inequívoca una relación causa-efecto. De todos modos, hay indicios claros que los correlacionan, como el hecho de que las complicaciones desaparezcan al eliminar el tatuaje quirúrgicamente y realizar posteriormente un trasplante de piel.

Este artículo fue originalmente publicado en [*The Conversation*](#), con una gran repercusión mediática, y sin ánimo de ser alarmista, os comentamos que si hacéis una búsqueda en PubMed, hay ya estudios que intentan correlacionar la toxicidad de los tatuajes con determinados tipos de cáncer, tales como melanomas y linfomas. Sed prudentes y recordad que *a priori* no sabemos quién tiene la susceptibilidad genética que nos haga vulnerables ante estas posibles complicaciones.

Inmunología



SEI

Sociedad Española
de Inmunología