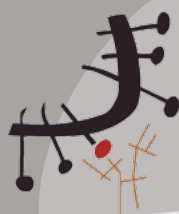


Inmunología

Publicación oficial de la Sociedad Española de Inmunología



SEI

Sociedad Española
de Inmunología



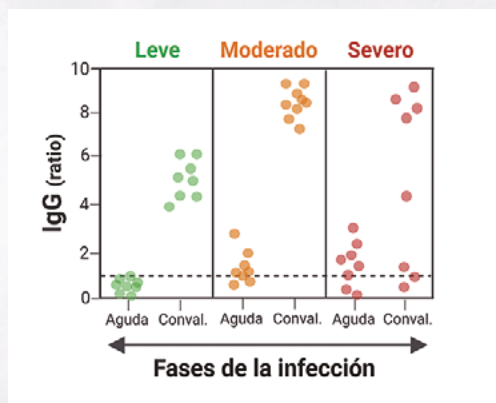
Asistencia

Docencia

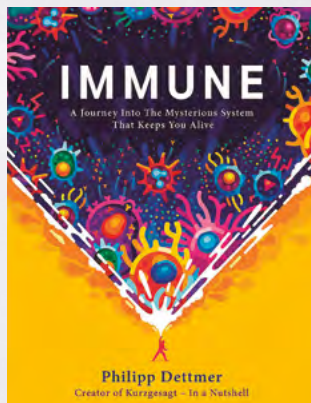
Investigación



Longitudinal dynamics
of SARS-CoV-2-



Immune
Philipp Dettmer



Inmunotecnología y
xenotrasplantes





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)
Daniel Pleguezuelo (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



●	PORTADA
●	2 Créditos
●	Índice
●	4 Nota de los editores
●	5 Carta del Presidente
●	6 TRIBUNA
●	7 PANORAMA
●	7
●	8 Inmunólogas
●	10 In memoriam
●	11
●	24
●	28 INVESTIGACIÓN
●	28 Visión del autor
●	30
●	32
●	34 CLÍNICA
●	34
●	38
●	62 DOCENCIA
●	62
●	63
●	67 DIVULGACIÓN
●	67 Inmunología desinflamada
●	70 Tira cómica

Presentación del Grupo Joven de la SEI

CARLOS MARTÍNEZ-A: **A propósito de María Luisa Gaspar**

FRANCISCO MARCO: **Mari Luz de la Sen Fernández**

JORDI CANO: **Resumen de A-WISH (Alicante-Winter Immunology Symposium in Health). Simposio Internacional de Inmunología y Salud**

FRANCISCO BOIX, JORDI CANO-OCHANDO, CARMELA CELA: **SEI Immunology Club: revisión de la experiencia aprendida desde sus inicios**

ADRIÁN VEGA, LAURA HERNÁNDEZ: **Resident macrophage-dependent immune cell scaffolds drive anti-bacterial defense in the peritoneal cavity**

DANIEL ARROYO, OSCAR CABRERA, ESTELA PAZ: **Immunogenicity of Anti-SARS-CoV-2 Vaccines in Common Variable Immunodeficiency**

PATRICIA ALMENDRO, ROCÍO LAGUNA, ESTELA PAZ: **Longitudinal dynamics of SARS-CoV-2-specific cellular and humoral immunity after natural infection or BNT162b2 vaccination**

J. GONZALO OCEJO: **ESID Virtual Meeting 2021**

OSCAR CABRERA, MIGUEL FERNÁNDEZ, SILVIA SÁNCHEZ: **Inmunoglobulinas humanas: estrategia para fomentar el uso eficiente de los recursos**

PASCUAL MARTÍNEZ: **Reseña del libro "Immune: A Journey into the Mysterious System That Keeps You Alive", de Philipp Dettmer**

RAFAEL SIRERA: **Mi primera lección de inmunología El papel fisiológico del sistema inmunitario**

JORGE LABORDA: **Inmunotecnología y xenotrasplantes**

JESÚS SÁNCHEZ: **Por qué hay que estar atentos a las variantes del virus**

Sumario

Saludos a toda la comunidad SEI.

Os traemos el último número del año 2021 y en el podréis encontrar contenidos que esperemos sean de vuestro interés. Nuestro Presidente en su carta resalta el papel que están jugando los inmunólogos durante la pandemia y el Plan Estratégico SEI para facilitar la agregación en nuestra sociedad de sus tres ramas principales, la investigación, la docencia y la clínica.

La pandemia ya nos ha permitido celebrar las primeras reuniones y simposios presenciales y es algo que queda patente en este número de la revista, tanto en la Tribuna de la Secretaría de la SEI, como en el resumen en Pano-rama que Jorge Cano Ochando ha compilado de A-WISH (Alicante Winter Immunology Simpsium in Health). En él participaron los principales científicos que trabajan en respuesta inmunitaria en COVID-19. Y otra buena noticia, los becarios de la SEI ya han vuelto a contribuir con sus resúmenes en la revista.

En este número nos hacemos eco de dos magníficas iniciativas de la SEI. Una es el Journal Club, que con una periodicidad mensual lleva ya once sesiones. Gracias a la participación de científicos de renombre, nos presenta la investigación más destacada y actual de nuestra disciplina. La otra es la presentación del Grupo Joven de la SEI, que agrupa ya a 30 personas que se están iniciando en la carrera científica o asistencia en Inmunología. El objetivo es unir y comunicar a este colectivo y promulgar acciones que les ayuden en su periodo formativo.

La minisección de Inmunólogas está dedicada a María Luisa Gaspar, que desde el Centro Nacional de Microbiología fue una pionera en estudiar la generación y ontogenia de los linfocitos B. También hay un momento para el recuerdo de la inmunóloga Mari Luz de la Sen Fernández, creadora de la Unidad de Criopreservación de tejidos para trasplante en el Hospital General Universitario de Alicante.

En la Sección de Investigación dos artículos del grupo de Estela Paz Artal se centran en la respuesta inmunitaria a SARS-CoV-2. En uno de ellos se evaluó la respuesta humoral y celular vacunal en una cohorte de pacientes con inmunodeficiencia variable común, y como las terceras dosis de la vacuna contra el Sars-Cov-2 supondrían una ayuda en esos pacientes. Otro interesante artículo publicado en Immunity describe como los macrófagos peritoneales son los

encargados de internalizar y eliminar las bacterias durante un proceso de sepsis peritoneal.

En la sección de Clínica, Gonzalo Ocejo nos hace un amplio resumen del European Society for Immunodeficiencies (ESID) Virtual Meeting 2021. En esta misma sección tenemos una exhaustiva puesta al día de los preparados de inmunoglobulinas para uso terapéutico, que son una herramienta esencial para el inmunólogo clínico. A esta le sigue la publicación del Sistema Madrileño de Salud con los criterios para el uso racional de las inmunoglobulinas en humanos.

En el apartado Docencia presentamos una reseña del libro "Immune: A Journey into the Mysterious System That Keeps You Alive" de Philipp Dettmer, una lectura más que recomendada para todo aquel que vaya a profundizar en el estudio del sistema inmunitario. Sus imágenes, con el característico diseño 2D del canal de divulgación Kurzgesagt, ayudarán sin duda a seguir los procesos que en él se explican. Es un libro que desdibuja el límite entre la divulgación y la docencia. Agradable de leer, tanto si se conoce más como si conoce menos de lo que hay escrito en él. En este ejemplar, el inmunoensayo pasa a esta sección pues trata de lo que Rafael Sirera considera debería ser la primera clase de cualquier curso básico en Inmunología, presentar las variadas funciones que el sistema inmunitario ejerce y que son cruciales ya desde el desarrollo embrionario.

En la parte dedicada a la divulgación tenemos un nuevo colaborador, Jorge Laborda, que tendrá una minisección denominada inmunología desinflamada. Con más de dos décadas de experiencia en divulgación científica, seguro que Jorge explica con términos claros y sencillos aspectos interesantes al público en general sobre la respuesta inmunitaria. Se estrena con un artículo sobre biotecnología y xenotrasplantes, de gran actualidad gracias al trasplante de corazón de cerdo realizado en University of Maryland Medical Center. Para terminar Jesús Sánchez en su viñeta nos explica porque hay que estar atentos a las variantes de un virus.

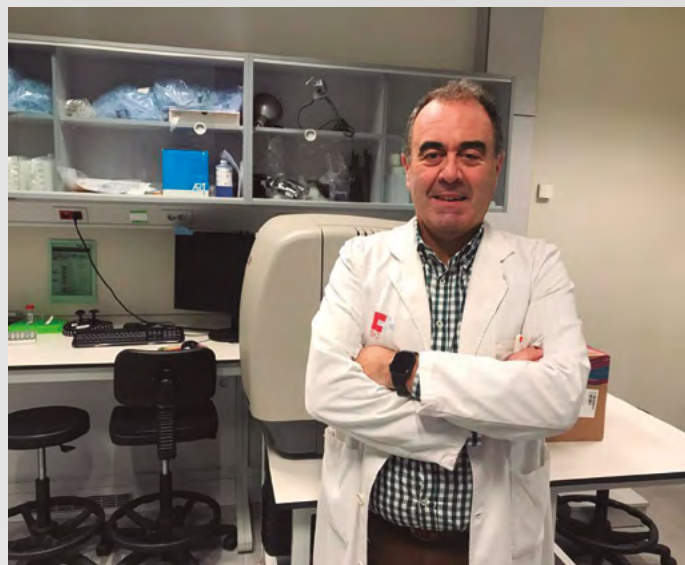
Esperamos disfrutéis de todos los contenidos del presente número.

LOS EDITORES

Carta del Presidente

MARCOS LÓPEZ HOYOS

*Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
y Universidad Cantabria*



Me dirijo a vosotros en estas líneas para incidir en aspectos que considero relevantes para el futuro de la Sociedad, puesto que la información de todas las actividades la realiza de forma regular Carmen Cámara en la sección Tribuna. Como sabéis a partir de septiembre de este año, en el 43 Congreso de la SEI a celebrar en León, tomará su relevo Oscar de la Calle, elegido recientemente.

En primer lugar, quisiera destacar el papel relevante de la Inmunología de nuestro país en esta pandemia. Desde el primer momento, la Junta Directiva presidida entonces por África González se puso al frente de la información y divulgación acerca de la COVID-19. Esta labor es completada brillantemente por otros muchos inmunólogos en los distintos grupos de Inmunología del país. Hemos demostrado ser una Sociedad Científica con responsabilidad social y que ha sido coherente y responsable en los mensajes lanzados a la sociedad. Por supuesto, y tanto o más relevante, los inmunólogos hemos investigado en aspectos relevantes de la respuesta inmunitaria en la infección y en la vacunación de la COVID-19.

Esta actividad ha supuesto un gran trabajo y gran reto para nuestra Sociedad, a la vez que ha supuesto una gran oportunidad para la Inmunología. Debemos pensar en futuro y aprovechar la oportunidad que desgraciadamente nos ha brindado la pandemia para poner en valor la Inmunología ante la sociedad y nuestros gobernantes. Desde aquí hago un llamamiento para que sumemos esfuerzos y nos coordinemos para ganar peso en los hospitales, las universidades y los centros de investigación. Hasta ahora nosotros éramos muy conscientes del papel de la Inmunología en prácticamente toda la patología y, por ello, en su diagnóstico y tratamiento. Ya no somos sólo nosotros los conocedores de ello.

Estamos en fase de elaboración de un Plan Estratégico que pretendemos presentar en el congreso de León y estamos realizando un análisis de la situación en España en los tres perfiles que componen la SEI (asistencial, docente, investigador). Es común a los tres la falta de agregación. Quisiera creer que con la pandemia hemos ganado "sentido de pertenencia" y desde aquí nos ofrecemos a ser vuestro

órgano de representación en Hospitales, Universidades y Centros de Investigación. Durante estos dos años hemos llamado a la puerta de las administraciones cuando nos lo habéis pedido. Pero sabemos que hay muchas más situaciones en las que seguir trabajando e insistiendo. Contad con nosotros para ello. Hay hospitales terciarios sin al menos una sección de Inmunología, el número de créditos de la Inmunología en algunos grados es ridículo e incluso no impartido por inmunólogos y en investigación no se cuenta con un instituto de investigación centrado en Inmunología.

Todo el trabajo que os anunciamos a través de las Newsletter y las cartas de nuestra secretaria en la revista es gracias a vuestro trabajo y al de la Junta Directiva que me acompaña de forma excelente en el día a día. Parte de nuestra Junta se renueva en el próximo congreso de septiembre en León y desde aquí os pido que os unáis al proyecto de avanzar y situarnos como ciencia de referencia en nuestro entorno. Se abrirá dentro de poco el plazo de presentación de candidaturas para renovar puestos de vicepresidente y vocales y animamos a la gente más joven y de nuestros tres ámbitos a unirse. Pero la Sociedad la constituimos todos. Por eso me gustaría animaros a que participéis en actividades periódicas de la SEI: los Immunology Club, iniciados ya hace un año donde analizamos y discutimos trabajos relevantes de nuestros socios; la revista Inmunología, órgano de expresión oficial de la SEI, y donde su coordinador general Rafael Sirera o los coordinadores de cada sección os asesorarán en vuestras contribuciones; y los grupos de trabajo, cuyos coordinadores han renovado recientemente. De forma relevante, hay que destacar que nuestros miembros más jóvenes han creado el grupo joven de la SEI. ¡Bienvenidos!

Son muchas las acciones y actividades que estamos gestionando, y contamos con todos vosotros para seguir avanzando. Aprovechemos la oportunidad para ser protagonistas de las Ciencias de la Vida y la Salud en nuestro país.

Un abrazo
MARCOS LÓPEZ HOYOS



CARMEN CÁMARA Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Empezamos otro año y otra tribuna envueltos en la pandemia de COVID-19, que se prolonga en el tiempo a pesar de la extensión progresiva de la campaña de vacunación más ambiciosa de la historia de la humanidad. Ojalá la ola que hemos padecido este invierno sea realmente el principio del fin gracias a la dosis inmunitaria adicional que ha supuesto omicron, tendremos que dejar pasar el tiempo que queda hasta el próximo invierno para comprobarlo.

El trabajo que ha realizado en estos dos años la comunidad científica ha sido descomunal, especialmente en la caracterización de la respuesta inmunitaria ante SARS-Cov2, el desarrollo de vacunas y la valoración de sus efectos sobre el sistema inmunitario. Nuestra sociedad ha querido poner en valor todo este trabajo, por lo que bajo la batuta de nuestro tesorero Jordi Cano Ochando (alicantino de pro) organizamos junto a la Universidad de Alicante el primer symposium A-WISH (Alicante Winter Immunology Symposium in Health), donde presentaron sus conclusiones los principales científicos que trabajan en respuesta inmunitaria en COVID-19 en España, América y Asia. Además, gracias al patrocinio del Grupo Jean Boule, se pudo reconocer la labor de estos grupos de investigación con los primeros Premios BOULLE-SEI así como apoyar su trabajo con una dotación de 100.000€. En esta ocasión el prestigioso jurado internacional (Sir Marc Feldmann, María Neira, Laurance Zitvogel, Gabriel Núñez, José Villadangos, Jacques Banchereau, Alain Fischer, Padmanee Sharma, Kathryn Wood y James Allison) decidió repartir la dotación del premio entre cuatro equipos de investigación constituidos por hombres y mujeres, para destacar que el trabajo científico siempre es el resultado de una acción en grupo. Queremos agradecer especialmente a Leighton Durham como representante del Grupo Jean Boule su compromiso para consolidar estos premios en próximas ediciones.

Como estamos a inicio de año, aprovechamos para recordar a todos los socios las reuniones y congresos que nuestra sociedad va a organizar a lo largo del 2022. El primero será el Simposio Multidisciplinar de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, co-organizado conjuntamente por nuestra sociedad con la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), junto a la Academia Española de Dermatología y Venerología, (AEDV), la Sociedad Española de Nefrología (SEN), la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Reumatología (SER). Se celebrará en Madrid los días 18 y 19 de Marzo de 2022. La siguiente cita será el ya consolidado Curso de Verano de la SEI en la Universidad Internacional Menéndez Pelayo en Santander sobre Inmunología en tiempos de pandemia cuya fecha provisional es la semana del 18 al 22 de Julio. La pandemia que nos ha cambiado tantas cosas, también lo ha hecho con las fechas de nuestro Congreso Nacional, que este año se celebrará en León del 22 al 24 de septiembre. Y finalizaremos el año justo antes de irnos de vacaciones de navidad con la reunión con la que hemos comenzado esta tribuna, con la segunda edición del symposium A-WISH cuyo topic será "Innate immunity: metabolism, epigenetics and memory".

Esperamos que sean de interés para todos los socios y que además de su incuestionable valor científico, la recuperación de la presencialidad que tanto hemos echado de menos durante estos años nos permita tener reuniones para compartir tiempo todos juntos.

Un abrazo para toda la Comunidad SEI

CARMEN CÁMARA

Junta Directiva



Presentación del Grupo Joven de la SEI

Grupo Joven SEI



COMITÉ GESTOR

Carlos
Ávila NietoCarmela
Cela RodríguezAdriel Antonio
Roa BautistaLaura
Viñas GiménezEduardo
García CalvoAlmudena
Méndez Pérez

MIEMBROS



El **Grupo Joven de la SEI** nace con el propósito de crear una plataforma de soporte e interacción para los **miembros jóvenes** de la SEI y fomentar su implicación en actividades relacionadas con la asistencia, docencia e investigación en el campo de la inmunología

SOCIAL MEDIA

@GrupoJovenSEI



Grupo Joven de la SEI



El Grupo Joven de la SEI (GJSEI) nace con el propósito de crear una plataforma de soporte e interacción para los miembros jóvenes de la SEI y fomentar su implicación en actividades relacionadas con la asistencia, docencia e investigación en el campo de la inmunología. El término *miembros jóvenes de la SEI* hace referencia aquellos miembros que se encuentran en diferentes etapas de formación, incluyendo desde estudiantes universitarios de grado y postgrado (master y predoctorales), residentes (MIR, BIR, FIR) e investigadores postdoctorales.

Los miembros jóvenes de la SEI tienen en común el hecho de estar iniciándose en la carrera investigadora o asistencial. Durante este periodo de iniciación, los investigadores/residentes jóvenes se enfrentan a cuestiones o problemas muy diversos dependiendo de la etapa concreta en la que se encuentren. Algunas de estas cuestiones o problemáticas pueden ser el conocer las opciones de postgrado existentes (máster, título propio, experto universitario, etc.) y en qué centros de investigación/universidades se imparten, conocer que grupos de investigación trabajan en inmunología a nivel nacional, europeo e internacional, conocer las becas y ayudas a las que optar durante las diferentes etapas de la carrera investigadora (p.ej. máster, tesis, postdoctorales, de retorno y/o establecimiento como IP joven), cómo redactar con rigor científico (TFG, TFM, Tesis, artículos científicos), búsqueda bibliográfica, cursos de formación continuada que

complementen diferentes áreas de conocimiento (investigación, animalario, ensayos clínicos, buenas prácticas de laboratorio, etc), hospitales nacionales para la formación especializada en Inmunología, etc. En este sentido el GJSEI busca dar apoyo a los jóvenes inmunólogos en las cuestiones que puedan plantearse durante su formación y crear una red de contactos en la que ellos mismos puedan compartir sus inquietudes y ayudarse unos a otros.

Por todo esto surge el GJSEI en el año 2021 y se une así a otros Grupos Jóvenes de Sociedades de Inmunología Europeas con las que se encuentran en contacto a través de representantes en la yEFIS (*Young European Federation of Immunological Societies*). Durante este mismo año se realizaron diversas actividades entre las que se encuentran la apertura de redes sociales y LinkedIn, la puesta en marcha de un mapa estratégico para encontrar centros donde realizar TFG, TFM, Tesis Doctorales, etc., y charlas con invitados expertos en áreas de interés de nuestros miembros.

En definitiva, el GJSEI busca ser un foro para el conocimiento y debate creado para los miembros jóvenes de nuestra Sociedad; así como de colaboración con la misma. Si quieres ser miembro del GJSEI, ponte en contacto con nosotros escribiendo un correo a grupojovensei@gmail.com o siguiéndonos en Twitter: @GrupoJovenSEI o en LinkedIn: Grupo Joven de la SEI.

Grupo Joven de la SEI

INMUNÓLOGAS



A propósito de María Luisa Gaspar

“Todos no son iguales, algunos son más iguales que otros”

Rebelión en la Granja, 1945, George Orwell

Corrían tiempos en los que eran recientes los avances producidos en la incipiente área de Inmunología: la identificación de los linfocitos B y T, los anticuerpos monoclonales que eran ya una gran esperanza para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, se habían generado técnicas de estudio a nivel de célula individual, y existía una visión integradora del papel del Sistema Inmune desarrollada por Niels Jerne. Estos, junto a otros similares desarrollos, hicieron de la Inmunología una de las áreas científicas más expansivas y consecuentemente más atractivas para los estudiantes más brillantes.

María Luisa, consciente durante su licenciatura en Medicina de muchos de estos avances y con un excelente número de promoción se incorporó al Servicio de Inmunología de La Clínica Puerta de Hierro, que así se llamaba entonces. Los hospitales, aunque pocos, eran los únicos centros para formarse en esta nueva área. No existía en la Universidad, y tardó unos años en incorporarse como área de conocimiento, pero que se hizo con una novedad no repetida en nuestra Universidad: El tribunal para incorporar a los nuevos inmunólogos fue internacional. Esta idea que constituyó un adelanto a los tiempos que corrían fue promovida por el entonces Secretario de Estado Juan Rojo, que desgraciadamente no ha tenido continuidad y se quedó como otras muchas iniciativas rompedoras, en una incomprensión por parte de los sucesores.

El servicio de inmunología de la Clínica Puerta de Hierro dirigido por Miguel Kreisler ofrecía un entorno privilegiado; Miguel era una persona brillante, amable, con extraordinaria empatía que aunaba una

preocupación por la Inmunología básica y la clínica, formado en el extranjero y que se había encargado de incluir, además, profesionales que también lo habían hecho. M^a Luisa empezó allí su recorrido como MIR en Inmunología y su trayectoria investigadora estudiando la regulación del sistema inmune (SI) en patologías autoinmunes en pacientes y en modelos animales, junto con su directora de Tesis, Carmen Gutiérrez. A partir de ahí, haciendo suya la respuesta de Lord Henry a Dorian Grey, María Luisa cayó en la tentación de la Inmunología y entendió que la única forma de escapar a esa tentación era dejarse arrastrar por ella.

Motivada por el entorno de la Clínica Puerta de Hierro, María Luisa se fue como postdoctoral al Instituto Pasteur. Allí bebió de las fuentes de los creadores de la Inmunología: Metchnikoff, Bordet, Nicolle, Bovet, y de la biología molecular: Gross, Jacob, Monod... Y de la mano de Tommy Meo se aplicó a la genética del Sistema Principal de Histocompatibilidad, que plasmó en el clonaje, caracterización, expresión y definición de mutaciones del receptor de andrógenos murino, y de la mano de Antonio Coutinho profundizó en su contribución a la Inmunología de los linfocitos B. Esta experiencia la convirtió en una Inmunóloga con una sólida formación que estableció las bases para su futura carrera.

Su regreso a España fue tortuoso, con accidente en el camino, pero esos avatares nunca constituyeron una barrera en su dedicación, entusiasmo y profesionalidad. Se incorporó al Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III, donde en colaboración con su compañero Miguel Ángel Rodríguez Marcos,



abrió, inicio, estableció y desarrolló una nueva área en la linfopoyesis a través del estudio de la generación y ontogenia de los linfocitos B.

Esa labor de pionera se llevó a cabo con contribuciones seminales mediante el estudio, caracterización y función de poblaciones hematopoyéticas emergentes en embriones de ratón. Definió las normas, genes, respuestas celulares y condicionantes del establecimiento de linajes celulares y su implicación en la construcción de los órganos y sistemas. Sus trabajos constituyeron la base para la identificación del nicho de las primeras células tronco de la hematopoyesis en el embrión, de los primeros procesos genéticos de la linfopoyesis, del descubrimiento de la primera población linfóide B en la ontogenia, el potencial de repoblación in vivo de líneas embrionarias de este linaje y el papel de la polimerasa μ en la generación de diversidad de repertorios de los anticuerpos.

En el mundo de la ciencia se dice que de cada 10 científicos que inicialmente parecen brillantes, nueve suelen ser irrelevantes, y solo uno permanece. Eso es así porque la actividad científica es la actividad humana más sometida a la crítica constante (Karl Popper). Esta actúa como una poda en beneficio de los frutos de la ciencia, porque como las hojas secas que se lleva el

viento, lo que queda en el árbol es la garantía de los nuevos frutos, de las nuevas aportaciones. Ese es el caso de María Luisa. Pertenece a ese género de personas inconformistas, que aprenden de sus maestros y de la colaboración con los demás, pero que necesitan abrir nuevos caminos. Pertenece al escaso grupo de científicos al que no satisfacen las respuestas del paradigma dominante y que necesita explorar nuevas vías. Su trayectoria es el reflejo de su necesidad de abrir vías desconocidas, cual montañera, no satisfecha con acceder a las cumbres más altas por las vías aceptadas, necesita abrir nuevas vías y sobre todo buscar nuevas cumbres. Ese ha sido su objetivo y esa ha sido su actitud allí por donde ha pasado.

Su vida no ha sido fácil, con multitud de dificultades, pero el apoyo de sus hijos y de sus colaboradores, junto a su fortaleza, la excelencia de su labor clínica e investigadora, su compromiso de servicio público y de transmisión de los valores de la investigación clínica como parte esencial de la cultura, la convierten en modelo a imitar y del que aprender las nuevas generaciones.

Carlos Martínez-A.
Inmunólogo.

IN MEMORIAM

Mari Luz de la Sen Fernández



FRANCISCO MARCO

Sección de Inmunología. Hospital General Universitario de Alicante Doctor Balmis



El pasado día 9 de diciembre nos dejó nuestra compañera la Dra. Mari Luz de la Sen Fernández, inmunóloga en el Hospital General Universitario de Alicante. Mari Luz cursó sus estudios de medicina en la Universidad de Valladolid y se formó como residente en inmunología en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid, en una de las primeras promociones de residentes en España.

Durante su residencia desarrolló una importante labor investigadora en inmunología celular bajo la dirección del Dr. José Antonio Brieva, trabajando en la caracterización de poblaciones linfocitarias en diversas patologías y en población sana. En 1988 se incorporó a la Sección de Inmunología del Hospital General Universitario de Alicante junto al Dr. Carlos Muñoz Ruiz. En ese servicio desarrolló toda su carrera profesional asistencial e investigadora, continuando su trabajo en inmunología celular, con la incorporación de los primeros citómetros de flujo al hospital y creando una Unidad de Criopreservación de tejidos para trasplante, que dirigió y gestionó personalmente con gran dedicación y perseverancia.

Mari Luz trabajó durante casi 20 años como profesora asociada en el Área de Inmunología del Departamento de Biotecnología de la Universidad de Alicante, junto al Profesor José Miguel Sempere Ortells. De esa actividad sólo me han llegado buenas opiniones de alumnos y profesores y me consta que un buen número de socios de la SEI fueron alumnos suyos y en buena medida ella contribuyó a que se decidieran a iniciar su carrera en este ámbito. Personalmente tuve la enorme suerte de recibir sus enseñanzas en el laboratorio del hospital, como estudiante y como becario, y de compartir el trabajo docente en la Universidad durante muchos años.

Creo que para los que la conocimos no hay ninguna duda de que con su fallecimiento perdemos una inmunóloga de gran brillantez, entrega y capacidad de trabajo y perdemos sobre todo una persona de una increíble bondad, de la que compañeros y pacientes guardan un imborrable recuerdo.



Resumen de A-WISH

(Alicante-Winter Immunology Symposium in Health)

Simposio Internacional de Inmunología y Salud



Compilado por **Jordi Cano**,
Científico Titular,
Instituto de Salud Carlos III

SESIÓN 1. La importancia de la vacunación

Moderadora: África González

Pandemias virales: ¿qué hemos aprendido de COVID-19?

Raúl Ortiz de Lejarazu

El Dr. Lejarazu inauguró el simposio haciendo referencia a que el mundo se enfrenta por primera vez en la era científica a una pandemia causada por un coronavirus de transmisión respiratoria. Desde el siglo XX hasta el XXI se han producido cuatro pandemias de diferente intensidad y consecuencias, todas ellas causadas por orthomixovirus. Las comparaciones que se hacían a priori comparándolas con la gripe del pasado carecían de soporte lógico. En comparación con enfermedades infecciosas establecidas como la gripe, actualmente sabemos relativamente poco sobre el origen, el reservorio, la transmisión entre especies y la evolución del SARS-CoV-2.

Una de las causas por las que el coronavirus se expandió rápidamente en el mundo fue la sustitución de D614G en la proteína S del SARS-CoV2. Más tarde, la variante Delta se impuso rápidamente en España basándose en su capacidad de infección y resistencia a las vacunas. Actualmente, se está evaluando la capacidad infectiva de ómicron para imponerse a otras variantes.

El Dr. Lejarazu también describió la inmunidad de grupo como concepto bioestadístico que indica protección indirecta contra una enfermedad en individuos no inmunizados debido a la interrupción de la cadena epidemiológica cuando una gran parte de la población se ha vacunado o infectado. Esto es importante porque a partir de ese momento la vacunación entraría en una fase distinta.

Finalmente, el Dr. Lejarazu comentó que en Europa, en el momento actual, existen 4 vacunas aprobadas aunque hay casi 30 desarrolladas. La protección de la vacuna se podría valorar comparando la población vacunada y sin vacunar. Por ello, en países con un alto porcentaje de vacunados no hay correlación entre casos y muertes por la variante delta. Por otra parte, la combinación de vacunas ha demostrado inducir una buena respuesta inmunitaria. No obstante, personas sin buena respuesta vacunal podrían recibir profilaxis pasiva con anticuerpos monoclonales para suplir esta carencia.

En definitiva, aún queda mucho por descubrir sobre cómo va a evolucionar la variante ómicron en España, pero por el momento gracias a las vacunas se ha conseguido reducir la gravedad de la infección.

(Resumen: Mónica Renuncio García)



Abordando la pandemia de COVID-19 desde la Plataforma de Investigación Interdisciplinar sobre Salud Global del CSIC

Margarita del Val Latorre

La Dra. Margarita del Val Latorre presentó la Plataforma Interdisciplinar (PTI) "Salud Global", nacida en el marco del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) ante la pandemia del COVID-19. La PTI de Salud Global es una plataforma compuesta por 330 grupos de investigación de diferentes campos, que van desde la inmunología y la epidemiología hasta la economía y las ciencias sociales, diseñada para abordar de manera integral los principales desafíos que plantea la Pandemia del COVID-19. De hecho, a través de la sinergia que permite la colaboración y la multidisciplinariedad de sus miembros, esta PTI tiene como objetivo desarrollar una investigación innovadora en el campo de la salud global y mejorar la preparación de España ante posibles pandemias, estableciendo estructuras coordinadas sólidas que se enfrenten a amenazas para la salud global. En concreto, los principales objetivos de la plataforma son la caracterización del origen y la biología del virus, la identificación de nuevos enfoques de diagnóstico y prevención y el desarrollo de vacunas y tratamientos antivirales. Es importante destacar que la PTI de Salud Global también está comprometida con la evaluación del impacto de las pandemias a nivel social, económico y ambiental, así como con la difusión de su conocimiento al público. En el contexto de diagnósticos, la plataforma ya logró sacar al mercado productos, y entre ellos un test serológico capaz de distinguir qué personas han generado una respuesta de anticuerpos a la vacuna de aquellas que se han contagiado y responden al virus completo. Finalmente, la Dra. del Val Latorre presentó el Máster en Pandemias, Salud Global y COVID-19, que se imparte en la Universidad Internacional Menéndez Pelayo junto a científicos de renombre internacional como son los Dres. María Montoya, M^a Teresa Moreno y Julio Pérez.

(Resumen: Federico Fondelli)

Vacunas COVID-19. El papel de las Agencias del Medicamento

Agustín Portela Moreira

El jefe de área de la División de Productos Biológicos, Terapias Avanzadas y Biotecnología de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) nos trasladó el trabajo científico-técnico que se ha realizado desde la AEMPS y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) con el objetivo de poder disponer de una vacuna eficaz y segura contra el SARS-CoV-2.

La misión de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) es fomentar la excelencia científica en la evaluación y supervisión de medicamentos, en beneficio de la salud pública en la Unión Europea, teniendo un papel central en la lucha contra la pandemia. Con este fin, la EMA estableció grupos de trabajo dedicados a hacer frente a los desafíos científicos, regulatorios y operativos creados por la pandemia COVID-19 e inició su plan de continuidad comercial. Uno de los objetivos prioritarios de la EMA durante la pandemia fue acelerar el desarrollo de medidas efectivas para combatir y prevenir la propagación de COVID-19. Esto incluye explorar formas de acelerar el desarrollo de vacunas y tratamientos COVID-19, en estrecha cooperación con la red europea de reglamentación de medicamentos.

El Dr. Portela comentó que las vacunas son medicamentos y deben cumplir con toda la legislación nacional y de la Unión Europea (UE) que aplica a estos productos. Por ello, no se pueden comercializar sin una evaluación previa por una agencia reguladora de medicamentos y una autorización por la autoridad correspondiente. En España, esta competencia recae sobre la AEMPS, y a nivel de la UE es la EMA. La actual legislación europea obliga a que todos los medicamentos generados por la tecnología del DNAr sean evaluados solo por la EMA. Por ello, las cuatro vacunas autorizadas frente a la COVID-19, las ha evaluado esta agencia, pues todas ellas se han obtenido a través de esta tecnología.

Es importante aclarar, el papel fundamental de la EMA no termina con la aprobación de las vacunas, sino que continúa a través de programas de farmacovigilancia con el fin de detectar reacciones adversas, que al ser raras pueden no ser detectadas durante los ensayos clínicos.

(Resumen: Ligia Gabriele Rodríguez)



Respuesta inmunitaria frente a SARS-CoV-2 tras la vacunación con Pfizer/BioNTech en residentes de residencias de ancianos

David Navarro-Ortega

El Dr. David Navarro habló sobre sus estudios de respuesta inmunitaria a la vacunación SARS-CoV-2 Pfizer/BioNTech (Cominarty®) de residentes en hogares de ancianos. Realizaron varios estudios analizando la producción de anticuerpos anti-S, neutralizando la producción de anticuerpos y la respuesta de las células T contra varias cepas de SARS-CoV-2 (particularmente las cepas Wuhan, Beta y Delta). Para analizar las respuestas anticuerpos IgG e IgM anti-S utilizaron tanto pruebas de inmunocromatografía de flujo lateral (test rápidos) como de quimioluminiscencia. Para el análisis de anticuerpos neutralizantes utilizaron ensayos de neutralización de pseudovirus, mientras que para detectar la producción de IFN γ de células T CD4 y CD8 tras la estimulación con el grupo de péptidos de proteína S utilizaron citometría de flujo. Compararon las respuestas de los residentes que habían sufrido COVID-19 en cualquier momento (convalecientes) con las de los residentes que sólo habían sido vacunados (naïve) y analizaron múltiples puntos en el tiempo, incluidos antes y después de la vacunación completa (2 dosis).

Concluyeron que la mayoría de los residentes de hogares de ancianos desarrollaron respuestas robustas de anticuerpos anti-S (incluidos anticuerpos neutralizantes contra varias cepas) después de la vacunación completa con Comirnaty®, particularmente los residentes que habían pasado la infección (convalecientes). Sin embargo, estas respuestas disminuyeron después de 3 meses de vacunación completa, sobre todo en residentes "naïve". Las respuestas T frente a péptidos de la proteína S, se detectaron hasta 7 meses después de la vacunación completa, aunque también tendían a disminuir, particularmente la respuesta de las células T CD8. Una 3ª dosis adicional incrementó las respuestas de anticuerpos en la mayoría de los residentes, especialmente en los residentes naïve (más de 10 veces, en comparación con los residentes convalecientes, incluyendo el incremento de anticuerpos neutralizantes). Sin embargo, la 3ª dosis tuvo un efecto no significativo sobre la inmunidad de las células T, independientemente del estado de infección de los individuos.

(Resumen: Teresa Franco Leyva)



La red SCREN de la Plataforma de Apoyo a la Investigación Clínica ISCIII como herramienta de ayuda a la investigación clínica académica en España. El estudio de CombivacS como ejemplo

Jesús Frías Iniesta

El Dr. Jesús Frías Iniesta, Jefe del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario La Paz (Madrid) presentó el trabajo que realizan en la plataforma SCReN (Spanish Clinical Research Network). SCReN es una red que pertenece al Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y cofinanciada por los Fondos Europeos de Desarrollo Estructural (FEDER), que se encarga de dar apoyo científico y tecnológico para el desarrollo de ensayos clínicos multicéntricos en España. Esta red cuenta con 34 unidades de investigación clínica distribuidas a lo largo de todo el territorio nacional (14 comunidades autónomas) donde más de 100 personas trabajan apoyando diversos ensayos clínicos, coordinados ahora desde el hospital La Paz (Madrid). Desde la red ayudan en el diseño, metodología y apoyo tecnológico para promover y cubrir las necesidades de la investigación clínica independiente. En este contexto, presentó el estudio CombiVacS, el primer ensayo clínico diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de una dosis de la vacuna Comirnaty (Pfizer) en personas vacunadas previamente con una dosis de Vaxzevria (AstraZeneca). Reclutaron 663 de personas desde 5 diferentes hospitales (Madrid, Barcelona y Vizcaya). Las muestras fueron todas analizadas en el Centro de Microbiología del ISCIII, mientras que los datos se analizaron por el Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital 12 de Octubre, ambos parte de SCReN. Se analizó la respuesta humoral y celular generada por la vacunación heteróloga a diferentes días (7, 14 y 28), midiendo anticuerpos neutralizantes y la respuesta celular mediante secreción de IFN- γ . Los resultados de este estudio se han recogido en la primera publicación existente de vacunación heteróloga de COVID-19 en humanos (Borobia AM et al., Lancet 2021), confirmando que las vacunas mixtas desencadenan una potente respuesta inmunitaria frente al COVID-19. También se comentaron otros proyectos en desarrollo desde la plataforma, como la comparación del efecto de la tercera dosis en población anciana comparada con población joven.

(Resumen: Amparo Martínez Pérez)

VACCELERATE, Plataforma Aceleradora Europea de Ensayos de Vacunas contra el Coronavirus

Zoi Pana & Jon Salmanton-García

Vaccelerate es una red de investigación clínica europea que tiene como objetivo favorecer el diseño y realización de ensayos clínicos para ampliar el conocimiento sobre las vacunas frente al SARS-CoV-2. La pandemia causada por la COVID-19, nos ha demostrado que debemos estar preparados para futuras pandemias y epidemias, por lo que desde la Unión Europea se apostó por el trabajo coordinado de toda la comunidad científica europea para proteger la sanidad en futuras emergencias.

Esta red coordinada por el Hospital Universitario de Colonia, en Alemania, está formada por 29 miembros de 18 estados de la Unión Europea y 5 países asociados al programa europeo EU Horizon 2020. En la actualidad cuenta con 3 ensayos clínicos para el estudio de la vacunación frente al SARS-CoV-2 en pacientes adultos y pediátricos.

Para poder poner en marcha la investigación, es necesario reclutar pacientes y para ello han desarrollado un registro online que ha permitido reclutar a 35.287 voluntarios en un año. El objetivo de este registro es la inclusividad, es decir, que personas vacunadas, no vacunadas, que han pasado o no la infección puedan acceder a él.

Por tanto, esta plataforma con ayuda de la Comisión Europea tiene como función, coordinar investigaciones para mejorar el conocimiento sobre el SARS-CoV-2 y en el futuro, otras emergencias sanitarias que requieran la intervención de la comunidad científica.

(Resumen: Elena González López)



Mesa redonda sesión 1

Raúl Ortiz de Lejarazu, Margarita del Val, Agustín Portela, David Navarro-Ortega, Jesús Frías, Zoi Pana and Jon Salmanton-García

La Mesa Redonda 1 de la sesión “La Importancia de la Vacunación” se abrió con una pregunta a los ponentes sobre los principales retos que plantea esta pandemia. Las respuestas plantearon diferentes temas, según la respectiva formación del ponente. En primer lugar, algunos ponentes se centraron en los retos que estaban directamente relacionados con la enorme carga de trabajo a la que estaban sometidos los hospitales, especialmente en lo que se refiere al número de PCR diarias y la alta ocupación de las UCI. Por otro lado, esta pandemia requirió por primera vez respuestas muy rápidas en materia de prevención y protección, induciendo a la comunidad científica a verse confrontada con la necesidad de encontrar soluciones rápidas y priorizar la investigación de vacunas. En este contexto, las agencias reguladoras tuvieron un papel crucial y, a pesar de las dificultades, tuvieron la posibilidad de aprender cómo reaccionar de manera rápida ante estas amenazas de salud mundial. Otro tema importante que se trató fue la compleja relación entre la necesidad de poner a la ciencia siempre en primer lugar en lo que respecta a las decisiones de salud pública, frente a la necesidad de considerar decisiones de salud pública en relación al coste-beneficio. Finalmente, los ponentes observaron cómo la reticencia frente a la vacunación representa uno de los principales desafíos que podrían socavar la recuperación de Europa de la pandemia. En países como España no ha sido tan importante, pero otros países como Alemania se han quedado estancados en el 70% de vacunados. También hablaron sobre la vacunación infantil. En particular, destacaron la importancia de comprender cuáles son las razones que hay detrás de la reticencia a vacunarse y propusieron que la comunicación directa, clara y honesta sobre los beneficios y riesgos de la vacunación podría representar una solución a este problema, convenciendo a las personas para que se vacunen.

Otra pregunta que se planteó fue cómo proteger a las personas con una mala respuesta vacunal. Raúl Ortiz de Lejarazu recordó que personas sin buena respuesta vacunal podrían recibir profilaxis pasiva con anticuerpos monoclonales para suplir esta carencia.

(Resumen: Federico Fondelli y Mónica Renuncio Garcia)

SESIÓN 2. Vacunas frente a COVID-19 (1)

Moderadora: Ana Fernández-Sesma

Naturaleza de los virus y la pandemia: Coronavirus

Luis Enjuanes Sánchez

El Dr. Enjuanes comentó que el SARS-CoV-2 es el causante de una enfermedad que se caracteriza por una respuesta inflamatoria exacerbada y una patología pulmonar extensa en humanos. Hasta la fecha conocemos 7 coronavirus que pueden afectar al ser humano, cuatro de estos ya atenuados (HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL-63, HCoV-HKU1) y tres (SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2) que continúan siendo virulentos. Estos virus han saltado desde los murciélagos a múltiples animales que hacen de vectores de transmisión hacia los humanos.

El origen del SARS-CoV-2 fue discutido por el Dr. Enjuanes haciendo hincapié en la necesidad de conocer el origen del



Luis Enjuanes.



virus para de esta manera evitar, en la medida de lo posible, que este tipo de transmisiones vuelvan a ocurrir. Sabemos que este virus fue identificado por primera vez en Wuhan (China) y al igual que los coronavirus previamente identificados se han producido por una zoonosis, no siendo el SARS-CoV-2 una excepción. El mercado de animales salvajes de Wuhan, donde se originó la pandemia, se encuentra al norte del río Yangtze, mientras que el Instituto de Virología de Wuhan (WIV) se encuentra al sur del río, por lo que es poco probable la hipótesis que sostiene que este virus pudiese ser parte de experimentos científicos llevados a cabo en WIV.

Finalmente, el grupo de investigación del Dr. Enjuanes presentaron sus resultados encaminados al desarrollo de una vacuna esterilizante frente al COVID-19. Estos investigadores estudiaron los genes relacionados con la virulencia del SARS-CoV-2 en modelos animales y observaron que al eliminar la proteína E existía una afectación menos importante en los modelos animales, abriendo la puerta al desarrollo de una nueva vacuna. Los datos preliminares demuestran que su vacuna es autoamplificable, genera inmunidad esterilizante y su administración podría ser intranasal, lo que daría mayor protección en las vías respiratorias, principal puerta de entrada del SARS-CoV-2.

(Resumen: Adriel Antonio Roa Bautista)

Desarrollo de una vacuna contra la COVID-19 basada en una plataforma de vacunación contra el virus de la enfermedad de Newcastle

Adolfo García Sastre

El Dr. Adolfo García Sastre nos presentó su objetivo de hacer llegar a todos los rincones del planeta una vacuna eficaz y segura que ayude a generar inmunidad en el mayor número de individuos posible. Para ello, comenzó recordando que las actuales estrategias de vacunación son buenas, pero pueden ser mejoradas, ya que su principal problema es la distribución debido a su coste (alrededor de los 20 Euros por dosis de Pfizer/Moderna) y a sus condiciones de mantenimiento y distribución (-80/-20°C). El Dr. García Sastre, junto a los Drs. Peter Palese y Florian Krammer proponen desarrollar una vacuna basada en el virus de la enfermedad de Newcastle (NDV). Una vacuna que utilice NDV como vector para la COVID-19 tiene varias ventajas: a) no existe inmunidad pre-existente en humanos; b) se generarían a partir de una tecnología ya existente, porque actualmente se utiliza para generar vacunas frente a la gripe; y c) existen estudios clínicos que demuestran un buen perfil de seguridad. En estudios pre-clínicos utilizando modelos animales, la vacuna del laboratorio del Dr. García Sastre ha demostrado generar altos niveles de anticuerpos frente al SARS-CoV-2, así como la capacidad de reducir la replicación viral en pulmón y en la mucosa nasal. Además, la inmunización protegió frente a reinfección con SARS-CoV-2. Estos resultados apoyan su uso en humanos y han iniciado ensayos clínicos fase 1 y 2 en Vietnam, Tailandia, México y Brasil, donde demuestra buenos perfiles de seguridad e inmunogenicidad. Es importante resaltar, que la vacuna basada en NDV se puede transportar y distribuir refrigerada a 4°C. El Dr. Sastre también habló de la variante *ómicron*, que acumula mutaciones asociadas con un incremento de la transmisión viral y la evasión del reconocimiento por anticuerpos, aunque no hay indicios de que pueda generar enfermedad más severa. El Dr. Sastre acabó su ponencia animando a todos a continuar la vacunación y a hacer esfuerzos por llevar las vacunas a países en vías de desarrollo.

(Resumen: Alberto Utrero Rico)

Desarrollo preclínico de una vacuna innovadora de mRNA frente a SARS-CoV2: Proyecto COVARNA

Montserrat Plana Prendes

La Dra. Montserrat Plana nos habló del desarrollo de una vacuna de ARN frente al SARS-CoV2 basado en la experiencia de desarrollar este tipo de vacunas frente a virus VIH, que ya han sido evaluadas en fases clínicas I y II con buenos resultados. El proyecto COVARNA, un consorcio de entidades españolas junto con una belga está desarrollando una vacuna que utiliza ARN mensajero empaquetado en nanopartículas que no solo trata de generar anticuerpos frente al SARS-CoV2 sino también células T antígeno-específicas de larga duración.



Uno de los objetivos del proyecto fue diseñar y producir varias secuencias mRNA de la proteína S. En primer lugar, se diseñaron secuencias de mRNA-B de epítomos conservados del dominio de unión al receptor (RBD), así como secuencias de mRNA-B del RBD completo. Por otra parte, se diseñó mRNA-T de epítomos de MHC I y MHCII capaces de estimular una respuesta T específica. Además, produjeron nano transportadores capaces de mejorar la estabilidad y el transporte del RNA mensajero. Se analizó la expresión de RBD en células dendríticas derivadas de monocitos (MD-DCs) y se evaluó la inmunogenicidad en ratones donde observaron altos niveles de anticuerpos neutralizantes. Por lo tanto, se demostró el desarrollo de una vacuna capaz de generar una respuesta humoral y celular potentes al mismo tiempo. Entre los siguientes pasos en el desarrollo de esta nueva vacuna se encuentran confirmar la seguridad y eficacia y diseñar nuevas secuencias de ARNm frente a las variantes.

(Resumen: Monica Renuncio García)

Plitidepsina en Covid-19

José María Fernández Sousa-Faro (PharmaMar)

El Dr. José María Fernández Sousa-Faro presentó la plitidepsina como tratamiento frente al SARS-CoV-2. La plitidepsina es un péptido cíclico aislado de un tunicado marino que muestra una potente acción antiviral. En concreto, la actividad antiviral de la plitidepsina frente al SARS-CoV-2 se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* en modelos de ratón. Sin embargo, antes de su aplicación para el tratamiento de infecciones virales, la plitidepsina se ha utilizado para el tratamiento del mieloma múltiple refractario. Como compuesto antiviral, la plitidepsina muestra una potencia elevada en concentraciones nanomolares y, lo que es más importante, tiende a distribuirse en los pulmones, lo que lo convierte en un tratamiento prometedor para las infecciones por SARS-CoV-2. Además, la actividad de la plitidepsina no se ve afectada por las mutaciones del virus en la proteína *Spike*, lo que le permite ser eficaz frente a todas las variantes. En cuanto a su mecanismo de acción, la plitidepsina interfiere con la proteína eEF1A, que es crucial para la formación de vesículas de doble membrana necesarias para la diseminación del virus. Al unirse a la proteína eEF1A, la plitidepsina detiene la formación de vesículas de doble membrana, lo que inhibe la propagación del virus. Dados los prometedores resultados obtenidos a nivel preclínico, el Dr. Fernández Sousa-Faro y su equipo de PharmaMar iniciaron un ensayo clínico fase I/II de escalada de dosis que demostró la eficacia del tratamiento, especialmente en pacientes con infección moderada. Consecuentemente PharmaMar ha obtenido la autorización para iniciar un ensayo clínico de fase III (NEPTUNO) que determinará la eficacia de la plitidepsina para el tratamiento de pacientes hospitalizados con infección moderada por COVID-19.

(Resumen: Federico Fondelli)

Mesa Redonda sesión 2

María Montoya, Luis Enjuanes, Isabel Sola, Sonia Zuñiga, Adolfo García-Sastre, Montserrat Plana y José María Fernández Sousa-Faro

En esta mesa redonda se discutieron múltiples puntos. En primer lugar, la Dra. M Montoya explicó el trabajo del equipo del profesor Vicente Larraga en el Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CIB-CSIC). El [Grupo de Parasitología Molecular](#) dirigido por el Dr. Larraga ha desarrollado una vacuna basada en ADN recombinante frente a la Leishmaniasis canina que se encuentra actualmente en Fase IV, y han empleado esta plataforma para diseñar un plásmido sintético de ADN (pPAL) que permite la integración del gen del antígeno escogido del SARS-CoV-2 en células humanas. Esta vacuna tiene las ventajas de que no se selecciona con antibióticos, se puede almacenar a temperatura ambiente y se puede adaptar a medida que surjan nuevas variantes. Por otro lado, el Dr. José María Fernández explicó el mecanismo de acción de la plitidepsina y describió que los efectos adversos son principalmente náuseas y vómitos, pero que responde bien a la medicación antiemética. El Dr. García-Sastre tuvo la oportunidad de discutir la cinética de la capacidad de replicación de la variante ómicron frente a la respuesta de las personas inmunizadas. El desafío de la inmunidad de la mucosa





Isabel Solá, Carlota Zúñiga,
Luis Enjuanes y Leighton Durham,
representante legal del grupo Boule.

contra el SARS-CoV-2 fue abordado por el Dr. L Enjuanes junto con las Dras. Solá y Zúñiga, quienes explicaron las ventajas de su vacuna en la generación de inmunidad contra múltiples proteínas del SARS-CoV-2 y cómo eso podría ser beneficioso incluso en personas ya inmunizadas con otras vacunas. Además, múltiples panelistas discutieron el valor de generar vacunas contra antígenos más conservados.

Finalmente, el Dr. García-Sastre hizo una reflexión importante: la pandemia de COVID-19 está generando multitud de datos sobre infecciones respiratorias, primoinfecciones y reinfecciones. Trabajando de manera coordinada se podría comprender mejor los múltiples mecanismos inmunológicos como la memoria de células T, la diversificación de la memoria de células B, la generación de repertorios, la maduración de afinidad y otras cuestiones de relevancia inmunológica. Como inmunólogos, debemos aprovechar esta oportunidad única.

(Resumen: Teresa Franco Leyva)

SESIÓN 3. Vacunas COVID-19 (2)

Moderador: Estanislao Nistal-Villan

Desarrollo de la vacuna HIPRA (PHH-1V)

Antoni Prenafeta Amargós (Hipra)

El Dr. Prenafeta comenzó su ponencia explicando que desde que la secuencia genética del SARS-CoV-2 estuvo disponible en enero de 2020, se han desarrollado nuevas vacunas frente al COVID-19 a una velocidad sin precedentes. Comento que la pandemia aún está lejos de terminar y que las nuevas variantes de preocupación (VoC) evolucionan continuamente. Por lo tanto, es esencial desarrollar vacunas COVID-19 de segunda generación accesibles contra VoC conocidas y futuras para mitigar la pandemia actual. La PHH-1V es un candidato a vacuna de proteína recombinante basada en el dominio de unión al receptor (RBD) que consiste en un heterodímero de fusión de RBD novedoso, B.1.1.7 (alfa) y B.1.351 (beta), de SARS-CoV-2, formuladas con un adyuvante a base de aceite equivalente a MF59C.1. En los ensayos pre-clínicos Hipra inmunizó ratones BALB/c K18-hACE2 con diferentes dosis de heterodímero de fusión RBD recombinante, siguiendo un programa de cebado y refuerzo de dos dosis. Tras la inmunización con el heterodímero de fusión RBD de 20 µg, los ratones BALB/c produjeron anticuerpos de unión a RBD con actividad neutralizante contra las variantes alfa, beta, gamma y delta. Además, la vacunación provocó una activación robusta de las células T CD4 y CD8 con expresión temprana de citocinas Th1 tras la reestimulación *in vitro*, junto con un buen perfil de tolerabilidad. Es importante destacar que la vacunación con 10 µg o 20 µg de heterodímero de fusión RBD confirió una eficacia del 100% en la prevención de la mortalidad y la pérdida de peso corporal tras la exposición al SARS-CoV-2 en ratones K18-hACE2. Estos hallazgos demuestran la viabilidad de esta nueva estrategia de vacuna recombinante, que permite la inclusión de hasta 2 proteínas RBD diferentes en la misma vacuna. Es importante resaltar que esta nueva plataforma es fácil de adaptar a futuros VoC y tiene un buen perfil de estabilidad, lo que garantiza su distribución global.

(Resumen: Ligia Gabriele Rodríguez)



Desarrollo y retos futuros de la vacuna de ARNm BNT162b2

Cristina Méndez Díaz (Pfizer)

La Dra. Cristina-Méndez Díaz, explicó algunos de los retos a los que se enfrenta la vacuna BNT162b2 mRNA de Pfizer. Primero mostro resultados que demuestran que su vacuna producía potentes respuestas inmunes tanto humorales como celulares que protegían contra la gravedad de la COVID-19. También correlacionaron la cantidad de anticuerpos neutralizantes (NtAb) con la protección frente a la infección por SARS-CoV-2. El primer desafío llegó con la primera variante (Alpha) en Diciembre de 2020. Posteriormente, con cada nueva variante de preocupación (VoC), probaron la capacidad neutralizante de los anticuerpos de los sueros almacenados de las personas vacunadas. Hasta la variante ómicron, la respuesta neutralizante era satisfactoria, aunque con menor respuesta contra la variante Beta. El siguiente desafío llegó cuando las tasas de infección en Israel aumentaron en Julio de 2021 en relación con el tiempo de vacunación. Se observó entonces que la protección de anticuerpos disminuía con el tiempo. Sin embargo, Pfizer ya había iniciado un ensayo clínico para evaluar el valor de una tercera dosis con la intención de combatir nuevas variantes. La Dra. Méndez-Díaz indicó que una dosis de refuerzo aumentaba el número de NtAb contra todas las variantes con un buen perfil de seguridad. Además, el estudio de Israel proporcionó datos que respaldan la utilidad de una dosis de refuerzo, comparando la tasa de hospitalizaciones entre las personas que recibieron 3 dosis frente a 2 dosis. En el contexto del simposio, la variante ómicron había sido notificada 3 semanas antes y los datos del Reino Unido mostraban que una dosis de refuerzo aumentó significativamente el número de NtAb contra esta variante. Finalmente, comentó la importancia de la aprobación de la vacunación en niños de entre 5 y 11 años con una dosis de 10 microgramos, que había mostrado el mejor perfil de seguridad y una inmunogenicidad similar a la dosis para adultos.

(Resumen: Teresa Franco Leyva)

T-cells testing for pandemic surveillance and management

Stefano Lo Priore (Hyris)

En esta ponencia, Stefano Lo Priore presentó la tecnología desarrollada por la empresa Hyris para evaluar la respuesta de las células T antígeno-específicas frente al SARS-CoV-2. En el contexto de la pandemia por COVID-19, Hyris comenzó a trabajar en centrándose en el estudio de las células T frente al SARS-CoV-2, ya que sólo había un limitado número de empresas especializadas en dicho campo. Esta empresa ha comercializado un kit que utiliza sangre completa y posteriormente emplean la tecnología RT-PCR para detectar citocinas que son características de activación específica de las células T y monocitos. El producto puede ser personalizado para medir la respuesta celular frente a cepas únicas del virus, y lo presentaron como una herramienta sencilla para evaluar la inmunidad en individuos vacunados y/o convalecientes, o estudiar determinadas poblaciones de alto riesgo como pacientes inmunodeprimidos o con otras patologías como el cáncer. Uno de los proyectos en los que están trabajando está apoyado por el Instituto de Salud Carlos III para evaluar la respuesta de las vacunas de refuerzo en población de edad avanzada (>65 años) así como los ensayos clínicos del consorcio VACCCELERATE mencionado anteriormente. Durante la segunda parte de la charla, su colaborador el Dr. Ernesto Guccione del Hospital Monte Sinaí de Nueva York explicó en mayor detalle las bases de esta tecnología, de la cual comercializan diferentes kits: La sangre es incubada con péptidos de la proteína S y Np del virus por separado. Las células presentadoras de antígenos procesan y presentan los péptidos a las células T, las cuales secretan IFN- γ y estimulan la producción de CXCL10 por los monocitos. Se recoge el sobrenadante y se cuantifica el ARN mensajero de CXCL10. Mediante este método encuentran buena correlación con los niveles de citocinas detectados por ELISA, ELISpot y PCR.

(Resumen: Amparo Martínez Pérez)



Una prueba rápida y escalable basada en PCR para detectar la inmunidad celular del SARS-CoV-2

Ernesto Guccione

El Dr. Guccione empezó su presentación exponiendo que protección a largo plazo frente a las infecciones víricas, incluida la COVID-19, está mediada por las respuesta inmunitaria humoral y celular. Hizo hincapié en que en la actualidad, mayoritariamente se utilizan la cuantificación de IgG específica del SARS-CoV-2 y de anticuerpos neutralizantes como criterios de valoración clínicos para determinar la protección inmunitaria contra la COVID-19. A pesar de la urgente necesidad de cuantificar la inmunidad celular, la complejidad y la falta de escalabilidad de los métodos tradicionales, como el ELISpot y la citometría de flujo, para detectar las células T antígeno-específicas ha dificultado la realización de estudios a gran escala donde se evalúa la respuesta inmune celular al SARS-CoV-2. Para abordar este problema, el Dr. Guccione ha desarrollado un ensayo de activación rápida de células T (dqTACT) basado en la detección de genes activados tras la incubación de sangre completa con un *pool* de péptidos de la proteína Spike. Sus estudios observaron la activación de diversos genes implicados en respuestas inmunitarias, principalmente relacionadas con el Interferón. De entre todos los genes, seleccionaron el CXCL10, debido a su correlación significativa con la expresión de INF- γ .

Utilizando esta aproximación, realizaron un estudio de cuantificación del ARNm de CXCL10 (qTACT) antes de la vacunación y a los 10 y 20 días después de la primera y segunda dosis de una vacuna de Pfizer. Los resultados mostraron que los pacientes convalecientes tras la primera dosis mantienen una respuesta celular robusta, comparados con los *naïve* que necesitan dosis de refuerzo.

Otra de las preguntas importantes que se plantearon en el estudio es la duración de la actividad de las células T. El estudio demostró que los pacientes tras dos dosis con las vacunas de ARNm mantienen niveles altos de actividad de células T tras 8 meses de la vacunación.

(Resumen: Lara Diego González)

Mesa Redonda sesión 3

Antoni Prenafeta, Cristina Méndez, Ernesto Guccione, Toni Lloret and Stefano Lo Priore

La mesa redonda comenzó con una breve pregunta sobre la tecnología presentada por Hyris, evaluando la posibilidad de distinguir señales provenientes de células T CD4 o CD8. También se comentó el posible futuro de vacunas de gripe basadas en mRNA. Sin embargo, el tema central del debate fue la tercera dosis de la vacuna del COVID-19. Aunque se nombraron estudios donde se demuestra que dosis de refuerzo aumentan el número de anticuerpos neutralizantes en sangre, no se han hecho todavía suficientes estudios de respuesta celular. Se debatió sobre si sería más efectivo para controlar la pandemia centrar esfuerzos en vacunar en vías de desarrollo y disminuir la tasa de escépticos sin vacunar. La Dra. Cristina Méndez afirmó que gobiernos y empresas están colaborando en el sistema COVAX, administrando dosis a países con recursos limitados, pero que el mayor problema continúa siendo la escasa capacidad logística de esos países (distribución, sistema de sanidad, necesidad de congeladores, etc). La discusión continuó acerca del futuro de la vacunación, debatiendo sobre la necesidad de dosis de refuerzo cada 5-6 meses, si reforzar sólo a un número reducido de personas, si evaluar la inmunidad previamente, y sobre el desarrollo de nuevas vacunas esterilizantes. Se propuso también el desarrollo de vacunas de mRNA en el que se recojan las mutaciones de las nuevas variantes del virus. Los expertos coincidieron en recomendar ahora la 3ª dosis, pero que serán necesarios futuros estudios para evaluar si realmente es necesario el refuerzo continuo. Aunque la decisión final recaiga en las autoridades sanitarias, los inmunólogos deben asentar las bases del conocimiento y dar consejo.

Respuestas a preguntas concretas:

P-¿Es adecuada la tecnología empleada por Hyris para el estudio de las células T?

R-Usaron 15-mers que pueden activar células T. Se trata de una combinación de péptidos cortos. Actualmente no se diferencian entre respuestas T CD4+ y CD8+ pero se podría hacer con péptidos específicos o validando genes implicados más en un tipo que en otro.



P-¿Porque hay tan poca vacunación en África?

R-La respuesta no se debe a la falta de dosis, sino a un problema del global de salud de ese continente. Las vacunas necesitan condiciones de refrigeración muy estrictas y controladas; y la logística existente en algunos de estos países no es la adecuada. Sin embargo, nuevas formulaciones se están desarrollando para mejorar las condiciones de almacenamiento y de distribución.

P-¿Es necesario dar dosis de recuerdo continuas?

Se espera que la protección dure más de 6 meses aunque a largo plazo todavía no se sabe. Es posible que algunas personas necesiten una dosis de refuerzo sobre todo en grupos de alto riesgo o personas senior.

P-¿Se estudió la respuesta celular después del tercer boost con la vacuna de Pfizer?

R-No se realizó el estudio de células T tras la dosis de refuerzo porque ya se había determinado previamente tras la segunda dosis. Estudiaron la presencia de anticuerpos IgG1.

P-Ómicron es la variante dominante actual, ¿es suficiente la inmunidad adquirida tras la segunda dosis o se recomienda una tercera dosis?

R-En la actualidad se ha visto que la inmunidad no es suficiente. Cristina Méndez Díaz puntualizó que la recomendación de una tercera dosis no proviene de las farmacéuticas (Pfizer en su caso), sino de las instituciones sanitarias y las agencias reguladoras. Como se mencionó con anterioridad, la dosis de refuerzo va a depender de las circunstancias de cada individuo.

P-¿Es posible desarrollar una nueva vacuna para todas las variantes o hacer un coctel de ARN de alfa, delta y ómicron a una ratio equimolar?

R-Cristina Méndez respondió que la vacuna disponible actúa bien frente a todas las variantes existentes hasta ese momento, por lo que no sería necesario desarrollar otra vacuna. Este sería un proceso de producción más complejo que llevaría meses y es posible que la variante en cuestión ya no sea dominante.

(Resumen: Amparo Martínez Pérez y Lara Diego González)

SESIÓN 4. COVID-19 y la respuesta inmunitaria

Moderador: Florent Ginhoux

Respuestas adaptativas al SARS-CoV-2 y sus variantes; memoria inmunitaria en la infección natural y la vacunación

Alessandro Sette

El Dr. Sette empezó su ponencia enunciando que el conocimiento sobre la respuesta inmunitaria generada frente al SARS-CoV-2 ha ido evolucionando rápidamente y muchos estudios demuestran que existe respuesta inmunitaria tanto humoral como celular. La respuesta celular mediada por linfocitos T CD4 y CD8 estudiada en estadios iniciales de la infección, muestra que pacientes con una enfermedad menos severa, presentaban primero una respuesta T CD4, seguida de una respuesta mediada por células T CD8 y finalmente anticuerpos. Se ha descrito que la duración de esta inmunidad natural es de 6-8 meses y es similar a la generada con las vacunas. El Dr. Sette también advirtió que en individuos no expuestos, se ha encontrado inmunidad pre-existente, debido a la homología del SARS-CoV-2 con otros coronavirus como el del resfriado común, que ayuda a combatir la infección generada por este nuevo coronavirus.

Otra cuestión fundamental que abordó el Dr. Sette es que todas las vacunas en uso, hasta el momento, están dirigidas frente a la proteína S, por tanto, mediante el estudio de la respuesta T CD4 frente a otras proteínas del SARS-CoV-2, se puede obtener información sobre la infección y la historia de vacunación. Además, existen





Alba Grifoni y Alessandro Sette.



Antonio Bertoletti.

estudios bioinformáticos que demuestran que las distintas variantes del SARS-CoV-2 no escapan de la respuesta inmune celular, debido a la gran variedad de epítomos reconocidos que varían en cada individuo. Por todo esto, para el coronavirus es muy difícil mutar suficiente para escapar de la respuesta T CD4 y CD8. En la variante ómicron, el número de epítomos homólogos es menor, pero la inmunidad cruzada y la generada por la vacuna, tienen efecto significativo en esta variante.

(Resumen: Elena González López)

Papel protector de las células T específicas frente a SARS-CoV-2

Antonio Bertoletti

El Dr. Bertoletti comenzó recordándonos que el SARS-CoV-2 es un virus que pertenece a la familia de los *Coronaviridae*, género *Betacoronavirus*, subgénero *Sarbecovirus*, especie virus SARS y que es el agente etiológico de la COVID-19. Ha quedado demostrado que la infección por este virus desencadena una inmunidad adaptativa en el huésped que da como resultado la producción de anticuerpos y linfocitos T específicos del virus. Durante la mayor parte del transcurso de la pandemia, se ha atribuido un papel protagonista a las células B (productora de anticuerpos) y los aspectos cinéticos y cuantitativos de los anticuerpos se han analizado en grandes cohortes de pacientes. Sin embargo, la información sobre las células T específicas del SARS-CoV-2 es todavía escasa.

El Dr. Bertoletti expuso los datos del conocimiento disponible respecto a las características cuantitativas y temporales de la respuesta de las células T frente a SARS-CoV-2. Incidió en que la aparición temprana, la especificidad múltiple y la funcionalidad de las células T específicas frente a SARS-CoV-2 se asocian con una eliminación viral acelerada y con protección contra la COVID-19 grave. A pesar de que son necesario otros estudios, estos nos orientan a que las células T juegan un papel fundamental y deberían cobrar mayor importancia. Finalmente, el Dr. Bertoletti expuso su trabajo en colaboración recientemente publicado en Nature donde demostraron que las células T pueden contribuir a la rápida eliminación del SARS-CoV-2 en ausencia de respuesta humoral. Específicamente, el Dr. Bertoletti explicó la presencia de células T de memoria preexistentes que median la protección cruzada contra el SARS-CoV-2 y se amplifican in vivo para controlar la replicación viral, abortando la infección. Investigando los complejos de replicación-transcripción tempranos (RTC) identificaron un aumento de "interferon alpha-inducible protein 27" (IFI27) asociado a una región de alta conservación de secuencia entre los coronavirus estacionales humanos. Estos datos ponen demuestran que las células T específicas de la RTC pueden ser utilizadas como terapia celular frente a coronavirus.

(Resumen: Adriel Antonio Roa Bautista)



Impulsores de la gravedad de la enfermedad COVID-19

Miriam Merad

En la última ponencia del simposio, la Dra. Miriam Merad nos habló sobre los factores relacionados con la severidad de la enfermedad COVID-19. La Dra. Merad empezó destacando que el curso de la enfermedad es muy heterogéneo: la mayoría de las personas manifiestan una enfermedad moderada o asintomática, mientras que solo un 20% de los adultos cursa con una enfermedad severa pudiendo llegar a la muerte. El principal factor asociado con enfermedades más graves es la edad, aunque la obesidad, diabetes o trasplante de órgano previo también muestran asociación.

La Dra. Merad también menciona que se ha encontrado correlaciones entre las cargas virales y los desenlaces de los pacientes, y los pocos estudios basados en autopsias han descrito pequeñas cantidades del virus en los diferentes órganos, por lo que el fallo de los órganos no parece estar relacionado con daños inducidos por el virus.

Aunque se ha descrito que títulos bajos de anticuerpos frente al SARS-CoV-2 en el día de hospitalización se asocian con un peor pronóstico, la falta de respuesta de anticuerpos no parece ser la principal causa de mortalidad. Analizando citoquinas relacionadas con la inflamación, observaron que altos niveles de TNF e IL-6 al inicio de la hospitalización son buenos predictores de la severidad de la COVID-19. Esto hizo que se utilizaran agentes anti-inflamatorios e inmuno-moduladores como terapia, mostrando beneficios en algunos pacientes.

Cuando analizaron exhaustivamente a los pacientes al ingreso encontraron tres grupos de ellos con diferentes patrones de inflamación y que se asociaban con la severidad de la enfermedad y un peor pronóstico clínico. El grupo 3, con mayor severidad, mostró significativamente menores niveles de células presentadoras de antígeno y de linfocitos T CD8 y mayores niveles neutrófilos y monocitos inmaduros. De hecho, este grupo 3 se caracterizaba por un perfil mielode único caracterizado por la acumulación de unos monocitos inmaduros con baja expresión de HLA-DR y alta de S100A12, tanto en sangre como en tejido pulmonar de los pacientes. Esto induce una alteración del compartimento de macrófagos residentes del pulmón hacia una reducción muy marcada en los pacientes más graves. En conjunto, todos los datos sugieren que factores como la edad, la obesidad o la diabetes junto a una respuesta antiviral retrasada, una mielopoyesis excesiva y el daño vascular promueven un desbalance inmunológico caracterizado por la liberación excesiva de citoquinas pro-inflamatorias e hiper-inflamación que llega a ser patogénica y participa en las formas más graves de la enfermedad.

(Resumen: Alberto Utrero Rico)



Miriam Merad, Adolfo García Sastre y Amparo Navarro, rectora de la Universidad de Alicante.



Jordi Cano, Carolina Pascual (Consellera de Innovación, Universidades, Ciencia y Sociedad Digital de la Generalitat Valenciana), Leighton Durham y Rosa Ballester. En la pantalla aparecen James Allison (Premio Nobel de Medicina en 2018) y Padmanee Sharma.



SEI Immunology Club: revisión de la experiencia aprendida desde sus inicios



FRANCISCO BOIX¹, JORDI CANO-OCHANDO²,
CARMELA CELA³

¹FEA Inmunología, Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana

²Científico Titular, Instituto de Salud Carlos III

³Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-UAM)

Ya van a ser dos años desde que se declaró por la OMS a la COVID-19 como pandemia mundial, y desde luego que no ha sido, ni está siendo fácil para nadie, especialmente todos los que se han visto afectados de un modo u otro por este virus. Sin embargo, una de las pocas cosas buenas que hemos podido todos desarrollar, ha sido nuestra habilidad para poder adaptarnos a un mundo en donde salir a la calle era potencialmente mortal. De modo, que de la noche a la mañana, nos vimos todos obligados a coger nuestros ordenadores portátiles o de sobre mesa y, sentados en la mesa del salón o del escritorio, continuamos nuestro trabajo de forma telemática incluyendo asistencia a reuniones de trabajo, cursos de formación, e incluso nuestro último congreso SEI de 2021.

Desde mi incorporación como vocal en la Junta Directiva (JD) de nuestra Sociedad Española de Inmunología he apostado, apoyado siempre por mis compañeros, por promover una formación continuada tanto a nivel clínico asistencial como de investigación de calidad y para todos. Aún recuerdo nuestra primera reunión presencial en Septiembre del 2020 recién levantadas las restricciones de movilidad entre Comunidades Autónomas, cuando los miembros de la junta nos reunimos todos por primera vez en el Hospital de la Paz poniéndonos cara los unos a los otros tras largos hilos de email desde hacía ya unos meses.

En esa reunión salimos todos muy ilusionados por el proyecto en el que acabábamos de embarcarnos algunos, y continuado por parte de otros. Entre los nuevos miembros de la JD nos encontrábamos yo como vocal y Jordi Ochando (tesorero) que debido a nuestra experiencia profesional desarrollada en centros del extranjero estábamos familiarizados con un formato de sesiones formativas en donde se procede a la distribución y posterior discusión de artículos científicos de actual relevancia, el cual recibe comúnmente el nombre de *Journal Club*. Siguiendo la misma dinámica, optamos por "bautizar" esta nueva iniciativa formativa como *Immunology Club*, el cual consistiría en invitar a científicos con líneas de investigación afines a la inmunología, cuyos descubrimientos hubieran sido publicados recientemente, de modo que pudiésemos circular el trabajo para su lectura y posterior discusión vía telemática, estableciéndose en principio una periodicidad mensual, siendo el día escogido el último miércoles o jueves de cada mes.



Las nuevas tecnologías y la interconectividad que disponemos en pleno siglo XXI nos ha permitido dar continuidad a nuestro *Immunology Club*, conectando nuestros socios con ponentes tanto del territorio nacional (Madrid, Barcelona, Murcia, Canarias) como del extranjero (Países Bajos, USA, Argentina). Los temas tratados han sido muy variados centrados siempre en el campo de la inmunología básica, traslacional y clínica, desde conceptos básicos en inmunidad innata como la inmunidad entrenada aplicada al diseño de estrategias vacunales en COVID, inmunoterapia del cáncer, metabolismo lipídico y respuesta inmune, células del sistema inmunitario, endometriosis, respuesta inmunitaria en infección por SARS-CoV-2 o regulación de enfermedades de base inmune por mecanismos epigenéticos.

La primera sesión tuvo lugar el martes 27 de octubre de 2020, apenas un mes después de haber aprobado la iniciativa por la JD, en donde se discutió como la red de macrófagos intervienen en la homeostasis mitocondrial en tejido cardíaco llevo a cabo por Andrés Hidalgo. Desde esta primera sesión, hasta la última llevada a cabo este mismo mes de enero de 2022, hemos podido disfrutar y aprender todos juntos de once sesiones online, todas ellas disponibles en nuestra web, en el apartado de formación al cual podéis acceder a través del siguiente enlace:

<https://www.inmunologia.org/index.php/formacion/immunology-club>

El objetivo de este foro de aprendizaje es fomentar la lectura y discusión científica directamente con los autores de los manuscritos publicados, de modo que conozcamos aspectos relevantes en el ámbito de la inmunología y enriquecer nuestro conocimiento sobre el sistema inmunitario. Aunque el *Immunology Club* está dirigido a los miembros más jóvenes de nuestra sociedad, ésta es una actividad formativa para todos los socios que quieran participar. El único requisito necesario es que debes registrarte en nuestro pequeño, pero cada vez más numeroso, club enviando un email a secretaria@inmunologia.org; de igual modo.

Ahora que el *Immunology Club* ha terminado su período de rodaje y que se ha creado uno de los grupos de trabajos más demandados por nuestros socios más

jóvenes, es momento de incorporar a este proyecto al Grupo Joven SEI (GJSEI) para que enriquezca y de continuidad a esta actividad formativa de interconexión en donde compartimos ideas, conocimiento y opiniones científicas. Esta es una plataforma que os ayudara a conocer e interactuar con otros miembros, conocer otras técnicas experimentales, y favorecer posibles estancias en otros laboratorios de interés científico. Así que jóvenes de la SEI os hacemos un llamamiento para uniros al GJSEI contactando con ellos vía email (grupojoven-sei@gamil.com), siguiendo sus actividades a través de twitter (<https://twitter.com/grupojovensei?lang=es>) y LinkedIn ([linkedin.com/groups/9049901/](https://www.linkedin.com/groups/9049901/)), y os animamos a que asistáis cada mes a vuestro *Immunology Club*.



Desde el comité gestor del GJSEI, Carmela Cela nos ha dejado el siguiente comentario sobre lo que le grupo opina de este foro de conocimiento: *"...las sesiones de Immunology Club son una iniciativa muy positiva de formación para los miembros jóvenes de la SEI. Estas reuniones nos han permitido profundizar en temas de actualidad científica y así estar al día en campos de investigación diversos. En mi experiencia, este foro ayuda sobre todo a poder seguir de cerca avances en investigación en campos que, una vez nos hemos especializado, se alejan un poco de nuestras líneas de trabajo. De este modo podemos ampliar nuestros intereses y horizontes en investigación mediante esta herramienta de formación continuada. Destaco sobre todo la oportunidad de poder contar con los autores de los artículos que se discuten, lo que permite hacerles preguntas directamente y profundizar en cuestiones relacionadas con la metodología o el diseño de los experimentos. En general valoro el Immunology Club como una propuesta muy beneficiosa para los miembros jóvenes de la SEI y espero que tenga continuidad..."* Bueno Carmen, y resto de miembros del GJSEI, nosotros también deseamos que con vuestra colaboración podamos darle continuidad por mucho tiempo.

Desde la JD, no podemos dejar pasar la oportunidad de agradecer a todo el equipo que hay detrás de la Secretaría Técnica de la SEI, que todos los meses se encargan de organizar estas sesiones de aprendizaje para todos nosotros, muchas gracias Ana y Silvia!!!



A continuación os enumeramos los resúmenes de los ponentes y sesiones con los enlaces de los videos de las sesiones por si alguno hay alguno que no hayáis podido asistir y queráis revisarlo en cualquier momento:

I Sesión Immunology Club - 27 octubre 2020: *"A Network of Macrophages Supports Mitochondrial Homeostasis in the Heart"* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32937105/>), donde analizamos los resultados de este trabajo junto con el autor de la publicación, **Andrés Hidalgo** (<https://player.vimeo.com/video/521422214>).

II Sesión Immunology Club - 25 noviembre 2020: *"Linfocitos T infiltrantes como biomarcador de respuesta en pacientes con cáncer de pulmón tratados con quimio-inmunoterapia"* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32979984/>), llevado a cabo por **Raquel Laza Bibriesca**, donde realizó sus estudios de Tesis Doctoral en el grupo de Oncología Médica de Mariano Provencio (https://www.inmunologia.org/images/site/immunology-club/PRESENTACION_Laza-Briviesca.pdf).

III Sesión Immunology Club - 17 diciembre 2020: *"Mammalian lipid droplets are innate immune hubs integrating cell metabolism and host defense"* (<https://science.sciencemag.org/content/370/6514/eaay8085>), cuyo ponente fue **Albert Pol**, Profesor Asociado del Departamento de Biología Celular de la Facultad de Medicina (UB), en donde nos describió un nuevo mecanismo de defensa inmunológica desconocido hasta ahora basado en un mecanismo orquestado por los cuerpos lipídicos (LDs); orgánulos celulares capaces de atraer y eliminar a los patógenos invasores, estrategia que podría ser utilizada en el diseño de aproximaciones terapéuticas más eficientes e imprescindibles en la era de la resistencia a los antibióticos (<https://player.vimeo.com/video/521423004>).

IV Sesión Inmunología Club - 27 enero 2021: *"Magnitude and Dynamics of the T-Cell Response to SARS-CoV-2 Infection at Both Individual and Population Levels"*, publicado en BioRxiv en aquel momento por **Patricia Almendro Vázquez** y col., investigadora del grupo de Inmunología del Trasplante de la doctora Estela Paz-Artal en el Hospital 12 de Octubre, donde centra su trabajo en estudios del repertorio TCR en pacientes con trasplante renal y en el análisis de la respuesta celular frente al SARS-CoV-2: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.31.20165647v3> (<https://player.vimeo.com/video/521423742>).

V Sesión Inmunología Club - 25 Febrero 2021: En esta sesión se realizó un recorrido por las bases y teorías tras el concepto de inmunidad entrenada, las primeras evidencias de su existencia y la confirmación de sus efectos en modelos experimentales y ensayos clínicos llevado a cabo por **Jorge Domínguez Andrés**, investigador postdoctoral al grupo de Mihai Netea en la Universidad Radboud de Nimega (Países Bajos) (<https://player.vimeo.com/video/521444169>).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32941801/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29328908/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30293776/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32132681/>

VI Sesión Immunology Club - 22 Abril 2021: *"Hypothetical roadmap towards endometriosis: prenatal endocrine-disrupting chemical pollutant exposure, anogenital distance, gut-genital microbiota and subclinical infections"* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32108227/>), revisión en donde se puso respuesta a la principal pregunta de investigación relacionada con la etiología de la endometriosis, llevada a cabo por **Pilar García Peñarrubia**, catedrática de Inmunología en la Universidad de Murcia (UMU) e Investigadora Principal en el Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB) (<https://player.vimeo.com/video/558636399>).



VII Sesión Immunology Club - 26 Mayo 2021: *"COVID-19 vaccine candidates based on modified vaccinia virus Ankara expressing the SARS-CoV-2 spike induce robust T- and B-cell immune responses and full efficacy in mice"* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33414159/>). En esta sesión, **Juan García Arriaza**, Investigador Asociado en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC), abordó el estudio del desarrollo de dos vacunas contra el COVID-19 basadas en vectores modificados del virus vaccinia Ankara (MVA) que expresan la proteína de espícula (S) del SARS-CoV-2 (<https://player.vimeo.com/video/558642215>).

VIII Sesión Immunology Club - 23 septiembre 2021: *"Tissue-resident macrophages provide a pro-tumorigenic niche to early NSCLC cells"* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34135508/>), en donde María Casanova Acebes, investigadora principal en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, nos introdujo su trabajo sobre la contribución clave de los macrófagos embrionarios al resultado del tumor y los nuevos determinantes macrofágicos de la inmunidad tumoral (<https://player.vimeo.com/video/613462313>).

IX Sesión Immunology Club - 20 octubre 2021: *"La revolución dulce: Los glicanos y las proteínas de unión a glicanos en la inmunidad tumoral, la autoinmunidad y la inflamación"*. En esta sesión coordinada por Gabriel Rabinovich, Director del Laboratorio de Inmunopatología del Instituto de Biología y Medicina Experimental del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas de Argentina (CONICET), se nos presentaron los resultados de dos trabajos llevados a cabo por miembros de su equipo de investigación: (<https://player.vimeo.com/video/643539032>).

1-*"Galectin-1 fosters an immunosuppressive microenvironment in colorectal cancer by reprogramming CD8+ regulatory T cells"* el cual destaca el papel inmunosupresor y protumoral de Galectina-1 en cáncer colorrectal (CCR) a través de la regulación de linfocitos T CD8+ regulatorios, proponiendo al eje galectina-1-glicanos como un blanco terapéutico clave para el tratamiento de CCR: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34006646>

2-*"Control of intestinal inflammation by glycosylation-dependent lectin-driven immunoregulatory circuits"*, en el que se expone el papel de Galectina-1 y sus ligandos glicosilados en preservar la homeostasis intestinal mediante la modulación linfocitos T: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34144987>

X Sesión Immunology Club - 25 noviembre 2021: En esta sesión, nuestra queridísima Yvelise Barrios, Médico Especialista Inmunología del Complejo Hospital Universitario de Canarias y vocal de la JD, nos presentó el desarrollo de la metodología desarrollada por su laboratorio junto con el Servicio de Alergia del mismo hospital en donde han desarrollado una metodología basada en la reacción de hipersensibilidad retardada mediante test cutáneo para medir respuesta inmunitaria celular al SARS-CoV-2: (<https://player.vimeo.com/video/651461040>)

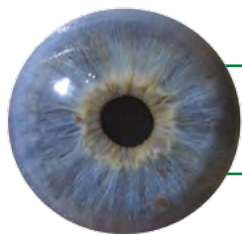
"A novel application of delayed-type hypersensitivity reaction to measure cellular immune response in SARS-CoV-2 exposed individuals" (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33865990/>)

"The Beauty of Simplicity: Delayed-Type Hypersensitivity Reaction to Measure Cellular Immune Responses in RNA-SARS-Cov-2 Vaccinated Individuals" (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34205888/>)

XI Sesión del Immunology Club - 26 enero 2022: En nuestra última sesión, **Esteban Ballestar**, que dirige el Grupo de Epigenética y Enfermedades Inmunitarias del Instituto de Investigación Josep Carreras (IJC), nos resumió los resultados de algunos estudios recientes del laboratorio en relación a la influencia de factores extracelulares y comunicación celular en relación a la adquisición de alteraciones epigenéticas que pueden ser relevantes para entender los mecanismos de desregulación en algunas de estas enfermedades y su posible aplicación en el entorno clínico. (<https://player.vimeo.com/video/670650182>).

Como podéis ver, hemos tratado numerosos temas diversos dentro del campo de la inmunología alternando ponencias básicas con clínicas con perspectiva de género. Esperando que estas sesiones hayan sido de vuestro agrado y deseando que vuestro *Immunology Club* sea un foro de encuentro para incrementar el conocimiento entre inmunólogos. Recordaros, que también podéis enviar vuestras propuestas sobre posibles artículos a "secretaria@inmunologia.org". Finalmente, avanzaros que estamos trabajando junto con la Sociedad Mexicana de Inmunología para barajar la posibilidad de hacer un *Immunology Club* conjunto. Stay tuned!





Visión del autor

Publicado en *Immunity* 2021;54:2578-2594. e5

Resident macrophage-dependent immune cell scaffolds drive anti-bacterial defense in the peritoneal cavity

Adrián Vega-Pérez^{1*}; Laura H Villarrubia^{1*}; Cristina Godio¹; Alejandra Gutiérrez-González¹; Lidia Feo-Lucas¹; Margarita Ferriz¹; Natalia Martínez-Puente¹; Julieta Alcaín¹; Alfonso Mora²; Guadalupe Sabio²; María López-Bravo³; Carlos Ardavín⁴

¹Departamento de Inmunología y Oncología, Centro Nacional de Biotecnología/CSIC, Darwin 3, 28049 Madrid, Spain; ²Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Melchor Fernández Almagro 3, 28029 Madrid, Spain; ³Departamento de Inmunología y Oncología, Centro Nacional de Biotecnología/CSIC, Darwin 3, 28049 Madrid, Spain; ⁴Departamento de Inmunología y Oncología, Centro Nacional de Biotecnología/CSIC, Darwin 3, 28049 Madrid, Spain.

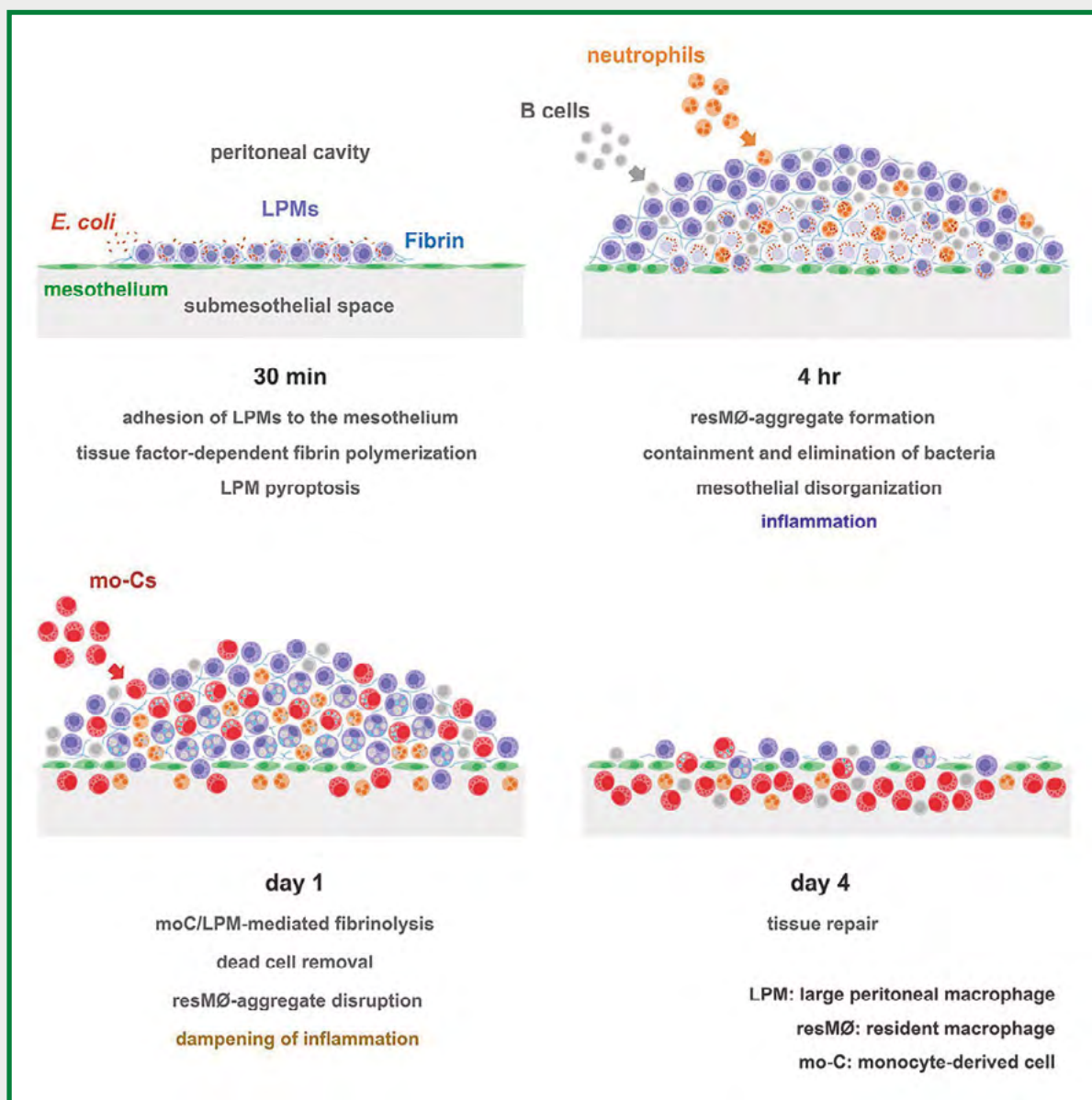
*Ambos autores han contribuido por igual
doi: 10.1016/j.immuni.2021.10.007

La sepsis es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, y se caracteriza por una respuesta hiperinflamatoria sistémica ante una infección. El proyecto, dirigido por Carlos Ardavín y María López-Bravo en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB/CSIC), se ha centrado en el estudio del papel del sistema inmune innato de la cavidad peritoneal durante una infección bacteriana. A pesar de los avances realizados en los últimos años, se desconocen los mecanismos que utiliza el sistema inmune de la cavidad peritoneal para luchar contra las infecciones abdominales. Estudiar y comprender dichos mecanismos es clave para el desarrollo de nuevas terapias.

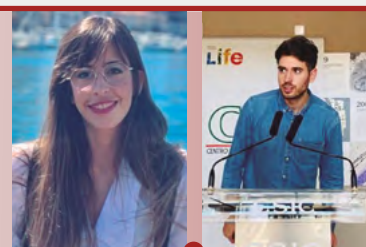
El trabajo, publicado recientemente en la revista *Immunity*, describe como los macrófagos peritoneales son los encargados de internalizar y eliminar las bacterias durante un proceso de sepsis peritoneal. Este proceso está asociado con la formación de estructuras dinámicas que están adheridas al mesotelio que cubre la cavidad peritoneal. Las estructuras, denominadas por los autores como *resMØ-aggregates* (del inglés: "resident macrophage aggregates") son estructuras multicelulares, formadas por macrófagos peritoneales, células B1 y neutrófilos y resultan determinantes para el control de las infecciones. La formación de estas estructuras es dependiente de un proceso de coagulación extravascular en el que la polimerización de la fibrina está controlada por la liberación del factor tisular por parte de las células mesoteliales que delimitan la cavidad peritoneal.

La descripción de estas estructuras en la cavidad peritoneal abre nuevos campos de investigación en el estudio del sistema inmune de las diferentes cavidades corporales, y sobre cómo estructuras similares a las descritas en la cavidad peritoneal podrían ser cruciales en la defensa frente a infecciones en otras cavidades como la cavidad pleural o los ventrículos cerebrales.

En conclusión, los *resMØ-aggregates* proporcionan un soporte en el que las células del sistema inmune de la cavidad peritoneal que en condiciones de homeostasis se encuentran libres en el fluido peritoneal puedan interaccionar y llevar a cabo sus funciones inmunitarias.



POR ADRIÁN VEGA Y LAURA HERNÁNDEZ
Centro Nacional de Biotecnología (CNB/CSIC).
Madrid



Immunogenicity of Anti-SARS-CoV-2 Vaccines in Common Variable Immunodeficiency

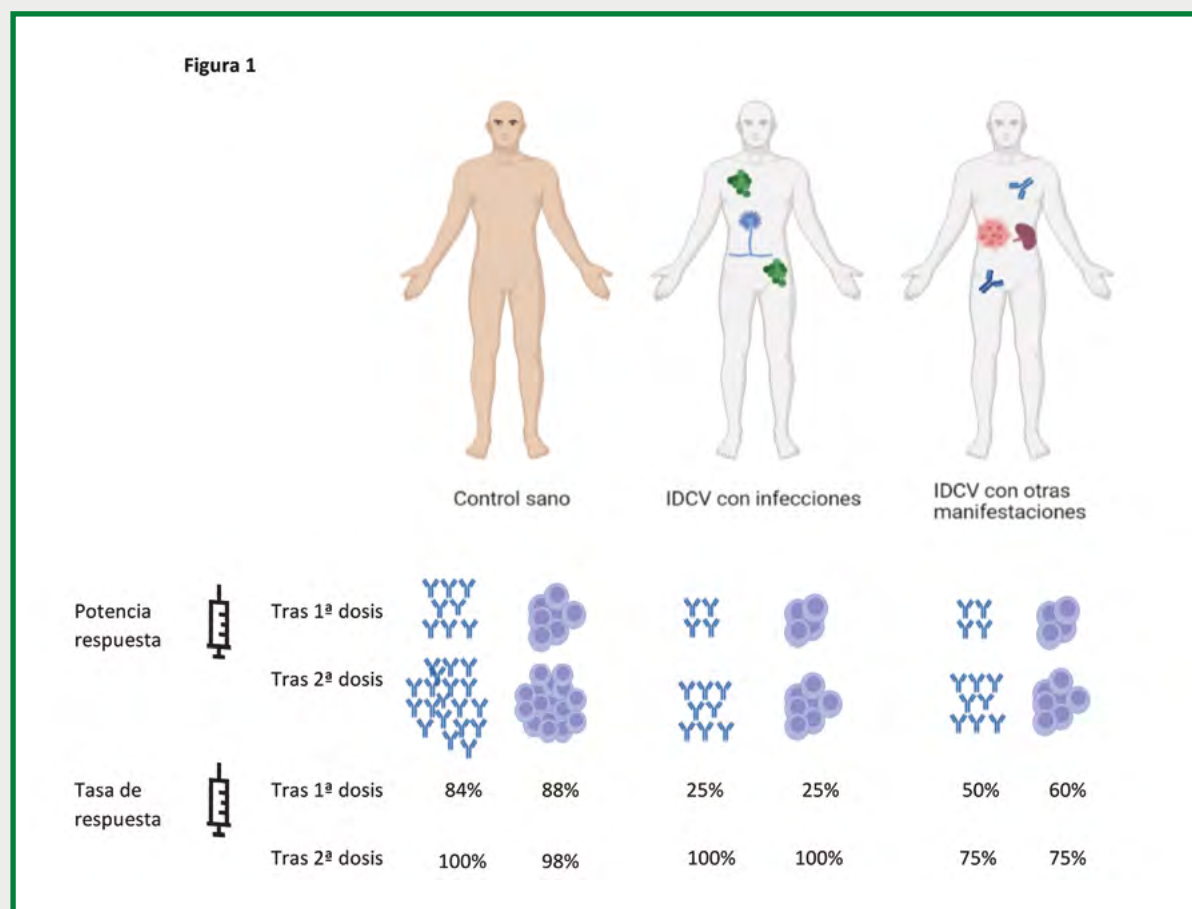
Daniel Arroyo Sánchez^{1,2}; Oscar Cabrera Marante^{1,2}; Rocío Laguna Goya^{1,2}; Patricia Almendro Vázquez^{1,2}; Octavio Carretero^{3,4}; Francisco Javier Gil-Etayo^{1,2}; Patricia Suárez Fernández^{1,2}; Pilar Pérez Romero³; Edgard Rodríguez de Frías^{1,2}; Antonio Serrano^{1,2}; Luis M. Allende^{1,2,3}; Daniel Pleguezuelo^{1,2}; Estela Paz Artal^{1,2,5}

¹Department of Immunology, Hospital Universitario, 12 de Octubre, Madrid, Spain; ²Instituto de Investigación Sanitaria Hospital, 12 de Octubre (imas12), Av. de Córdoba, s/n, 28041 Madrid, Spain; ³National Center for Microbiology, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, Spain; ⁴Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; ⁵Department of Immunology, Ophthalmology and ENT, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

doi: 10.1007/s10875-021-01174-5

En este estudio, nuestro equipo evaluó la respuesta humoral (seroconversión por detección de anticuerpos anti-S1 IgG y anticuerpos neutralizantes en un ELISA de inhibición de la unión hACE-2/espícula) y celular (por enumeración de *spots* de células T productoras de IFN- γ específicas de S1) en el momento previo a la vacunación, 15 días tras 1ª dosis y 30 días tras la segunda en una cohorte de 18 pacientes diagnosticados de Inmunodeficiencia Variable Común (IDCV). Comparamos esos resultados con los de 50 controles sanos.

Figura 1



El 83% de los pacientes hicieron una respuesta humoral y/o celular a la vacunación. Los IDVC y fenotipo clínico de infecciones exclusivamente obtuvieron una mayor tasa de respuesta tras la segunda dosis (25% tras primera dosis y 100% tras la segunda) que los que presentaban además linfoproliferación/autoinmunidad (de un 50-60% a un 75% tras segunda) (Figura 1). De los IDVC en los que se evidenció presencia de anticuerpos tras la vacunación (15), un 60% eran neutralizantes. Cuantitativamente, tras la segunda dosis los niveles tanto de respuesta celular como humoral aumentaron significativamente, aunque nunca alcanzaron la magnitud observada en sujetos sanos. En un seguimiento de 3 meses posterior al estudio, hubo un paciente con respuesta humoral no neutralizante y celular que padeció COVID-19, siendo este leve y resuelto sin intervención.

En comparación con la población sana, los resultados tanto cualitativos como cuantitativos son menores en pacientes con IDC. El estudio sugiere que el uso de dosis adicionales al esquema de dos dosis no mejoraría significativamente la protección en los sujetos control sanos, pero sí aportaría un beneficio adicional en pacientes con IDC, en particular en aquellos con manifestaciones autoinmunes/linfoproliferativas, por lo que sería especialmente recomendable añadir dosis *booster* en estos pacientes para maximizar la posibilidad de desarrollo de una respuesta protectora.



POR DANIEL ARROYO, OSCAR CABRERA Y ESTELA PAZ*

Jefe de proyecto



Longitudinal dynamics of SARS-CoV-2-specific cellular and humoral immunity after natural infection or BNT162b2 vaccination

Patricia Almendro-Vázquez¹; Rocio Laguna-Goya^{1,2,3,*}; Maria Ruiz-Ruigomez^{1,4}; Alberto Utrero-Rico¹; Antonio Lalueza^{1,3,4,5}; Guillermo Maestro de la Calle^{1,4}; Pilar Delgado⁶; Luis Perez-Ordoño⁷; Eva Muro⁷; Juan Vila⁷; Isabel Zamarron⁷; Miguel Moreno-Batanero¹; Marta Chivite-Lacaba¹; Francisco Javier Gil-Etayo^{1,2}; Carmen Martín-Higuera^{1,8}; María Ángeles Meléndez-Carmona^{1,8}; Carlos Lumbreras^{1,3,4,5}; Irene Arellano⁶; Balbino Alarcon⁶; Luis Miguel Allende^{1,2,9}; Jose Maria Aguado^{1,4,10}; Estela Paz-Artal^{1,2,3,9}

Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, Spain; ²Department of Immunology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; ⁴Department of Internal Medicine, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; ⁵Department of Medicine, School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain; ⁶Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain; ⁷Department of Emergency Medicine, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; ⁸Department of Clinical Microbiology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; ⁹Department of Immunology, Ophthalmology and ENT, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain; ¹⁰Unit of Infectious Diseases. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain.

doi: 10.1371/journal.ppat.1010211 PMID: PMC8757952

A pesar del creciente número de infectados aún se desconoce el momento en el que se desarrolla la inmunidad adaptativa durante la COVID-19 y su importancia para la contención de las formas graves. También se discute cuánto dura la respuesta tras la vacunación. Nuestro objetivo fue comprender cómo se desarrollan estas respuestas tras la infección y la vacunación frente a SARS-CoV-2.

Realizamos un estudio longitudinal que evaluó la respuesta celular T frente a la espícula (S), membrana y nucleocápside del SARS-CoV-2 y la respuesta de anticuerpos frente a S y su actividad neutralizante en tres cohortes: 88 pacientes con infección aguda clasificados en leves, moderados y graves; 234 pacientes recuperados de COVID-19 y 28 trabajadores sanitarios sin infección previa vacunados con BNT162b2 de Pfizer-BioNtech.

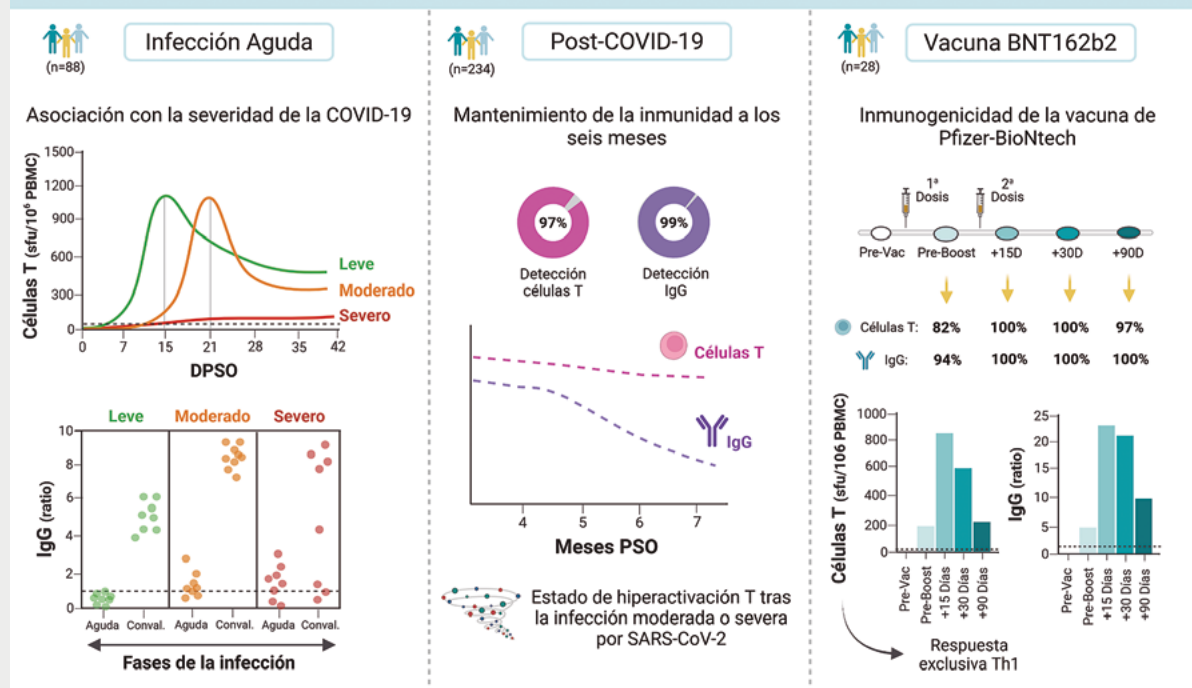
Los pacientes que desarrollaron de manera temprana una respuesta celular seguida de humoral sufrieron una infección leve. Los pacientes con infecciones moderadas tardaron más en montar inmunidad celular, aunque en la convalecencia mostraban una potente respuesta adaptativa. Por último, los pacientes que fracasaron en el desarrollo de inmunidad T específica progresaron a formas graves de COVID-19, acumularon mayor mortalidad, y no lograron respuestas coordinadas. Concretamente, demostramos que la medición de la respuesta celular específica frente a S a la llegada a urgencias es un factor pronóstico y protector frente al desarrollo de la COVID-19 grave.

Entre los pacientes recuperados de COVID-19, el 97% y el 99% mantenían, respectivamente, respuesta celular y humoral 4-7 meses tras la infección, observándose una disminución progresiva de anticuerpos y su actividad neutralizante.

Tras la vacunación observamos el desarrollo paralelo de una respuesta celular, exclusivamente Th1, y una robusta producción de anticuerpos, cuyos picos máximos se alcanzan a las dos semanas y que, a pesar del posterior descenso, persisten al menos tres meses.

En resumen, la medición simultánea de la respuesta celular y humoral proporciona información sobre el pronóstico y la protección frente a la infección, añadiendo valor a las recomendaciones individuales y de salud pública.

Dinámica de la respuesta adaptativa frente a la espícula del SARS-CoV-2



POR PATRICIA ALMENDRO, ROCÍO LAGUNA Y ESTELA PAZ



ESID Virtual Meeting 2021



J. GONZALO OCEJO VIÑALS

Departamento Inmunología,
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España

Como en años anteriores, la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias, celebró su reunión anual a finales de septiembre (27-29), esta vez en formato virtual (debido a la pandemia causada por el SARS-CoV-2).

El objetivo principal y lema de esta reunión fue el de liderar el camino en el campo de las inmunodeficiencias secundarias (IDS).

Las inmunodeficiencias secundarias se diagnostican cada día con mayor frecuencia debido a que, fundamentalmente son consecuencia directa de numerosas enfermedades, fundamentalmente oncohematológicas. A lo anterior, se añade el hecho de que el uso de una gran variedad de nuevos tratamientos tiene como uno de sus principales efectos secundarios una afectación del sistema inmune en forma de inmunodeficiencia.

El Grupo de Trabajo Clínico de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias celebró este simposio multidisciplinario centrándose fundamentalmente en las consecuencias que sobre el sistema inmune tiene el uso de estas terapias inmunológicas dirigidas.

El primer día se celebró la Conferencia Magistral de Apertura que fue compartida por los Dres. Jean-Laurent Casanova y Kevin Winthrop. El primero inició su exposición centrándose en los errores de la inmunidad innata por defectos genéticos (TLR3, UNC93B1, TBK1, IRF3, IRF7, INAFr1 y 2) y sus implicaciones biológicas y clínicas en la COVID-19 potencialmente mortal. El resto de su ponencia versó sobre sus recientes descubrimientos en esta vía de la inmunidad innata mediada por los interferones de tipo I, principalmente en la deficiencia recesiva de TLR7 ligada al cromosoma X y en el papel que los autoanticuerpos dirigidos contra los interferones de tipo I ejercían en la inmunidad frente a SARS-CoV-2 en el tracto respiratorio, los cuales han sido detectados hasta en un 10% de los pacientes con COVID con desenlace fatal.

Kevin Winthrop, por su parte impartió una excelente revisión sobre el riesgo de infecciones graves y oportunistas secundario al uso de las diferentes terapias biológicas en un amplio abanico de enfermedades hematológicas, reumatológicas, neurológicas, etc. Comenzó su exposición revisando el papel del uso del Rituximab (RTX) y la aparición como consecuencia de su uso de infecciones oportunistas (tasas de incidencia superiores a 144 por 100.000 pacientes / año; mayores de 290 en otras series). Posteriormente, hizo una revisión de las complicaciones infecciosas tras uso de otros biológicos (secukinumab, anti-IL-23) e inhibidores de JAK, tofacitinib y baricitinib (JAKINIBS), así como el manejo de las mismas.

El segundo día comenzó con una sesión plenaria sobre el uso de terapias deplecionantes de linfocitos B y células plasmáticas, en la que participaron ponentes de gran prestigio en diferentes campos de la biomedicina.

Comenzó el Dr. Klaus Warnatz, quien dio una visión general de la ontogenia de los linfocitos B y las vías de activación de la inmunidad humoral y los efectos de los nuevos tratamientos biológicos e inmunomoduladores sobre las mismas y la producción de hipogammaglobulinemia. Tras un repaso de las guías de la Agencia Europea del Medicamento sobre el uso de las inmunoglobulinas endovenosas, finalizó su charla dando una visión general sobre los factores de riesgo en la hipogammaglobulinemia inducida por fármacos y los estudios a realizar previos a la instauración de estos tratamientos.

A continuación, el Dr. Jeremy Brown habló sobre las consecuencias que sobre el aparato respiratorio se presentaban con el uso de este tipo de tratamientos, centrándose fundamentalmente en el uso del RTX y la aparición y manejo de las bronquiectasias en pacientes con inmunodeficiencia.

Posteriormente, el Dr. Sander W. Tas centró su exposición en el uso de estas terapias en el ámbito de las enfer-

medades reumatológicas, de sus indicaciones y sus efectos secundarios. Su exposición se centró en el papel de los linfocitos B en artritis reumatoide, vasculitis asociada a ANCA, LES, y el uso de terapias dirigidas contra receptores de los mismos (BAFF-belimumab, CD38-daratumumab, CD19-CAR-T, NF- κ B-NIK inhibitor).

El Dr. Amit Bar-Or hizo una revisión del uso de este tipo de tratamientos sobre patologías neurológicas de origen autoinmune. Mostró estudios sobre el efecto del ocrelizumab en esclerosis múltiple y posteriormente se centró en las respuestas de anticuerpos y células B memoria en este tipo de pacientes tras la vacunación frente a SARS-CoV-2.

Siguió la Dra. Il-Kang Na, quien realizó una brillante exposición sobre el uso del RTX y otras dianas para posibles tratamientos en las patologías oncohematológicas de los linfocitos B, finalizando con una breve revisión sobre el uso de las CAR-T y la respuesta a la vacunación frente a SARS-CoV-2 en pacientes tratados con anti-CD38 y anti-BCMA.

Finalizó esta sesión, la Dra. Lorraine Harper, quien nos habló fundamentalmente del uso del RTX en nefrología, los riesgos de infección al igual que la hipogammaglobulinemia asociada a su uso y el riesgo de reactivación de la infección por VHB. Posteriormente, al igual que los anteriores ponentes, hizo un breve repaso de los resultados obtenidos hasta la fecha en pacientes inmunosuprimidos por vasculitis o glomerulonefritis y vacunados frente a SARS-CoV-2 o Influenza, y los efectos a largo plazo del tratamiento con RTX, fundamentalmente disminución de linfocitos B y neutropenia.

A continuación tuvo lugar la primera sesión de comunicaciones orales, centrada en las terapias deplecionantes de linfocitos B y células plasmáticas. La mayoría se centró en el uso del RTX, sus consecuencias, la monitorización y el estudio y tratamiento de la inmunodeficiencia secundaria causada por su utilización.

Tras un breve descanso, tuvo lugar la primera sesión financiada por la industria, en este caso Takeda Pharmaceutical Company Limited, que llevaba por título: El todo es más grande que la suma de sus partes - el poder de las perspectivas unificadoras en inmunodeficiencia secundaria. En esta sesión se impartieron varias charlas:

- Neoplasias hematológicas e IDS desde la perspectiva del paciente. Un viaje a través de los síntomas hasta el tratamiento: ¿Qué necesitamos saber? Era un vídeo de un paciente con IDS tras padecer una neoplasia hematológica tratada con varios ciclos de RTX, además de otros agentes quimioterápicos.
- Atención eficaz para pacientes con neoplasias hematológicas e IDS. Para tratar o no tratar, ¿qué nos dicen los datos más recientes?

- Navegando por el panorama del tratamiento personalizado en neoplasias hematológicas e IDS. Llevando los últimos datos de tratamiento a la clínica.

Posteriormente, se abrió un tiempo para un debate en el que sobre todo se incidió en la necesidad de diagnosticar de manera precoz las IDS tras los tratamientos instaurados en oncohematología, fundamentalmente RTX, para instaurar cuanto antes y si se consideraba oportuno, tras los estudios inmunológicos o la situación clínica del paciente, un tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas. Continuó la jornada del segundo día con otra sesión plenaria, esta vez centrada en terapias dirigidas hacia la vía del complemento. La sesión se inició con la intervención del Dr. Stephen Jolles, quien realizó una revisión del sistema del complemento, sus componentes y las diferentes vías de activación y los mecanismos reguladores de su activación, para posteriormente explicar las técnicas de estudio de este complejo sistema (ensayos funcionales: CH50, AP50, C3, C4, C1INH cuantitativo y funcional, estudio de los diferentes componentes y análisis molecular de los mismos). Finalizó su exposición con la revisión de los signos que nos deberían hacer sospechar cuándo podemos estar ante una deficiencia del sistema del complemento, centrándose en algunas de las deficiencias de factores del mismo, la clínica asociada y el manejo de las mismas.

Finalizó este segundo día con la discusión de los “E-posters” relacionados con las deficiencias secundarias de anticuerpos, en la que se discutieron algunos trabajos, en mi opinión muy interesantes, como el presentado por el Dr. Iñaki Ortiz de Landáuzuri (Evaluación comparativa de la respuesta de anticuerpos entre las vacunas de polisacáridos de salmonella typhi vi y neumocócicas 23-valente como predictor de inmunodeficiencia humoral secundaria) o el del Dr. Christopher D. Lai (Evaluación de un sistema de puntuación para orientar sobre la decisión de reemplazar con inmunoglobulinas en inmunodeficiencias primarias y secundarias), sin desmerecer en absoluto el resto de trabajos.

El tercer y último día comenzó con la sesión plenaria titulada: Terapias dirigidas con citocinas y con inhibidores de Janus Kinasas (JAKINIBS).

Al igual que en la plenaria matinal del día anterior, esta comenzó con una visión de las diferentes vías de activación celular a través de las citocinas y las vías de señalización JAK-STAT a cargo de la Dra. Sophie Hambleton. Posteriormente, se abordó el uso de terapias con citocinas y JAKINIBS en diferentes patologías (el Dr. Daniel Aletaha se centró en su uso en el campo de la reumatología, el Dr. Holm Uhlig habló sobre su uso en Gastroenterología, el Dr. Andreas Wollenberg lo hizo sobre su aplicación en

diferentes patologías dermatológicas, el Dr. Athimalaipet V. Ramanan nos mostró los diferentes ensayos clínicos de estas moléculas en la uveítis pediátrica y finalmente la Dra. Marie-Louise Frémond nos expuso el uso de los JAKINIBS en el síndrome de Aicardi-Goutières).

Después del consiguiente receso, para poder digerir tanta novedad terapéutica, se dio paso a la sesión de presentaciones orales sobre el uso de estas terapias dirigidas con citocinas y con JAKINIBS coincidiendo con la sesión de presentaciones orales sobre Inmunodeficiencias secundarias y efectos y consecuencias de la COVID, donde se abordaron aspectos tanto fisiopatológicos, como terapéuticos de la misma, impacto de la vacunación, etc.

Siguiendo con el programa del día, tuvo lugar la segunda sesión plenaria del día, centrada en las IDS y los efectos y consecuencias que sobre las mismas ha supuesto la pandemia COVID-19.

Comenzó el Dr. Alain Fischer realizando una excelente y amplia exposición sobre diferentes aspectos de la enfermedad producida tras la infección por el SARS-CoV-2. Analizó las diferencias tras la infección por SARS-CoV-2 y las distintas evoluciones de la enfermedad COVID-19. Brevemente, revisó el papel de las inmunidades innata y adaptativa en el control de la infección, y la asociación de los niveles de Interferon de tipo I con la gravedad de la enfermedad, el papel de los linfocitos T y la presencia de células B memoria. También hizo un repaso de la “tormenta de citosinas” que se produce en los casos graves y el papel que juegan los macrófagos en esta situación y terminó su exposición con los problemas de esta enfermedad asociados a la inmunosenescencia y a diferentes alteraciones genéticas.

El Dr. Robert M. Lowe nos expuso el papel de la enfermedad en los pacientes con IDS, con o sin tratamiento sustitutivo con Igs ev o sc. Analizó los diferentes estudios y meta-análisis sobre la incidencia de COVID-19 en patología reumatológica, trasplante, cáncer, deficiencia secundaria de anticuerpos, etc. Concluyendo que no había una evidencia absoluta de una mayor incidencia, quizá debido a efectos de confusión, problemas en recogidas de datos, pero que sí parecía que en pacientes con patologías oncohematológicas sí que era más prevalente y de mayor gravedad, y que esta mayor gravedad se veía asociada a varios factores y condiciones (tratamiento con esteroides, RTX, patología hematológica, deficiencia de anticuerpos, tratamiento con quimioterapia y trasplante de órgano sólido).

Posteriormente, la Dra. Marta Mosca nos habló de la vacunación en las IDS y los efectos y consecuencias sobre la COVID. Tipos de vacunas, seguridad de las mismas en enfermedades reumatológicas, riesgo de reactivaciones de los procesos inflamatorios, respuesta de anticuerpos

tras una o dos dosis de la vacuna, eficacia de las distintas vacunas en las que según los estudios hasta la fecha, había una clara indicación por su mayor eficacia, de las vacunas de mRNA. Nos mostró las Guías del Colegio Americano de Reumatología y sus constantes actualizaciones, situaciones en las que es aconsejable discontinuar el tratamiento durante la vacunación, cambios en los protocolos terapéuticos, la no necesidad de analizar las respuestas de anticuerpos tras la vacunación de forma masiva, pero en aquellos pacientes, bien seleccionados en tratamiento con RTX o inmunosupresores podría considerarse el valorar la eficacia de la vacuna e incluso en los casos con respuestas disminuidas el plantearse una tercera dosis, algo que ya hoy se ha convertido en práctica habitual.

Para terminar esta sesión plenaria, contamos con la intervención de una enfermera consultora en inmunodeficiencias (Emily Carne, miembro del INGID), quien nos mostró el gran cambio que para muchos pacientes supuso al inicio de la pandemia, la modificación de los protocolos de tratamiento (infusiones en hospital pasaron a realizarse en el domicilio del paciente, la necesidad de una mayor colaboración por parte de los pacientes, etc.). Posteriormente, nos mostró cómo en su serie de pacientes con IDS (168), con respuesta de anticuerpos disminuida frente a vacunación con polisacárido de neumococo, contrariamente a lo esperado, tras la segunda dosis de la vacuna frente a SARS-CoV-2 la respuesta específica era buena. Finalizó su charla con los ya conocidos consejos a seguir ante una sospecha de infección, si cabe aún de mayor cumplimiento en este tipo de pacientes, y las medidas a tomar en caso de hospitalización en aquellos con enfermedad severa y la gran importancia del abordaje multidisciplinar en enfermería donde el papel de las enfermeras expertas en el manejo de pacientes con IDS ha adquirido un papel más relevante.

Como en el caso de las comunicaciones orales, se celebraron a continuación de manera simultánea, dos sesiones organizadas y financiadas por la industria: una de ellas por Grifols Bioscience y la otra por Octapharma AG.

Dos sesiones muy interesantes centradas en aspectos básicos y de manejo de las IDS. Las IDS con hipogammaglobulinemia pueden ser inducidas por agentes terapéuticos usados para tratar enfermedades o manifestaciones autoinmunes y neoplasias malignas hematológicas. Dadas la gran variabilidad que nos encontramos en las IDP, fundamentalmente en las deficiencias de anticuerpos que inicialmente son consideradas como una consecuencia de estas patologías, se ha visto que no siempre esto es así y que muchas veces nos encontramos ante una verdadera IDP, estableciéndose muchas veces puentes entrecruzados entre IDPs e IDSs difíciles de resolver desde un punto de vista diagnóstico. En este simposio se abordaron diferentes métodos para explorar estos entrecruzamientos

entre IDPs e IDS y se discutieron los retos ante los que nos encontramos para establecer un diagnóstico preciso y poder establecer estrategias de tratamiento adecuadas. En este simposio intervinieron prestigiosos expertos en el campo de las inmunodeficiencias como el Dr. Mark Ballow, nuestra querida compañera, la Dra. Silvia Sánchez Ramón, y la Dra. Jolan Walter, que junto con el Dr. Ballow trabajan en de la Universidad del Sur de Florida y en el hospital Johns Hopkins all children's hospital situado en St. Petersburg, Florida.

El otro simposio, contó con la presencia de la Dra. Sara Barmettler, del Departamento de Alergología e Inmunología del Mass General Hospital, y experta en IDPs e IDSs, el Dr. Carsten Niemann, del Departamento de Hematología del Hospital Universitario de Copenhague y la Dra. Alex G. Richter, Catedrática de Inmunología Clínica y Directora del Servicio de Inmunología Clínica en el Instituto de Inmunología e Inmunoterapia en la Universidad de Birmingham. Este simposio se centró en las Inmunodeficiencias secundarias en neoplasias hematológicas. La deficiencia secundaria de anticuerpos es frecuente en pacientes con neoplasias hematológicas malignas, tales como leucemia linfocítica crónica (LLC), mieloma múltiple (MM) o después de terapias avanzadas con anticuerpos monoclonales dirigidos frente a células B o terapia con células CAR-T.

En mi opinión, esta fue una de las sesiones más interesantes de la reunión, ya que iba dirigida a un campo que hoy en día supone un reto para los inmunólogos clínicos. Muchas veces, estos pacientes son seguidos exclusivamente por hematólogos y no se les realizan estudios inmunológicos para establecer la indicación de tratamiento con inmunoglobulinas endovenosas (IGIV) o subcutáneas (IGSC) en el caso de ser necesarias. Nosotros, salvo que haya una buena relación con los diferentes servicios de hematología, no participamos en el diagnóstico y toma de decisión terapéutica. Afortunadamente, creo que en los últimos tiempos, esta situación está mejorando notablemente y el abordaje multidisciplinar de estos pacientes se está convirtiendo en una práctica habitual en la mayoría de hospitales que cuentan con un servicio de inmunología. Hemos de tener en cuenta que la mayoría (hasta un 80%) de los pacientes con LLC experimentarán una complicación infecciosa en algún momento durante su enfermedad. De estos, aproximadamente un 20% experimentarán una infección grave con compromiso vital. Estas complicaciones infecciosas pueden llegar a representar hasta un 60% de las muertes.

Este tipo de pacientes están predispuestos a la infección debido a defectos inmunitarios inherentes relacionados con la enfermedad primaria, y como resultado de los tratamientos habitualmente utilizados.

La hipogammaglobulinemia es un parámetro clínico clave que se correlaciona con el riesgo de infección y a su vez, este se correlaciona con la progresión de la enfermedad.

No obstante, el estudio de producción de anticuerpos específicos parece ser un marcador que va adquiriendo un mayor peso como predictor de la evolución del paciente en lo que se refiere a la susceptibilidad a procesos infecciosos, y por tanto sería un mejor indicador del tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas. Es precisamente esta producción de anticuerpos específicos la que

muchas veces se ve disminuida en estos pacientes, por lo que la relevancia de su estudio, como he mencionado antes, es de vital importancia.

En resumen, la celebración de este congreso de forma virtual no desmereció en absoluto la calidad del mismo. Era obligado que tras pandemia y el efecto que ha tenido sobre los pacientes con IDS, gran parte del congreso se centrara en esta situación. Sin embargo, hubo tiempo para tratar temas de nuestro quehacer diario en el manejo de estos pacientes, tanto en aspectos diagnósticos como terapéuticos.

Como casi siempre, estos congresos se nos hacen cortos dada la gran cantidad de contenidos de interés que podrían abarcar, sin embargo creo que cubrió los aspectos más importantes de las IDS que afectan, como he mencionado, a nuestra práctica habitual.

A pesar de realizarse en formato virtual, la relevancia del congreso queda reflejada en la calidad de los ponentes, la alta participación, el interés de la industria farmacéutica, y el gran número de comunicaciones y pósters presentados.

Para finalizar, comentar que la plataforma virtual funcionó a la perfección, y que el diseño y contenido de la misma brillaron por su gran calidad y facilidad de manejo, permitiendo el acceso a prácticamente todo el contenido del congreso hasta tres meses después de su celebración.

No me queda nada más que felicitar a los organizadores del evento y desear que la próxima reunión, que se celebrará en Gotemburgo, del 12 al 15 de octubre de 2022, pueda desarrollarse plenamente en formato presencial.

A pesar de realizarse en formato virtual, la relevancia del congreso queda reflejada en la calidad de los ponentes, la alta participación, el interés de la industria farmacéutica, y el gran número de comunicaciones y pósters presentados



Inmunoglobulinas humanas: estrategia para fomentar el uso eficiente de los recursos



OSCAR CABRERA

Médico Especialista en Inmunología. Hospital Universitario 12 de Octubre



MIGUEL FERNÁNDEZ

Jefe Adjunto de Inmunología. Hospital Clínico San Carlos



SILVIA SÁNCHEZ

Jefe de Servicio de Inmunología. Hospital Clínico San Carlos

Los preparados de inmunoglobulinas para uso terapéutico son una herramienta esencial para los inmunólogos clínicos tanto en pacientes con inmunodeficiencias como para aquellos con las cada vez más prevalentes enfermedades autoinmunes. En este sentido la pandemia por COVID-19 ha supuesto un obstáculo para el adecuado manejo de nuestros pacientes. Ante esta situación, la subdirección de farmacia de la comunidad de Madrid organizó las jornadas tituladas "Inmunoglobulinas humanas: estrategia para fomentar el uso eficiente de los recursos", con el objetivo de dar a conocer el Plan de Acción de Inmunoglobulinas de la Comunidad de Madrid, así como hacer oficial el documento "Criterios para el uso racional de inmunoglobulinas" a los profesionales sanitarios del SERMAS.

La pandemia por Coronavirus ha provocado un descenso de hasta un 20-30% de las plasmaféresis a nivel mundial, incluido el país que más plasma comercial produce, Estados Unidos. Esta situación tiene repercusiones en nuestro entorno debido a que somos dependientes del plasma de procedencia extranjera. En la actualidad, y pese a los resultados conseguidos por el centro de transfusiones de la CAM, el consumo de hemoderivados no se cubre de forma autosuficiente, al igual que sucede en el resto de España. Además de estas razones, los laboratorios titulares informan de un aumento de la demanda, en algunos casos probablemente debido a usos fuera de ficha para el manejo de las distintas formas de COVID-19. Todo ello se suma a que es un proceso de producción complejo que requiere unos seis meses y que los costes durante la pandemia han aumentado.

Durante las jornadas antes mencionadas, participó en primer lugar M^a Luisa Suárez Gea, representante de la AEMPS y destacó que el desabastecimiento de este producto es clasificado como un problema de suministro de

alto impacto asistencial debido a que es un medicamento esencial con indicaciones de riesgo vital y sin alternativa terapéutica. Sugiere que el problema se agrava por varias razones, entre las que destaca factores asociadas con el proceso de producción y el mercado:

- Materia prima dependiente de donaciones de plasma de donantes sanos.
- Alta complejidad del proceso productivo (6 meses hasta liberación lote).
- Elevado número de indicaciones terapéuticas, no todas ellas respaldadas con datos (alto uso off-label).
- Varios laboratorios titulares con diferentes cuotas de mercado. Entre ellos destaca el Instituto Grifols casi 50% del mercado, seguido por CSL Behring, con un 33% previo a la pandemia. Solo 2 laboratorios mantienen el nivel de suministro previo a la pandemia (1 de ellos con poca cuota de mercado). Los otros 3 reducen a la mitad su aportación a nivel nacional.
- Diferentes modelos de gestión del ámbito hospitalario (concursos).
- Coexistencia de medicamentos en diferentes situaciones: Financiado/no financiado o PMF (plasma origen España vs origen externo).

Ante esta situación, la AEMPS está en contacto desde septiembre de 2020 con todos los laboratorios titulares para la monitorización de stocks, así como para instar a cubrir el mercado, independientemente de la existencia concursos, y producir un aumento en la cantidad de producto nacional. Todo ello acompañado de importación de medicamento extranjero. Se creó además un grupo interdisciplinar para la elaboración del documento de priorización de uso de inmunoglobulinas. En dicho documento, que pendiente de consenso final, se clasifica a

las distintas indicaciones como "Prioritarias", "selectivas" y "no prioritarias".

Ainhoa Aranguren Oyarzábal, de la Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Comunidad de Madrid, destacó que el consumo de inmunoglobulinas aumentó en 1,7% durante el 2020, y a pesar del desabastecimiento.

Dedicó especial interés a explicar el circuito de suministro de la "MAQUILA". Este preparado de inmunoglobulinas se obtiene del plasma sobrante de las donaciones de sangre realizadas en el centro de transfusiones. Posteriormente se entrega en condiciones específicas de control, a una empresa fraccionadora de plasma. La compañía fraccionadora devuelve el producto final (el medicamento industrial) previo acuerdo de un importe por el servicio de fraccionamiento.

La subdirectora resumió algunas de las acciones ejecutadas desde mayo del 2021, entre las que se incluye la constitución de un grupo de trabajo en el que, además de otros especialistas, participamos varios inmunólogos de nuestra Comunidad Autónoma. El plan de acción del grupo incluía la creación de un documento con las indicaciones prioritarias, basándose en las guías existentes de los Hospitales Gregorio Marañón y 12 de Octubre. La priorización de indicaciones viene dada fundamentalmente por la Urgencia Vital, respaldado con el mejor grado de evidencia para cada indicación. El documento ya está disponible en la "intranet" del servicio de salud, desde su aprobación por parte del Comité Director de Farmacoterapia.

Otra de las medidas ejecutadas por parte de la subdirección fue la estimación, mediante una encuesta, del número total de pacientes en tratamiento con Inmunoglobulinas por indicación. En definitiva, la estimación gramos necesarios de inmunoglobulinas/año sería de unos 756.662 gramos/año. Destaca que el 93% de los gramos utilizados son para indicaciones priorizadas en la guía antes mencionada. El Hospital Universitario La Paz, con 110.000 gramos/año es el que mayor cantidad de inmunoglobulinas consume, pero con un porcentaje de indicaciones no priorizadas de un 15%. Le siguen, con en cuanto a volumen de gramos, los hospitales H.U. Gregorio Marañón (102.000 gr), H. Ramón y Cajal (70.000), H.U. Clínico San Carlos (70.000) y el H.U. 12 de octubre (60.000 gr), estos últimos con un porcentaje de indicaciones "no priorizadas" menor al 2%. El 41,01% de las indicaciones son cubiertas con el contrato de Maquila.

Posteriormente la Inmunóloga Silvia Sánchez-Ramón ilustró el mecanismo de acción y las variables estructurales que hacen de las Inmunoglobulinas intravenosas un tratamiento eficaz en múltiples patologías. Enfatizó que la sustitución de este producto con proteínas sintéticas ha sido imposible hasta ahora, ya que es complica-

do simular artificialmente las numerosas modificaciones postraslacionales y adaptaciones de la inmunidad adaptativa necesarias para obtener efectos similares a los de las inmunoglobulinas de origen humano. Todo ello como introducción a la presentación de la guía y su estructura, mostrando ejemplos de algunas de las indicaciones.

La Dra. Barea (Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid) nos informa de que durante los últimos años se ha incrementado en más de un 500% el número de plasmaféresis, pero que en su mayoría se trata de plasma convaleciente de coronavirus. En un futuro próximo contactarán con estos ciudadanos para ofrecerles la posibilidad de ser donantes cíclicos, ya que, con 8,3L/100000 habitantes de plasma donados nos encontramos lejos de la media europea (18L/100000hab).

Con el crecimiento de la disponibilidad, también se ha ido incrementando el volumen de plasma enviado a industria todos los años desde el 2012, cuando la Comunidad de Madrid firma su primer contrato de maquila. En toda Europa el plasma destinado al fraccionamiento industrial procede de donaciones altruistas y no remuneradas, pero para poder abastecer completamente las necesidades de hemoderivados es preciso adquirir plasma de otros países,

Los preparados de inmunoglobulinas para uso terapéutico son una herramienta esencial

sobre todo de USA y los países nórdicos. Tras la donación, el procesamiento de las unidades de sangre para la obtención de la materia prima plasmática es complejo, y requiere distintos procedimientos de purificación y fraccionamiento, además de los utilizados para la reducción de patógenos. En España contamos con 2 plantas de fraccionamiento (Grifols y CSL Bering). Para mejorar el nivel de autosuficiencia, la Dra. Barea propone reducir los rechazos de donaciones interna (selección de donantes) y externamente (Industria Fraccionadora), así como rentabilizar el volumen obtenido por cada donación (de 600 a 750 mL). Todas estas medidas relevantes, pero para poder crecer realmente, es imprescindible potenciar la plasmaféresis. Las ponentes coinciden en que es esperable que podamos crecer en autosuficiencia, pero que es un proceso complejo y a largo plazo. En los próximos meses debemos evaluar el impacto de estas medidas y la evolución de los documentos generados. Creemos que los esfuerzos ya realizados deben tener una continuidad en el tiempo, con grupos similares a los que existen en países de nuestro entorno. Una propuesta razonable sería coordinar los documentos de uso de inmunoglobulinas generado por las distintas agencias y direcciones, y queda definir realmente como se aplicarán los mismos para asegurar su cumplimiento.

Criterios para el uso racional de inmunoglobulinas humanas

Versión 1. Fecha de publicación: noviembre 2021.

CONTENIDOS

1. Introducción
2. Alcance y objetivos
3. Inmunoglobulinas humanas.
 - Indicaciones autorizadas en ficha técnica
 - Indicaciones no autorizadas en ficha técnica
4. Referencias bibliográficas
5. Anexo: Presentaciones de Inmunoglobulinas comercializadas en España

Coordinadores:

Ainhoa Aranguren Oyarzábal. Subdirección General de Farmacia y PS.

Maria José Calvo Alcántara. Subdirección General de Farmacia y PS.

Autores:

(Por orden alfabético):

Ana García Sacristán. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Clínico San Carlos.

Luisa María Barea García. Directora Gerente del Centro de Transfusiones de la Comunidad de Madrid.

M^a Elena Seoane Reula. Sección Inmuno-Alergia Infantil. Unidad de Inmunodeficiencias. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Jorge Diego Gil Niño. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre.

María Dolores García Cerezuela. Subdirección General de Farmacia y PS.

Miguel Fernández Arquero. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Clínico San Carlos.

Oscar Cabrera Marante. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario 12 de Octubre.

Pedro Pablo Rodríguez Quesada. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre.

Silvia Manrique Rodríguez. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Silvia Sánchez-Ramón. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Clínico San Carlos.

Vanessa Alonso Castro. Subdirección General de Farmacia y PS.

Revisores:

(Por orden alfabético):

Álvaro Giménez Manzorro. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Daniel E. Pleguezuelo. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario 12 de Octubre.

Eduardo Fernández-Cruz. Servicio de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Gerardo Gutiérrez Gutiérrez. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Infanta Sofía

Manuela Camino López. Unidad de Trasplante Cardíaco Infantil. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Mireya Fernandez-Fournier. Servicio de Neurología. Hospital Universitario La Paz

Edita: Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

Disponible en:

Revisado y aprobado por el Grupo de Inmunoglobulinas Humanas de la Comunidad de Madrid: 07/10/2021

Revisado y aprobado por el Comité Director en Farmacoterapia: 10/11/2021

Se autoriza la reproducción total o parcial de los contenidos de este documento de carácter público, siempre que se cite la fuente, no se manipulen ni alteren los contenidos y no se utilicen directamente con fines comerciales.

Este documento se citará como:

Criterios para el uso racional de inmunoglobulinas humanas. Madrid: Consejería de Sanidad, Servicio Madrileño de Salud; noviembre 2021. p. 23 (Criterios; no. 11). Disponible en: <https://saludanv.salud.madrid.org/farmacia/Paginas/Publicaciones/GuíasProtocolos.aspx>

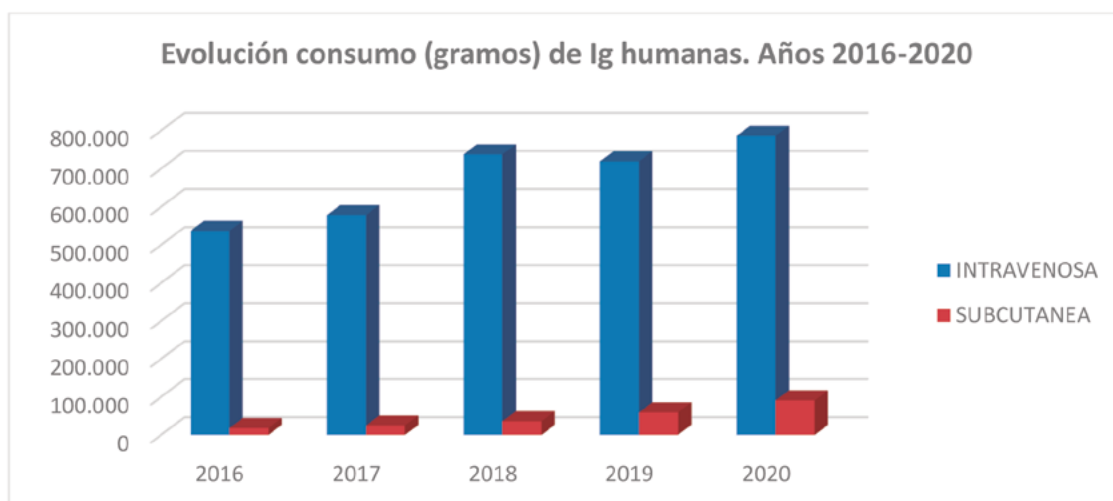
1.- INTRODUCCIÓN

Los preparados de inmunoglobulinas humanas (Igs) empezaron a utilizarse con fines terapéuticos en la década de los 50 como terapia sustitutiva en inmunodeficiencias primarias. Sin embargo, no fue hasta hace unos 40 años cuando los avances tecnológicos en el fraccionamiento del plasma permitieron el desarrollo de suspensiones de IgG monoméricas aptas para su administración intravenosa (IgIV). Posteriormente, se han incorporado las presentaciones de Igs de administración subcutánea (IgSC).

El preparado de Igs es un concentrado de inmunoglobulinas IgG policlonales humanas altamente purificadas, obtenido a partir del fraccionamiento industrial del plasma humano que ha sido separado desde la sangre total o directamente mediante plasmaféresis.

Actualmente, el uso de las Igs en el ámbito hospitalario se ha convertido en una importante opción terapéutica en diversas indicaciones clínicas, como procesos autoinmunes e inflamatorios agudos, y tanto en indicaciones autorizadas como no autorizadas en ficha técnica (off-label).

Esto ha hecho que el consumo de Igs en los hospitales del Servicio Madrileño de Salud (SERMAS) haya aumentado de forma progresiva en los últimos años:

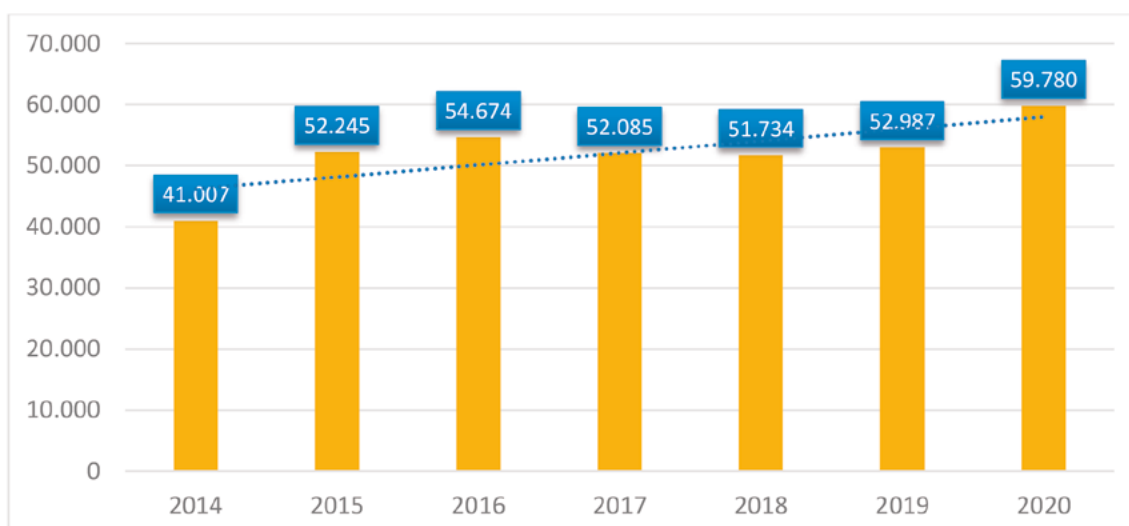


Al problema del aumento de la demanda, se le suma que el suministro de Igs es limitado, ya que al tratarse de un medicamento hemoderivado, su producción depende de pools de plasma humano de donantes sanos.

En España, al igual que en los países de nuestro entorno, la donación de sangre y aféresis es de carácter altruista. En la Comunidad de Madrid se obtienen al año en torno a 240.000 donaciones de sangre. En cuanto a la donación por procedimiento de aféresis, se realizan alrededor de 4.000 procesos multicomponente al año, obteniéndose como mínimo una dosis terapéutica de plaquetas y 500 mL de plasma por proceso.

Sumando el plasma obtenido por ambos tipos de donación (sangre total y aféresis) se obtienen cada año alrededor de 64.800 litros de plasma (unos 62.400 procedentes de las unidades de sangre donadas y 2.400 litros procedentes de los procesos de aféresis). Las 40.000 unidades de plasma que se transfunden al año representan un volumen de 10.400 litros. Los 50.000-60.000 litros de plasma restantes se envían como materia prima a una empresa fraccionadora del plasma para la producción de fármacos hemoderivados, tales como inmunoglobulinas, albúmina y factores de la coagulación VIII y IX.

En la siguiente gráfica se muestra la evolución 2014-2020 de los litros de plasma remitidos a la industria para la obtención de productos hemoderivados.



Desde el año 2013, en aras de mejorar la eficiencia y dar respuesta a las necesidades de los pacientes, se han suministrado de forma regular a los hospitales del SERMAS productos hemoderivados obtenidos del fraccionamiento industrial del plasma humano procedente de las donaciones altruistas de los ciudadanos de la Comunidad de Madrid, mediante la tramitación de los correspondientes contratos de suministro con la empresa fraccionadora.

La experiencia acumulada con estos procedimientos nos proporciona datos objetivos de rendimiento y de ahorro económico para el SERMAS que justifican continuar con estos procedimientos de fraccionamiento.

A pesar de que este procedimiento de fraccionamiento es muy ventajoso para el SERMAS, en la Comunidad de Madrid no se obtienen productos hemoderivados en cantidad suficiente para cubrir las necesidades de la práctica asistencial de nuestros hospitales. Concretamente, en el caso de Igs, se estima un grado de autosuficiencia del 46%. Siendo necesario la compra directa a los laboratorios de preparados de Igs comercializados obtenidos de plasma importado, fundamentalmente de EE. UU. Este plasma importado cumple las mismas especificaciones de calidad y seguridad, pero procede de donantes remunerados.

Esta situación de abastecimiento insuficiente se ha visto agravada mundialmente por la pandemia por el virus SARS-CoV-2 que ha incidido desfavorablemente no sólo en las donaciones de sangre sino también en los procedimientos de aféresis. Por ejemplo, en países como EEUU, principal proveedor de plasma, esta caída se ha cifrado en un 30%.

Dado que en el momento actual el suministro de IgIV/IgSC es limitado y la demanda supera el abastecimiento, se hace necesario no sólo incrementar el suministro a través de las donaciones, sino también establecer un proceso de racionalización de su utilización, que garantice la consecución de un equilibrio adecuado entre la oferta y la demanda en espera de que se pueda conseguir incrementar el volumen de plasma destinado a fraccionamiento industrial.

2.- ALCANCE Y OBJETIVOS

El objetivo de este documento es establecer unos criterios de utilización y priorización de inmunoglobulinas humanas que sirva de referencia para todos los profesionales sanitarios del SERMAS y que garantice, ante situaciones de desabastecimiento, la equidad en el acceso al tratamiento a los pacientes prioritarios en función de su situación clínica, en la Comunidad de Madrid.

Este documento ha sido consensado por un equipo multidisciplinar de profesionales del SERMAS, basándose en la evidencia científica disponible sobre recomendaciones de tratamiento con Igs.

Este documento será revisado y actualizado a medida que aparezcan datos relevantes sobre indicaciones, efectividad y seguridad de las Igs.

3.- INMUNOGLOBULINAS HUMANAS

Existen comercializadas diferentes presentaciones farmacéuticas de Igs. En la tabla del Anexo 1 se detallan las características de las presentaciones comercializadas: formulación, concentración, presentación, conservación, situación de financiación en España. Es importante tener en cuenta que, la administración de ésta puede realizarse por vía intravenosa o bien por vía subcutánea.

En este documento se han revisado 42 indicaciones que se han clasificado en:

- Indicaciones autorizadas en ficha técnica.
- Indicaciones no autorizadas en ficha técnica (off-label).

Para cada una de las indicaciones se han definido los siguientes apartados:

- Criterios de selección
- Criterios de evaluación de seguimiento
- Posología
- Grado de evidencia, según la siguiente clasificación:

Ia : Evidencia obtenida de un metaanálisis de estudios aleatorizados controlados
Ib : Evidencia obtenida de al menos un estudio aleatorizado controlado
Ila : Evidencia obtenida de al menos un estudio no aleatorizado controlado
Ilb : Evidencia obtenida de al menos un estudio cuasi-experimental
III : Evidencia obtenida de estudios descriptivos, no experimentales, tales como estudios comparativos, de correlación y casos-controles
IV : Evidencia obtenida de expertos, informes de comités u opinión y/o experiencia clínica de autoridades reconocidas

- Grado de urgencia vital para el paciente.

El grado de urgencia vital para el paciente se ha clasificado en **los siguientes niveles**:

Grado 1	Indicaciones de urgencia vital en las que NO SE DISPONE de alternativa terapéutica para el paciente.
Grado 2 (1)	Indicaciones para las que existen alternativas terapéuticas pero éstas están contraindicadas o han fracasado, y/o debido a la evolución del paciente, se convierte en riesgo de urgencia vital.
Grado 2	Indicaciones no definidas de tipo grado 1 ni 3.
Grado 3	Indicaciones para las que existen otras alternativas terapéuticas y se podrá prescindir del tratamiento con inmunoglobulina humana en situaciones de desabastecimiento

- Alternativas terapéuticas.

En las siguientes tablas se han consensado las indicaciones definidas de grado de urgencia vital 1 y 2(1) que son aquellas, cuyos tratamientos deberían asegurarse ante posibles situaciones de desabastecimiento.

INDICACIONES AUTORIZADAS EN FICHA TÉCNICA

INDICACIONES	CRITERIOS DE SELECCIÓN	CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE SEGUIMIENTO	POSOLÓGIA	ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS	GRADO DE EVIDENCIA	GRADO DE URGENCIA VITAL
IMMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS: Síndromes de inmunodeficiencia primaria con producción de anticuerpos deteriorada.						
Deficiencia sérica en todos los isotipos de Ig con ausencia de células B. ^{1,2,3}	En todos los pacientes	Clínicos, cada 6-12 meses	0,4 - 0,6 g/kg/3-4 semanas	NO DISPONIBLE	IIB	1
Deficiencia sérica en al menos 2 isotipos de Ig con número normal o bajo de linfocitos B. ^{1,2,3}	Infecciones bacterianas recurrentes, hipogammaglobulinemia (<400 mg/dL IgG) y/o defecto de producción de anticuerpos objetivado	Clínicos, cada 6-12 meses	0,4 - 0,6 g/kg/3-4 semanas	NO DISPONIBLE	IIB	1
Deficiencia sérica de IgG e IgA con aumento de IgM y número normal de linfocitos B. ^{1,2,3}	Infecciones bacterianas recurrentes, hipogammaglobulinemia (<400 mg/dL IgG) y/o defecto de producción de anticuerpos objetivado	Clínicos, cada 6-12 meses	0,4 - 0,6 g/kg/3-4 semanas	NO DISPONIBLE	IIB	1
Deficiencia de isotipo o de cadenas ligeras de Ig con número normal de linfocitos B. ^{1,2,3}	Infecciones bacterianas recurrentes, hipogammaglobulinemia (<400 mg/dL IgG) y/o defecto de producción de anticuerpos objetivado	Clínicos, cada 6-12 meses	0,4 - 0,6 g/kg/3-4 semanas	NO DISPONIBLE	IIB	1
Deficiencia de producción de anticuerpos específicos con concentraciones séricas normales de Ig y número de linfocitos B normal. ^{1,2,3}	Infecciones bacterianas recurrentes y/o defecto de producción de anticuerpos objetivado	Clínicos, cada 6-12 meses	0,4 - 0,6 g/kg/3-4 semanas	NO DISPONIBLE	III	1
Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia con número de linfocitos B normal. ^{1,2,3}	Sólo en casos seleccionados de infecciones bacterianas recurrentes o muy graves, hipogammaglobulinemia (<400 mg/dL IgG) (cifras de IgG por debajo del límite inferior de lo que le corresponde en el rango ajustado para su edad) y/o defecto de producción de anticuerpos objetivado.	Clínicos, cada 6-12 meses	0,4 g /kg peso/3-4 semanas durante 2-3 meses	Profilaxis antibiótica, los raramente son necesarias	III	2 (1)
Deficiencia combinada de linfocitos T y B. ^{1,2,3}	En todos los pacientes	Clínicos, cada 6-12 meses	0,4 - 0,6 g/kg/3-4 semanas	NO DISPONIBLE	IIB	1
Síndromes de inmunodeficiencia bien definidos. ^{1,2,3}	Infecciones bacterianas recurrentes, hipogammaglobulinemia (<400 mg/dL IgG) y/o defecto de producción de anticuerpos objetivado	Clínicos, cada 6-12 meses	0,4 - 0,6 g/kg/3-4 semanas	NO DISPONIBLE	III	1
Displasias immuno-óseas. ^{1,2,3}	Sólo en casos seleccionados de infecciones bacterianas recurrentes, hipogammaglobulinemia (<400 mg/dL IgG) y/o defecto de producción de anticuerpos objetivado	Clínicos, cada 6-12 meses	0,4 - 0,6 g/kg/3-4 semanas	NO DISPONIBLE	III	1

INDICACIONES AUTORIZADAS EN FICHA TÉCNICA						
INDICACIONES	CRITERIOS DE SELECCIÓN	CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE SEGUIMIENTO	POSOLÓGIA	ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS	GRADO DE EVIDENCIA	GRADO DE URGENCIA VITAL
Enfermedades Autoinmunes en pacientes con inmunodeficiencias (adultos y pediatría). ^{1,2,3}	Infecciones bacterianas recurrentes, hipogammaglobulinemia (<400 mg/dL IgG) y/o defecto de producción de anticuerpos objetivado	Clínicos, cada 6-12 meses Reducción del número de infecciones y días de hospitalización	0,4 - 0,6 g/kg/3-4 semanas	NO DISPONIBLE	III	1
Síndrome linfoproliferativo ligado a cromosoma X. ^{1,2,3}	Infecciones bacterianas recurrentes, hipogammaglobulinemia (<400 mg/dL IgG) y/o defecto de producción de anticuerpos objetivado	Clínicos, cada 6-12 meses	0,4 - 0,6 g/kg/3-4 semanas	NO DISPONIBLE	III	1
Defectos en la inmunidad innata. ^{1,2}	Sólo en casos seleccionados de infecciones bacterianas recurrentes, hipogammaglobulinemia (<400 mg/dL IgG) y/o defecto de producción de anticuerpos objetivado.	Clínicos, cada 6-12 meses	0,4 - 0,6 g/kg/3-4 semanas	NO DISPONIBLE	III	1
INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS						
Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes con deficiencia de anticuerpos específicos o un nivel sérico de IgG: ^{4,5,6} - en adultos: <400 mg/dL - en niños: las cifras de IgG por debajo del límite inferior de lo que le corresponde en el rango ajustado para edad	Se requiere una selección rigurosa de los casos. En pacientes que presentan hipogammaglobulinemia (<400 mg/dL IgG), defectos de producción de anticuerpos objetivo y/o infecciones bacterianas graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano.	Clínicos, analíticos.	0,4 g/kg/3-4 semanas	NO DISPONIBLE	IB	1
Hipogammaglobulinemia en pacientes que han recibido un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT). ^{7,8}	Pacientes con enfermedad de injerto contra huésped (EICH) crónica e infecciones de repetición en los que se demuestre hipogammaglobulinemia (<400 mg/dL) IgG y no respondan a otros tratamientos.	Mejoría clínica o restauración de niveles de Ig endógenas.	0,4 g/kg mensual	Profilaxis antibiótica, antifúngica y antiviral. Vacunación.	IB	1
Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple en fase de meseta en los que ha fallado la respuesta a la inmunización neumocócica. ⁹	En pacientes con infecciones recurrentes graves a pesar de profilaxis antibiótica y vacunación, e hipogammaglobulinemia (<400 mg/dL IgG).	Reducción del número de episodios infecciosos. Evaluación semestral.	0,4 g/kg mensual	Profilaxis antibiótica, antifúngica y antiviral. Vacunación.	IB	1
Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica en los que ha fallado el tratamiento profiláctico con antibióticos. ^{10,11}	En pacientes con infecciones recurrentes graves a pesar de profilaxis antibiótica y vacunación, e hipogammaglobulinemia (<400 mg/dL IgG).	Reducción del número de episodios infecciosos. Evaluación semestral.	0,4 g/kg mensual	Profilaxis antibiótica, antifúngica y antiviral. Vacunación.	IB	1

INDICACIONES AUTORIZADAS EN FICHA TÉCNICA					
INDICACIONES	CRITERIOS DE SELECCIÓN	CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE SEGUIMIENTO	POSOLÓGIA	ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS	GRADO DE URGENCIA VITAL
INDICACIONES INMUNOMODULACIÓN					
Púrpura trombocitopénica inmune (púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)) en pacientes con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas. ^{12,13,14}	Si los corticosteroides están contraindicados, no hay respuesta o se requiere una respuesta más rápida: a) Antes de una cirugía para alcanzar un recuento de plaquetas seguro. b) En caso de hemorragia que comprometa la vida del paciente. c) Pacientes con PTI persistente: en casos sintomáticos refractarios a todos los demás tratamientos sólo en caso de urgencia	Resolución de la hemorragia Aumento del recuento plaquetario	0,8-1 g/kg en infusión única, que se repetirá en 24-48h si el recuento plaquetario no ha respondido. ó 2 g/kg repartidos en 2-5 días	Anti-D(Rh0), corticosteroide s, otros agentes inmunosupresores, rituximab, esplenectomía, análogos de trombopoyetina.	1
Síndrome de Guillain-Barré (SGB) ^{13, 14,15,16}	Diagnóstico de SGB (o una variante) en el hospital y discapacidad física significativa (Grado 4 de Hughes), o progresión de la enfermedad a ventilación/intubación. Las Igs son una opción de tratamiento en grado ≥ 2, cuando exista afectación respiratoria, bulbar o de sistema nervioso autónomo. En los centros que dispongan de plasmaferesis, debe priorizarse la plasmaferesis frente al tratamiento con Igs.	Grado de deterioro (como el grado de discapacidad). Registrar el grado de discapacidad en el momento del diagnóstico	2 g/kg repartidos en 5 días	Plasmaferesis	2 (1)
Enfermedad de Kawasaki ^{17,18,19}	Diagnóstico de enfermedad de Kawasaki durante los primeros diez días de enfermedad para prevenir el desarrollo de aneurismas coronarios. Puede administrarse más allá de los 10 primeros días si existe fiebre no explicada por otra causa, anomalías coronarias y datos de inflamación sistémica con aumento de reactantes de fase aguda (VSG, PCR) con el objetivo de prevenir el desarrollo de aneurismas coronarios.	Clínica: criterios clínicos en especial fiebre. Laboratorio: hemograma, bioquímica, PCR, VSG, NT-pro-BNP Ecodiagrama: aneurismas coronarios.	1,6-2 g/kg, repartidos en 2-5 días, junto con ácido acetil salicílico (AAS) o 2 g/kg, en dosis única administrada durante 12-15 h, junto con AAS. Es razonable administrar una 2ª dosis de 2g/kg si no hay respuesta a la primera dosis o sufre recaída a las 48 horas de la primera dosis.	Alternativa a la 2ª dosis de inmunoglobulina: metilprednisolona bolo 20-30 g/kg/dosis 3 días, infliximab: 5 mg/kg	1

INDICACIONES AUTORIZADAS EN FICHA TÉCNICA

INDICACIONES	CRITERIOS DE SELECCIÓN	CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE SEGUIMIENTO	POSOLÓGIA	ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS	GRADO DE EVIDENCIA	GRADO DE URGENCIA VITAL
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) ^{13,19}	Diagnóstico probable o definitivo de PDIC por un neurólogo según las guías EFNS (International Peripheral Nerve Society Guidelines) y deterioro funcional significativo que dificulta las actividades cotidianas normales	Mejoría en cualquiera de las siguientes mediciones preespecificadas (registrar tres de cinco): a) Puntuación del MRC (siete pares de músculos de las extremidades superiores e inferiores con puntuación 0-5, máxima 7) b) Suma de la puntuación final sensitiva del INCAT c) Escala ONLS d) Levantarse y caminar 10 metros (en segundos) e) Otra medición validada de discapacidad física	Dosis inicial: 2g/kg repartidos en 2-5 días. Dosis mantenimiento: 1g/kg cada 3 semanas durante 1-2 días	Plasmaféresis, corticoides	IA	1
Neuropatía motora multifocal (NMM) ^{13,14,20}	Diagnóstico por un neurólogo de NMM con o sin bloqueo de conducción persistente y deterioro funcional significativo que impide las actividades diarias normales	Mejoría de mediciones preespecificadas: a) Puntuación de fuerza de 10 pares de músculos predefinidos, incluyendo seis músculos con mayor afectación neurofisiológica b) Escala ONLS C c) Levantarse y caminar 10 metros (en segundos) d) Otra medición validada de discapacidad física	Dosis inicial: 2 g/kg repartidos en 2-5 días consecutivos. Dosis mantenimiento: 1g/kg cada 2-4 semanas o 2 g/kg cada 4-8 semanas en varias dosis durante 2-5 días	NO DISPONIBLE	IA	1

INDICACIONES NO AUTORIZADAS EN FICHA TÉCNICA

INDICACIÓN	CRITERIOS DE SELECCIÓN	CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE SEGUIMIENTO	POSOLÓGIA	ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS	GRADO DE EVIDENCIA	GRADO DE URGENCIA VITAL
Aplasia prolongada células B por terapia CAR-T. ²¹	Pacientes que desarrollan hipogammaglobulinemia (<400 mg/dL) tras el uso de estos tratamientos.	Restauración de niveles de linfocitos B e Igs endógenas.	0,4 g/Kg/mes. Hasta recuperación de aplasia linfóide B.	NO DISPONIBLE	III	1
Encefalitis por enterovirus (pediatría). ²²	Casos muy raros en el contexto de agammaglobulinemia	Clínicos, niveles de IgG y microbiológicos.	2 g/kg/4 semanas administración IV (dosis altas) o incluso dosis de Ig intratecal	Antivíricos específicos	III	1
Enfermedad hemolítica fetal y neonatal (ictericia hemolítica isoimmune en neonatos) ²³ ^{24 25}	1. Recién nacidos (RN) con hiperbilirrubinemia no conjugada por enfermedad hemolítica secundaria a incompatibilidad Rh o de grupo ABO, que presenten elevación de bilirrubina total plasmática a niveles próximos al nivel de indicación de exanguiotransfusión (85% del total o a 2-3 mg/dl del nivel) o que esté aumentando a ≥ 0.5 mg/dl/h, a pesar de fototerapia intensiva. 2. Se podría considerar como primera opción en casos graves de RN con hiperbilirrubinemia no conjugada por enfermedad hemolítica secundaria a incompatibilidad Rh o de grupo ABO, con niveles de bilirrubina total plasmática superiores al nivel de indicación de exanguiotransfusión, al mismo tiempo que se inicia fototerapia intensiva. 3. RN con hiperbilirrubinemia no conjugada por enfermedad hemolítica secundaria a incompatibilidad Rh con antecedente de hermano afecto, al mismo tiempo que se inicia la fototerapia intensiva.	Descenso o estabilización de los niveles de bilirrubina plasmática, alejándose del nivel de indicación de exanguiotransfusión.	0,5-1 g/kg/dosis en perfusión continua durante 2-4 horas. (se recomienda: dosis inicial 0.5 g/kg) Se puede repetir la dosis a las 12 horas si persisten los criterios de la indicación.	Fototerapia	III	2(1)

INDICACIONES NO AUTORIZADAS EN FICHA TÉCNICA

INDICACIÓN	CRITERIOS DE SELECCIÓN	CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE SEGUIMIENTO	POSOLÓGIA	ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS	GRADO DE EVIDENCIA	GRADO DE URGENCIA VITAL
Eventos trombóticos con trombocitopenia sospechosos de reacción adversa a la vacuna coronavirus (VIPIT: VIRUS/VACCINE INDUCED PROTHROMBOTIC IMMUNE THROMBOCYTOPENIA Y HIT: HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA). ^{26,27,28}	En pacientes con HIT o VIPIT confirmadas (autoinmunes) y trombosis críticas como trombosis de la vena sinusal/cerebral o esplácnica. Es muy probable que el patomecanismo protrombótico se interrumpa mediante la administración de altas dosis de inmunoglobulinas intravenosas.	Mejoría clínica y analítica, disminución de días de UVI	1 g/kg/día x 2 días (preferible) o 0,4 g/kg/día x 5 días. Lo recomendado: administrar en dosis únicas altas e iniciar resto de tratamiento.	NO DISPONIBLE	IV	1
Infección tras trasplante de progenitores hematopoyéticos. ¹	Sólo en casos seleccionados de infecciones bacterianas recurrentes y defecto de producción de anticuerpos objetivado que no hayan respondido a tratamiento antibiótico y/o antiviral.	Clínico e inmunológico	0,4-0,6 g/kg/mes	Tratamiento antibiótico y antiviral	III	1
Necrólisis Epidérmica Tóxica y síndrome de Stevens-Johnson. ^{30,31,32,33}	Diagnóstico por dermatólogo: Superficie corporal comprometida >10%, cuando están contraindicados los corticoides o inmunosupresores o cuando la enfermedad representa un riesgo vital	Resolución de la enfermedad	2 g/kg en dosis única o fraccionada en 3 días consecutivos. Tratamiento de < 3 meses.	Corticoides, ciclosporina, anti-TNFs. Tratamiento soporte: hidratación, cuidado de la piel, control de dolor y de la infección.	IIA	2 (1)
Neumonitis vírica ³⁴	En pacientes inmunodeprimidos por trasplante de órgano sólido o inmunodeficiencia celular	Respuesta clínica y resolución de infiltrados radiológicos	2 g/kg repartidos en 4-5 días	Corticoides y antivirales (ribavirina)	III	2 (1)
Neumonitis inducida por CMV en el trasplante de órganos sólidos y trasplante medio ósea ³⁴	En pacientes inmunodeprimidos por trasplante de órgano sólido o inmunodeficiencia celular	Respuesta clínica y resolución de infiltrados radiológicos	2 ciclos de 2 g/kg repartidos en 4-5 días con 6 semanas de intervalo entre ciclos	Ganciclovir, inmunoglobulina enriquecida en anticuerpos anti-CMV	IB	2 (1)

INDICACIONES NO AUTORIZADAS EN FICHA TÉCNICA

INDICACIÓN	CRITERIOS DE SELECCIÓN	CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE SEGUIMIENTO	POSOLÓGIA	ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS	GRADO DE EVIDENCIA	GRADO DE URGENCIA VITAL
Prevención y tratamiento de complicaciones infecciosas en pacientes con hipogammaglobulinemia secundaria tras el trasplante de órgano sólido ¹⁴	Pacientes con clínica infecciosa asociada a inmunodeficiencia humoral que demuestren una hipogammaglobulinemia IgG de menos de 400 mg/dl o inadecuada respuesta a test de producción de anticuerpos.	Evaluación de la Incidencia de infecciones (global, bacteriana, oportunista) en los primeros 6 – 12 meses tras el trasplante. En pacientes con inmunodeficiencia secundaria reevaluar clínica y analíticamente al menos cada 6 meses. Ajustar la dosis a la mínima posible.	0,4 g/kg/día dosis única. De persistir el defecto, 0,4 g/kg/día cada 28 días.	Profilaxis antibiótica	IB	2 (1)
Púrpura trombopénica autoinmune asociada a enfermedades reumáticas ^{35,36}	Si los corticosteroides están contraindicados, no hay respuesta o se requiere una respuesta más rápida: a) Antes de una cirugía para alcanzar un recuento de plaquetas seguro. b) En caso de hemorragia que comprometa la vida del paciente. c) Pacientes con PTI persistente: en casos sintomáticos refractarios a todos los demás tratamientos sólo en caso de urgencia.	- Resolución de la hemorragia - Aumento del recuento plaquetario	1 g/kg en dosis única que puede repetirse a las 24 horas si el recuento plaquetario no se recupera hasta 50 x 10 ⁹ /L (+ corticoides si sangrado masivo)	Corticoides (terapia de elección en caso de sangrado no masivo): Dexametasona 40 mg/24 h x 4 días o Metilprednisolona 1000 mg/24 h x 3 días	IB	1
Tratamiento del rechazo humoral agudo mediado por anticuerpos	Rechazo agudo humoral órgano sólido: renal, cardíaco, hepático, pancreático, pulmonar o intestinal	Reversión del deterioro funcional del órgano trasplantado o mejoría en la biopsia de control. Determinación de anticuerpos citotóxicos.	Dosis 2 g/kg tras 5 sesiones de plasmaféresis, Suelen requerirse al menos 10 sesiones de plasmaféresis. Se repetirá mensualmente dosis de Inmunoglobulina 2 g/kg en función de la respuesta.	Asociado a altas dosis de corticoides y anticuerpos antiinfocito y/o Rituximab y/o Bortezomib.	IIIB	1

INDICACIONES NO AUTORIZADAS EN FICHA TÉCNICA

INDICACIÓN	CRITERIOS DE SELECCIÓN	CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE SEGUIMIENTO	POSOLÓGIA	ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS	GRADO DE EVIDENCIA	GRADO DE URGENCIA VITAL
Trombocitopenia aloimmune (fetal-maternal/neonatal) ³⁷	Tras haber presentado episodio previo tipificado como feto con hemorragia fetal cerebral o neonato con ≤ 100.000 plaquetas al nacimiento en los primeros 7 días de vida. Se establece como tratamiento preventivo en los siguientes embarazos.	Se considera tratamiento profiláctico desde el inicio de la pauta hasta el parto, momento en el que se suspenden.	La dosis depende del riesgo de nuevo episodio titulado según criterios estándar: 2 g/kg/semana desde la semana 20 hasta el parto (añadiendo corticoides a partir de la semana 32) Si existe alto riesgo: 1 g/kg/semana desde la semana 12; luego pasa a 2 g/kg/semana hasta el parto con adición de corticoides. Si existe riesgo extremo: 2 g/kg/semana desde la semana 12 hasta el parto con adición de corticoides desde la semana 20.	Combinación con corticoides, pero actualmente NO DISPONIBLE tratamiento alternativo.	III	1
Disautonomía idiopática aguda (Ganglioneuropatía autonómica aguda) ³⁸	Igual que en Síndrome de Guillain-Barré, preferiblemente en las primeras 8 semanas.	Mejoría en: -Hipotensión ortostática. -Estreñimiento/ileo. -Retención urinaria. -Hipohidrosis.	2 g/kg repartidos en 2-5 días. En caso de respuesta insuficiente y escasa elevación de IgG sérica repetir en 7-14 días	Plasmaféresis, Corticoides. Terapia anti-CD20.	III	2 (1)

INDICACIONES NO AUTORIZADAS EN FICHA TÉCNICA

INDICACIÓN	CRITERIOS DE SELECCIÓN	CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE SEGUIMIENTO	POSOLÓGIA	ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS	GRADO DE EVIDENCIA	GRADO DE URGENCIA VITAL
Hemofilia autoinmune (hemofilia adquirida) 13,14,19	Hemorragia que representa un riesgo vital y que no haya respondido a otros tratamientos	Discrepancia de las concentraciones de inhibidores. Elevación de las concentraciones de los factores de coagulación. Resolución de la hemorragia.	0,4 g/kg/día durante 5 días ó 1 g/kg/día durante 2 días.	Corticosteroides, complejo coagulante, antiinhibidor, agentes inmunosupresores, factor VIII recombinante, rituximab	III	2 (1)
Miastenia gravis ^{39, 40, 41}	Diagnóstico por un neurólogo. Miastenia gravis clase MGFA ≥ II o crisis miasténicas repetidas en caso de fracaso al tratamiento de elección (corticoides, inmunosupresores) y se requiera hospitalización del paciente a causa de la debilidad muscular para el tratamiento de la crisis aguda o antes de cirugía y/o timectomía o en aquellos casos en los que la vida del paciente este comprometida. En los centros que dispongan de plasmáferesis, debe priorizarse la plasmáferesis frente al tratamiento con Igs.	Terapia puente durante 3-6 meses hasta alcanzar efecto clínico del inmunosupresor elegido (corticoides, ciclosporina, micofenolato, azatioprina, rituximab, eculizumab). Reevaluación según: - MG composite scale, a recoger por el médico. - Escalas sobre actividades de la vida diaria como MG-ADL, a rellenar por paciente.	1-2 g/kg administrados en 2-5 días.	Plasmáferesis, corticoides, ciclosporina, micofenolato, azatioprina, rituximab, eculizumab	IA-IB	2 (1)
Miocarditis aguda ^{42,43,44}	Clinica de insuficiencia cardíaca grave + antecedente de proceso infeccioso reciente (≤ 6 meses) en paciente con disfunción ventricular moderada-severa.	Requiere evaluación función cardíaca mediante ecocardiograma	2 g/kg (dosis única)	Inotrópicos IV. En casos severos pueden requerirse técnicas de soporte cardíaco artificial: Oxigenación membrana extracorpórea (ECMO), Asistencia ventricular	III	2 (1)

INDICACIONES NO AUTORIZADAS EN FICHA TÉCNICA

INDICACIÓN	CRITERIOS DE SELECCIÓN	CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE SEGUIMIENTO	POSOLÓGIA	ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS	GRADO DE EVIDENCIA	GRADO DE URGENCIA VITAL
Miopatías Inflamatorias: dermatomiositis (adultos y juvenil), polimiositis, miositis por cuerpos de inclusión ⁴⁵	Diagnóstico de miositis por neurólogo, reumatólogo, internista o inmunólogo de: - Pacientes con polimiositis o dermatomiositis con debilidad muscular significativa o disfagia y falta de respuesta a corticoides y otros agentes inmunosupresores. - Pacientes con miositis por cuerpos de inclusión (MCI) con disfagia que afecta a la nutrición (no recomendado en pacientes con MCI de progresión rápida) y falta de respuesta a corticoides y otros agentes inmunosupresores.	Mejoría en las puntuaciones funcionales (actividades de la vida cotidiana, [AVCI]) o en las puntuaciones cuantitativas musculares o en la evaluación muscular del MRC o en la prueba de levantarse y caminar 10 metros (en segundos).	2g/Kg administrados en 5 días cada 4-6 semanas, no más de 3 meses. Valorar reducción a 1g/kg tras la primera infusión. Reiniciar en una recaída y repetir empleando el tiempo hasta la recaída como el intervalo entre ciclos de tratamiento. Evaluar al año	Corticoides, inmunosupresores clásicos, rituximab, micofenolato, ciclosporina, tacrolimus, ciclofosfamida, gel de corticotropina, inhibidores de JAK y sus combinaciones.	IIb	2 (1)
Síndrome Hemofagocítico ⁴⁶	En situaciones agudas que comprometan la vida del paciente y sean refractarios o existe contraindicación a la terapia convencional.	Clinicos.	hasta 2g/kg en dosis única o fraccionada 2-5 días, según la respuesta a terapia con agentes biológicos, inmunosupresores y/o quimioterápicos.	Corticosteroides + inmunomodulación + antimicrobianos	III	2 (1)
Síndrome del shock tóxico ^{47,48,49,50,51,52,53,54}	Casos de urgencia con riesgo vital en los que el tratamiento de soporte y la antibioterapia no son efectivos	Mejoría del hemograma completo, reactantes de fase aguda, fístata alcalina, CPK. Reducción de la estancia hospitalaria Supervivencia (si/no)	2 g/kg en dosis única	Antibioterapia, debridamiento de tejido necrótico si procede, plasmáferesis, oxigenoterapia hiperbárica	IA	2 (1)

INDICACIONES NO AUTORIZADAS EN FICHA TÉCNICA

INDICACIÓN	CRITERIOS DE SELECCIÓN	CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE SEGUIMIENTO	POSOLÓGIA	ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS	GRADO DE EVIDENCIA	GRADO DE URGENCIA VITAL
Síndrome nefrótico congénito ^{55,56,57}	En casos seleccionados y resistentes a otras alternativas terapéuticas y en las que se objetive hipogammaglobulinemia (<400 mg/dL) severa por las pérdidas renales.	Grado de proteinuria. Albuminemia. Nivel de Ig. Manifestaciones infecciosas	0,2-0,4 g/kg/día c/3-4 semanas dependiendo de la clínica.	Indometacina, nefrectomía, diálisis, trasplante. En mayores de 3 meses: inmunosupresión (corticoides, micofenolato, tacrolimus, rituximab). También se ha usado levamisol como inmunomodulador en síndrome nefrótico corticodependiente o corticorresistente.	III-IV	2 (1)
Síndrome de Von Willebrand autoinmune ^{58,59,60,61,62}	Pacientes con síndrome de Von Willebrand con presencia de auto-anticuerpos, hemorragia que representa un riesgo vital, y que no haya respondido a otros tratamientos, y/o antes de procedimientos invasivos	Descenso de las concentraciones de auto-anticuerpos. Elevación de las concentraciones del factor de Von Willebrand. Resolución de la hemorragia.	1 g/kg/día durante 2 días y repetición a las 3 semanas si precisa	Reposición factor de Von Willebrand, desmopresina, factor VIIa, terapia inmunosupresora (glucocorticoides, ciclofosfamida, rituximab) o plasmaféresis	IV	2(1)

4.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3S):S1-46.
2. Cordero E, Goycochea-Valdivia W, Mendez-Echevarria A, Allende LM, Alsina L, Bravo García-Morato M, et al. Executive Summary of the Consensus Document on the Diagnosis and Management of Patients with Primary Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(10):3342-7.
3. Soler-Palacín P, de Gracia J, González-Granado LI, Martín C, Rodríguez-Gallego C, Sánchez-Ramón S, et al. Primary immunodeficiency diseases in lung disease: warning signs, diagnosis and management. *Respir Res*. 2018;19(1):219.
4. Monleón Bonet C, Waser N, Cheng K, Tzivelekis S, Edgar JDM, Sánchez-Ramón S. A systematic literature review of the effects of immunoglobulin replacement therapy on the burden of secondary immunodeficiency diseases associated with hematological malignancies and stem cell transplants. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(9):911-21.
5. Sánchez-Ramón S, Bermúdez A, González-Granado LI, Rodríguez-Gallego C, Sastre A, Soler-Palacín P, et al. Primary and Secondary Immunodeficiency Diseases in Oncohaematology: Warning Signs, Diagnosis, and Management. *Front Immunol*. 2019;10:586.
6. Wijetilleka S, Mukhtyar C, Jayne D, Ala A, Bright P, Chinoy H, et al. Immunoglobulin replacement for secondary immunodeficiency after B-cell targeted therapies in autoimmune rheumatic disease: Systematic literature review. *Autoimmun Rev*. 2019;18(5):535-41.
7. Akhmedov M. Infectious complications in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: Review of transplant-related risk factors and current state of prophylaxis. *Clin Transplant*. 2021;35(2):e14172.
8. Foster JH, Cheng WS, Nguyen N-Y, Krance R, Martinez C. Immunoglobulin prophylaxis in pediatric hematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(12):e27348.
9. Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet Lond Engl*. 1994;343(8905):1059-63.
10. Grywalska E, Zaborek M, Łyczba J, Hryniewicz R, Bębnowska D, Becht R, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia-Induced Humoral Immunosuppression: A Systematic Review. *Cells*. 2020;9(11):E2398.
11. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v78-84.
12. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190-207.
13. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), Grupo Español de Medicamentos Hemoderivados (GEMEH). Guía clínica para el uso de inmunoglobulinas. Adaptación para España de la guía británica. Segunda edición (2008) y actualización (2011).
14. NHS England. Updated Commissioning Criteria for the use of therapeutic immunoglobulin (Ig) in immunology, haematology, neurology and infectious diseases in England (January 2019). 2019.
15. Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane*

Database Syst Rev. 2014;(9):CD002063.

16. Van der Meché FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. *N Engl J Med.* 1992;326(17):1123-9.
17. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD004000.
18. Kim HK, Oh J, Hong YM, Sohn S. Parameters to guide retreatment after initial intravenous immunoglobulin therapy in kawasaki disease. *Korean Circ J.* 2011;41(7):379-84.
19. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(4 Suppl):S525-553.
20. Association of British Neurologists. Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in neurological diseases. Revised July 2005. Disponible en: <http://www.theabn.org/documents/IVIg-Guidelines-2005.pdf>
21. Hill JA, Giralt S, Torgerson TR, Lazarus HM. CAR-T - and a side order of IgG, to go? - Immunoglobulin replacement in patients receiving CAR-T cell therapy. *Blood Rev.* 2019;38:100596.
22. Chen Y, Wang C, Xu F, Ming F, Zhang H. Efficacy and Tolerability of Intravenous Immunoglobulin and Subcutaneous Immunoglobulin in Neurologic Diseases. *Clin Ther.* 2019;41(10):2112-36.
23. Dağoğlu T, Ovali F, Samanci N, Bengisu E. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for rhesus haemolytic disease. *J Int Med Res.* agosto de 1995;23(4):264-71.
24. Hammerman C, Kaplan M, Vreman HJ, Stevenson DK. Intravenous immune globulin in neonatal ABO isoimmunization: factors associated with clinical efficacy. *Biol Neonate.* 1996;70(2):69-74.
25. Gottstein R, Cooke RWI. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* enero de 2003;88(1):F6-10.
26. Tiede A, Sachs UJ, Czwalinna A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood.* 2021;blood.2021011958.
27. Thaler J, Ay C, Gleixner KV, Hauswirth AW, Cacioppo F, Grafeneder J, et al. Successful treatment of vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia (VIPIT). *J Thromb Haemost JTH.* 2021;19(7):1819-22.
28. Interim Guidelines: Diagnosis and Management of Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS) following Adenovirus Vectored COVID-19 Vaccinations [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.un.org/sites/un2.un.org/files/coronavirus_vipitguidance.pdf
29. Sánchez Ramón S. Inmunodeficiencias congénitas y adquiridas. Madrid: Marban; 2013.
30. Ye L-P, Zhang C, Zhu Q-X. The Effect of Intravenous Immunoglobulin Combined with Corticosteroid on the Progression of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Meta-Analysis. *PloS One.* 2016;11(11):e0167120.
31. Huang YC, Chien YN, Chen YT, Li YC, Chen TJ. Intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc*

Ital Dermatol E Sifilogr. 2016;151(5):515-24.

32. Barron SJ, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta-analysis with meta-regression of observational studies. *Int J Dermatol*. 2015;54(1):108-15.
33. Huang Y-C, Li Y-C, Chen T-J. The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2012;167(2):424-32.
34. Razonable RR, Humar A, AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2013;13 Suppl 4:93-106.
35. Salib M, Clayden R, Clare R, Wang G, Warkentin TE, Crowther MA, et al. Difficulties in establishing the diagnosis of immune thrombocytopenia: An agreement study. *Am J Hematol*. 2016;91(8):E327-329.
36. Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrère F, Zini JM, Bassompierre F, et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet Lond Engl*. 2002;359(9300):23-9.
37. Winkelhorst D, Murphy MF, Greinacher A, Shehata N, Bakchoul T, Massey E, et al. Antenatal management in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Blood*. 2017;129(11):1538-47.
38. Nakane S, Mukaino A, Higuchi O, Watari M, Maeda Y, Yamakawa M, et al. Autoimmune autonomic ganglionopathy: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(12):953-65.
39. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 19 de abril de 2006;(2):CD002277.
40. Gajdos P. Treatment of Myasthenia Gravis Exacerbation With Intravenous Immunoglobulin: A Randomized Double-blind Clinical Trial. *Arch Neurol*. 1 de noviembre de 2005;62(11):1689.
41. Ebadi H, Barth D, Bril V. Safety of plasma exchange therapy in patients with myasthenia gravis: PLEX in MG. *Muscle Nerve*. abril de 2013;47(4):510-4.
42. Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, Sebastianski M, Klassen TP. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8:CD004370.
43. Gullestad L, Aass H, Fjeld JG, Wikeby L, Andreassen AK, Ihlen H, et al. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2001;103(2):220-5.
44. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, Dec GW, Loh E, Torre-Amione G, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;103(18):2254-9.
45. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol*. septiembre de 2008;15(9):893-908.
46. Henter J-I, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. febrero de 2007;48(2):124-31.
47. Parks T, Wilson C, Curtis N, Norrby-Teglund A, Sriskandan S. Polyspecific Intravenous Immunoglobulin in Clindamycin-treated Patients With Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A Systematic Review and Meta-

- analysis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2018;67(9):1434-6.
48. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, Aufwerber E, Haidl S, Follin P, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2003;37(3):333-40.
49. Kadri SS, Swihart BJ, Bonne SL, Hohmann SF, Hennessy LV, Louras P, et al. Impact of Intravenous Immunoglobulin on Survival in Necrotizing Fasciitis With Vasopressor-Dependent Shock: A Propensity Score-Matched Analysis From 130 US Hospitals. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2017;64(7):877-85.
50. Chen KYH, Cheung M, Burgner DP, Curtis N. Toxic shock syndrome in Australian children. Arch Dis Child. 2016;101(8):736-40.
51. Darenberg J, Söderquist B, Normark BH, Norrby-Teglund A. Differences in potency of intravenous polyspecific immunoglobulin G against streptococcal and staphylococcal superantigens: implications for therapy of toxic shock syndrome. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2004;38(6):836-42.
52. Carapetis JR, Jacoby P, Carville K, Ang S-JJ, Curtis N, Andrews R. Effectiveness of clindamycin and intravenous immunoglobulin, and risk of disease in contacts, in invasive group A streptococcal infections. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2014;59(3):358-65.
53. Linnér A, Darenberg J, Sjölin J, Henriques-Normark B, Norrby-Teglund A. Clinical efficacy of polyspecific intravenous immunoglobulin therapy in patients with streptococcal toxic shock syndrome: a comparative observational study. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2014;59(6):851-7.
54. Shah SS, Hall M, Srivastava R, Subramony A, Levin JE. Intravenous immunoglobulin in children with streptococcal toxic shock syndrome. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2009;49(9):1369-76.
55. Harris HW, Umetsu D, Geha R, Harmon WE. Altered immunoglobulin status in congenital nephrotic syndrome. Clin Nephrol. 1986;25(6):308-13.
56. Wu HM, Tang JL, Sha ZH, Cao L, Li YP. Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD003964.
57. Román Ortiz E. Síndrome nefrótico pediátrico. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2014;1:283-301.
58. Mohri H, Motomura S, Kanamori H, Matsuzaki M, Watanabe S, Maruta A, et al. Clinical significance of inhibitors in acquired von Willebrand syndrome. Blood. 1998;91(10):3623-9.
59. Franchini M, Mannucci PM. Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. Haematologica. 2020;105(8):2032-7.
60. Viallard JF, Pellegrin JL, Vergnes C, Borel-Derlon A, Clofent-Sanchez G, Nurden AT, et al. Three cases of acquired von Willebrand disease associated with systemic lupus erythematosus. Br J Haematol. 1999;105(2):532-7.
61. Mital A. Acquired von Willebrand Syndrome. Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ. 2016;25(6):1337-44.
62. Sampson B, Anderson DR, Dugal M, Ing VW, Zayed E. Acquired Type 2a von Willebrand's Disease: Response to Immunoglobulin Infusion. Pathophysiol Haemost Thromb. 1997;27(6):286-9.
63. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Beriglobin P®

- [Internet]. [citado 27 de julio de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/46456/FT_46456.pdf
64. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Gammagard S/D® [Internet]. [citado 27 de julio de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/60718/FT_60718.pdf
65. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Gamunex® [Internet]. [citado 27 de julio de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/82255/FT_82255.pdf
66. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Hizentra® [Internet]. [citado 27 de julio de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/111687014/FT_111687014.pdf
67. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Hyqvia® [Internet]. [citado 27 de julio de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113840001/FT_113840001.pdf
68. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Kiovig® [Internet]. [citado 27 de julio de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/05329003/FT_05329003.pdf
69. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Igamplia® [Internet]. [citado 27 de julio de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/44859/FT_44859.pdf
70. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Intratect® [Internet]. [citado 27 de julio de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/76722/FT_76722.pdf
71. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Privigen® [Internet]. [citado 27 de julio de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/08446002/FT_08446002.pdf
72. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Flebogamma DIF® [Internet]. [citado 27 de julio de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07404007/FT_07404007.pdf
73. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Panzyga® [Internet]. [citado 27 de julio de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/81045/FT_81045.pdf
74. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Plangamma® [Internet]. [citado 27 de julio de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/78159/FT_78159.pdf
75. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Octagamocta® [Internet]. [citado 27 de julio de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71501/FT_71501.pdf
76. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Iqymune® [Internet]. [citado 27 de julio de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/80737/FT_80737.pdf

5.- Anexo I. Presentaciones de Inmunoglobulinas comercializadas en España (fecha de actualización: junio 2021)

PRODUCTO		FORMULACIÓN	CONCENTRACIÓN	PRESENTACIONES	CONSERVACIÓN	FINANCIACIÓN	OBSERVACIONES
NOMBRE COMERCIAL	LABORATORIO						
BERIGLOBINA P® 63	CSL Behring	Líquido	160 mg/ml	2 ml	2-8°C	SÍ	Administración subcutánea o intramuscular.
GAMMAGARD S/D® 64	Shire Pharmaceuticals Ireland Limited	Liofilizado	5 % (50mg/mL) 10% (100 mg/ml)	5 g 10 g	<25°C	NO	
GAMUNEX® 65	Instituto Grifols	Líquido	10% (100 mg/ml)	100 ml	2-8°C	NO	
HIZENTRA® 66	CSL Behring	Líquido	2% (200 mg/ml)	Vial: 5,10,20 y 50 ml Jeringa: 5,10 y 20 ml	<25°C	SI *	Administración subcutánea.
						*NO FINANCIADO: Como terapia inmunomoduladora en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) tratamiento de pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) como terapia de mantenimiento después de la estabilización con IgIV	
HYQVIA® 67	Baxalta Innovations gmbh	Líquida	10 % (100mg/ml)	25,50,100,200 y 300 ml	2-8°C	SÍ	Administración subcutánea.
KIOVIG® 68	Takeda	Líquida	10%(100mg/ml)	10ml, 25ml, 50ml, 100ml, 200ml, 300ml	2-8°C	NO	
IGAMPLIA® 69	Instituto Grifols	Líquida	160 mg/ml	Ampolla de 2 ml Ampolla de 5 ml	2-8°C	SÍ	Administración intramuscular.
INTRATECT® 70	Biotest	Líquida	5% y 10%	50ml, 100ml, 200ml	<25°C	SÍ: 50 % 50, 100 y 200 ml NO: 10 % 50, 100 y 200 ml	
PRIVIGEN® 71	CSL Behring	Líquida	10%	25ml, 50ml, 100ml, 200ml, 400ml	<25°C	SÍ	
FLEBOGAMMA® 72	Instituto Grifols	Líquida	5% y 10%	5%: 10ml, 50ml, 100ml, 200ml, 400 ml; 10%: 50ml, 100ml, 200ml	<30°C	SÍ	Contraindicado en niños de 0 a 2 años
PANZYGA® 73	Octapharma	Líquida	10%	100 ml	2-8°C	NO	
PLANGAMMA® 74	Instituto Grifols	Líquida	5% y 10%	5%: 100ml y 200ml 10%:50ml y 100ml	<30°C	SÍ	Contraindicado en niños de 0 a 2 años
OCTAGAMMOCTA® 75	Octapharma	Líquida	5% y 10%	5%: 50ml, 100ml, 200ml; 10%: 20ml, 50ml, 100ml, 200ml	2-8°C	SÍ	
IQMUNE® 76	Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies	Líquida	10%	20, 50, 100 Y 200ML	<25°C	NO	

Reseña del libro “*Immune: A Journey into the Mysterious System That Keeps You Alive*”, de Philipp Dettmer



PASCUAL MARTÍNEZ

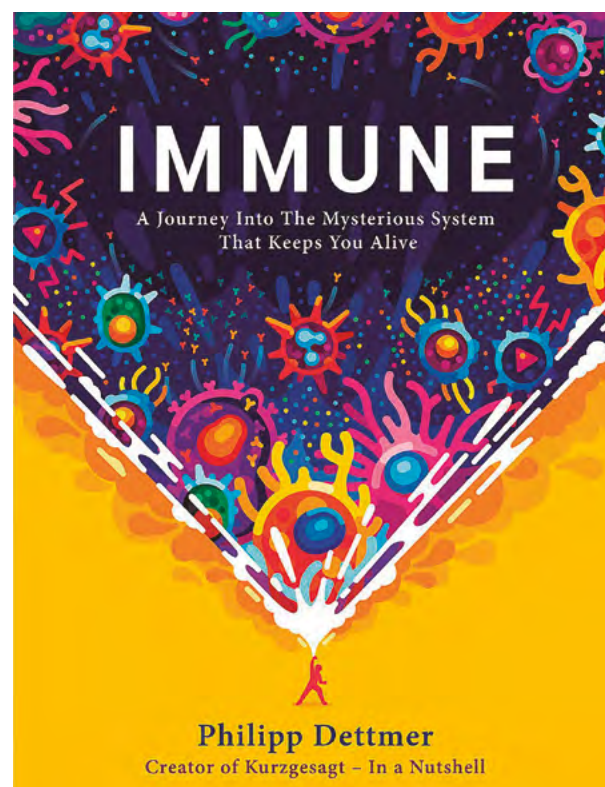
Área de Inmunología, Departamento de Biotecnología
Facultad de Ciencias. Universidad de Alicante (UA)
San Vicente del Raspeig (Alicante)

Kurzesagt es en pocas palabras, pocas palabras. Y es que el nombre de este estudio de animación alemán explica a la perfección su significado. Se inició como un canal de Youtube en 2013 con el vídeo *How Evolution Works* y hoy tiene ya 153 vídeos, que se caracterizan por su magnífico diseño 2D, en los que se explican complejos temas psicológicos, políticos, filosóficos, tecnológicos y científicos en minutos, muchos de ellos con un marcado interés por la Inmunología. Su fundador, Philipp Dettmer, graduado en Ciencias Aplicadas, declaró en una entrevista en *The Guardian* que dicho interés se produjo a partir del diagnóstico de un cáncer con tan solo 32 años, lo que según él hizo que considerara desde entonces que la Inmunología es “*la materia más interesante del mundo*”. Y seguramente sean verdad, ambas, pues la originalidad en las metáforas y la capacidad de síntesis que utiliza en sus vídeos hacen más que recomendable invertir unos minutos en clase con ellos para una breve introducción para temas como el sistema del complemento; las vacunas, con ejemplos como el sarampión; la recombinación VDJ; o el COVID-19.

En noviembre de 2021, Philipp Dettmer lanzó el libro “*Immune: A Journey into the Mysterious System That Keeps You Alive*”, que abarca con mayor profundidad su visión sobre los procesos inmunológicos. El libro consta de 45 capítulos en los que hace un repaso general del sistema inmunitario y sus componentes (inmunidad innata, inmunidad adaptativa, complemento, anticuerpos, etc.); de procesos (recombinación VDJ, presentación de antígeno, selección tímica, colaboración entre linfocitos T y B, etc.); de infecciones (virus, bacterias, parásitos, etc.); de enfermedades (cáncer, enfermedades autoinmunes, estrés, etc.) o, incluso, de la pandemia actual.

Es un libro divertido, tarea siempre difícil en temas tan serios, que sería recomendable como lectura previa al estudio en profundidad de la Inmunología. Es

muy probable que el alumnado que lo lea interprete más fácilmente los complejos procesos homeostáticos, celulares, bioquímicos y genéticos, entre otros muchos, que engloba el funcionamiento y regulación del sistema inmunitario, a la vez que le aporta unos ejemplos maravillosos para la docencia al profesorado que siga el mismo consejo. Aunque es un proyecto personal y no forma parte del canal, las ilustraciones y esquemas siguen la línea del mismo, están realizadas por él y hacen que sus 340 páginas se queden cortas. Es un libro que desde la portada explota el *neuromarketing* para atraer y hace que quien lo ve, la abra. Y creo que cualquier persona que sienta un mínimo interés por el sistema inmunitario, lo va a leer. Por poner un pero, está en inglés, pero eso es solo cuestión de tiempo.



Mi primera lección de inmunología

El papel fisiológico del sistema inmunitario



RAFAEL SIRERA

Catedrático de Biología Celular, Universitat Politècnica de València

Os presento en estas líneas lo que considero debería ser la primera lección de cualquier curso de inmunología, abordar el papel fisiológico del sistema inmunitario.

Cuando en fisiología explicamos cualquier sistema de órganos, siempre empezamos haciendo una enumeración tanto de componentes como de funciones. Y allí empezamos a descubrir que las funciones que desempeñan son mucho más extensas de lo que intuimos por su nombre. Así, por ejemplo, si nos fijamos en el sistema nefro-urinario, a nadie se le escapa que su principal papel fisiológico es la excreción de productos finales del metabolismo y de sustancias tóxicas. Pero son muchas más, y no menos importantes que la más obvia, empezando por la eliminación de agua sin deshidratarnos (el balance hídrico), los balances iónicos y de pH, la generación de eritropoyetina, la citocina que controla la hematopoyesis, la síntesis de vitamina D y la regulación del metabolismo óseo, la gluconeogénesis junto a hígado e intestino delgado y la biodisponibilidad de hormonas que pueden ser filtradas. En fin, un abanico de sorpresas que no son evidentes y que hasta que no lo estudias, no las intuyes.

Lo mismo sucede con el papel fisiológico del sistema inmunitario. Cualquier persona, sin dudarlo, diría que es protegernos frente a la infección de microorganismos patógenos. Efectivamente, es un papel muy relevante pero el sistema inmunitario tiene otros roles muy necesarios y anteriores en el tiempo que enfrentarnos al ambiente exterior. Y en este inmunoensayo voy a repasarlos, no por orden de importancia, que

todos son igual de importantes, sino por orden de aparición en la vida del organismo.

1.- Limpieza y recogida de basuras

Las células del sistema inmunitario son capaces de reconocer a las células que van a morir por apoptosis o cualquier otro mecanismo de muerte celular programada. Una vez reconocidas, gracias a la presencia de marcadores en sus cuerpos apoptóticos de tipo "find-me", "eat-me" (encuéntrame y cómemelo), las fagocitan, destruyen y reciclan sus componentes. Los inmunólogos saben que la apoptosis es fundamental para un desarrollo óptimo de los linfocitos y que estos sean, por un lado, útiles y, por otro, no lesivos para nuestro organismo (ver luego la tolerancia). Pero el papel de la apoptosis no solo se circunscribe al desarrollo de los linfocitos, sino que al de todo organismo. Gracias a la apoptosis tenemos dedos en vez de aletas. Gracias a la apoptosis no somos masas deformes de células, sino organismos completamente estructurados. Además, con esta fagocitosis conseguimos que los tejidos estén libres de detritos celulares luego, a la función de limpieza hemos de añadirle la de basurero. Por todo ello, ya durante el desarrollo embrionario el papel del sistema inmunitario es fundamental.

En el individuo adulto esta limpieza adquiere otras connotaciones no menos importantes y buen ejemplo de ello es el reciclado de las células más abundantes del organismo. Me estoy refiriendo a los hematíes, que cuando alcanzan los 120 días de edad van perdiendo flexibilidad y podrían atascarse en la microcirculación y por ende ser peligrosos. Los macrófagos de la trama retículo-endotelial, principalmente del bazo, los

atrapan y por un lado los eliminan de la circulación y por otro lado permiten la reutilización de su precioso cargamento, el hierro y el grupo hemo.

Un aspecto muy interesante de esta acción limpiadora es que la realizan de la forma más silente posible, o lo que es lo mismo sin inflamar. La inflamación es buena para que el sistema inmunitario destruya amenazas pero también, de forma colateral, daña un poco los tejidos. Sería un contrasentido que queriendo limpiar un tejido lo dañara a la vez.

2.- Reparación y remodelado tisular

Existen otros tipos de muerte celular que se dan en los organismos y que no están programadas, principalmente la necrosis. Ésta se produce ante cualquier insulto que pueda sufrir un tejido como por ejemplo infeccioso, isquémico, traumático, por radiaciones, etc. Esta muerte provocada por algún tipo de amenaza, es inmunogénica, activa la respuesta inflamatoria y las células del sistema inmunitario debe acudir en masa para limpiar la basura y actuar contra esa amenaza, por ejemplo combatiendo el microorganismo. Pero esa actuación inmunológica tiene dos caras, pues tras eliminar la amenaza y de forma orquestada se genera una respuesta que conduce a la reparación y remodelado tisular. Veamos un ejemplo. Tras limpiar a los cardiomiocitos muertos en una zona infartada, los macrófagos activan a los fibroblastos para reparar el tejido y generar la debida cicatriz allá donde se perdieron células. Es un fino equilibrio pues es deseable proteger un tejido pero también se ha de evitar la muerte excesiva de células sanas por el proceso inflamatorio. Siguiendo con el ejemplo anterior, que no se sustituyan en exceso las células contráctiles del corazón por tejido conectivo, más frágil y que no participa de forma activa en el latido. Las respuestas inflamatorias se acompañan de otras anti-inflamatorias y modular adecuadamente este equilibrio será muy importante para tratar a los sujetos infartados, o con otras lesiones, como las medulares.

Un detalle muy importante es que, como podemos intuir, el sistema inmunitario lleva implí-

cito en su funcionamiento el reconocimiento del daño tisular y celular, que será crucial para esta actividad fisiológica. A estas señales de daño las llamamos alarmas y su reconocimiento será también muy importante para el siguiente punto.

3.- Conocerse a sí mismo y tolerar

En un curso de inmunología aprendemos que las moléculas de la inmunidad innata que reconocen antígenos están codificadas linealmente en el genoma y reconocen solo componentes microbianos, y dicho sea de paso, de daño tisular (el punto anterior). Por contra, también se explica la maravillosa estrategia que, usando la recombinación genética, produce al azar millones y millones de receptores en los antígenos que son capaces de reconocer casi cualquier molécula biológica. Este diseño tiene un riesgo y que es generar linfocitos que nos reconozcan como extraños y que ataquen a nuestras propias estructuras. Por ello durante nuestra vida fetal los linfocitos autorreactivos son eliminados gracias a un mecanismo denominado tolerancia central. Por si fuera poco, en el caso que la tolerancia central fuera incompleta, durante la vida post-fetal también tenemos otro mecanismo de tolerancia, la periférica. Hasta hace bien poco pensábamos que la central era la base de la tolerancia y la periférica un back-up con importancia algo marginal. Además, ahora sabemos que la tolerancia está estrechamente ligada a la homeostasia inmunitaria o vuelta al reposo y quiescencia de la respuesta inmune tras derrotar a un invasor. Si no fuéramos capaces de frenar o abortar la actividad inmunitaria al final acabaríamos dañando nuestro organismo o no siendo capaces de montar nuevas defensas frente a futuros invasores. Pero hoy en día conocemos muy en detalle este proceso que nos salvaguarda de las reacciones autoinmunes y habida cuenta de la gran cantidad de componentes, mecanismos y rutas, podemos considerar que la tolerancia en su conjunto es una actividad vital en el día a día para mantener un sistema inmunitario sano.

Esta tolerancia también tiene que ver con permitir que nuestras mucosas o revestimientos epiteliales estén colonizados por microorganismos comensales o saprófitos. En términos general, los microorganismos se asocian de forma simbiótica

con otros seres vivos, de forma tan íntima que hoy en día consideramos que los animales y las plantas son holobiontes. Estas asociaciones de una especie (por ejemplo *Homo sapiens*), con otras especies diferentes que forman su microbiota, es una unidad ecológica compleja y recíprocamente necesaria para el buen funcionamiento de cada una de sus partes. El poder de esta microbiota va más allá de la interacción local con diversos tejidos y órganos de nuestro recubrimiento. También actúa a distancia, lo que denominamos de forma sistémica, modulando por ejemplo, la respuesta inmunitaria, el sistema nervioso central o estando implicado en enfermedades metabólicas como la obesidad y la diabetes. Esta microbiota, intestinal o del aparato respiratorio, o la que sea, es beneficiosa y segura siempre y cuando esté tapiando nuestras mucosas o la piel. Por lo tanto un papel del sistema inmunitario va a ser tolerar a los microorganismos sin activarse o inflamarse al percibir su presencia. El fundamento de esta tolerancia ante los microorganismos beneficiosos es justamente su ausencia de daño. Al no ser patógenos no generan alarmas, o sea, no dañan nuestros tejidos, no matan nuestras células, ni alteran la matriz extracelular.

Eso sí, esta armonía entre humanos, bacterias y hongos principalmente se da siempre y cuando los microorganismos no atraviesen estas barreras. Sin estas barreras internas, las mucosas, o externas, la piel se rompe, los microorganismos pueden penetrar de verdad en nuestros tejidos y nos ocasionaría enfermedades y ya deberíamos pasar al siguiente punto.

4.- Protegernos frente a las amenazas

Nuestros cuerpos son máquinas casi perfectas para el mantenimiento de la vida. Si les proporcionamos los nutrientes necesarios podemos vivir mucho tiempo antes de que el envejecimiento deteriore irreversiblemente nuestras funciones vitales. Pero hay algo que se interpone en este camino de rosas que podría ser la vida feliz, sana y tranquila, los microorganismos patógenos. Y aquí llega el rol más conocido de nuestro sistema inmunitario, la lucha contra las infecciones por

microorganismos. El sistema inmunitario, a través de sus receptores que reconocen antígenos, se activa de forma específica y especializada a los patógenos. Eso quiere decir que el sistema inmunitario cuando detecta al microbio o al invasor, desarrolla la mejor estrategia para destruirlo o neutralizarlo. No se ataca igual a una bacteria, que a un virus, o que a un gusano plano intestinal. En algunos casos los fagocitarán en otros, tendrá que destruir a nuestra propia célula que albergue en su interior al patógeno o en otro intentarán digerirlos extracelularmente.

Pero ahí no queda toda la defensa contra las amenazas. Nuestras propias células pueden convertirse en una amenaza si se transforman en tumorales, algo que sucede con demasiada frecuencia a medida que envejecemos. Los cambios neoplásicos pueden ser detectados por el sistema de vigilancia inmunológica y pertinentemente destruidos. Luego el sistema inmunitario nos protege tanto del ambiente hostil exterior como de nosotros mismos.

5.- Órgano de los sentidos

Desde la década de los 80 los avances en neurociencias e inmunología produjeron cambios de paradigma en la interconexión entre ambas disciplinas, dando lugar al nacimiento de la neuroinmunología. El sistema nervioso central ha dejado de ser una fortaleza impenetrable para el sistema inmunitario y hay una auténtica comunicación bidireccional linfática y molecular. Por lo tanto esta va mucho más allá de la respuesta pirética de las citocinas proinflamatorias sobre el centro regulador de la temperatura en el hipotálamo. Ya no solo el sistema inmunitario provoca enfermedades autoinmunes atacando a las células del sistema nervioso o exacerbando la patología neurodegenerativa (lo que en inglés han llamado *inflammageing*), sino que hay una modulación fisiológica en ambos sentidos. Las citocinas producidas por las células del sistema inmunitario afectan al comportamiento humano. La microbiota que el sistema inmunitario tolera en las mucosas y sus metabolitos, principalmente la digestiva influencia a las funciones cognitivas y

el comportamiento. Así surgen disciplinas como la psiconeuroinmunología que estudia como el estado de ánimo es capaz de modular la actividad del sistema inmunitario, principalmente a través de la producción de hormonas como el cortisol. Y viceversa, como la inflamación puede provocar estrés. En esta línea, el sistema inmunitario se convierte en un sexto sentido que informa al sistema nervioso de lo que está sucediendo en sus órganos y tejidos y entre todos colaboren para posicionar al individuo en la mejor estrategia para sobreponerse a su problema en cada momento.

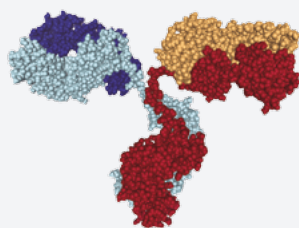
6.- Posibilitar el embarazo

Una de las características de la vida es portar información genética y de propagarla (reproducirse). Para los seres vivos, excepto los vivíparos placentarios, multiplicar sus genes no supone ningún reto inmunológico. Este reto es especialmente relevante para los mamíferos, que lo hacen mezclando la información genética de machos y hembras y además la gestante albergará en su interior al nuevo ser vivo durante todo su desarrollo embrionario. Aquí la cosa cambia dramáticamente. La madre ha de tolerar a un ser que, hablando de histocompatibilidad es una quimera, pero la evolución nos ha dotado de las herramientas necesarias para realizar este proceso vital de forma satisfactoria. De la misma forma que la evolución ha permitido que cabezas tan desarrolladas como las nuestras puedan salir por el canal del parto, y como prueba de éxito los más de 9.000 millones de personas que pueblan la tierra. Esta función fisiológica la he dejado para el final pues solo se da en el individuo que llega a adulto y ha superado las otras cinco funciones y además sólo a las personas de sexo femenino.

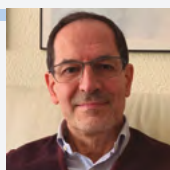
En este contexto, parece obvio que algún tipo de tolerancia o inmunosupresión transitoria debe producirse durante el embarazo. De la misma forma, la calidad y cantidad de la respuesta inmunitaria será muy importante para permitir la fecundación y la implantación. E igualmente, la gestante por su condición inmunológica y el recién nacido por la inmadurez de su sistema inmunitario, son más susceptibles a padecer algunas enfermedades infecciosas. El trasplante y la implantación son dos caras del mismo paradigma del aloinjerto. El primer científico en formular esta idea fue Peter Medawar al intentar explicar porque no se rechazaba los embriones al considerar que el feto era como un semi-injerto. De la misma forma, famosos son sus experimentos inductores de tolerancia a tejidos alogénicos durante el embarazo. El trofoblasto recluta células inmunitarias y, entre ambos junto con la acción de las hormonas femeninas, de forma cooperativa promueven la tolerancia de los antígenos paternos. El papel que juegan las citoquinas y los linfocitos reguladores de tipo T y B. La disminución de la actividad fagocítica junto con descensos en el número de linfocitos T, B y NK. El predominio de perfiles de tipo Th2 vs Th1 y la especial regulación del complemento durante ese periodo son solo ejemplo de los cambios que sufre la madre y que estamos empezando a descubrir al analizar como se consigue este proceso tan natural entre los seres vivos.

En definitiva, estas son las seis funciones fisiológicas distintas que desempeña el sistema inmunitario y espero que a partir de ahora no solo lo veamos como un defensor ante los patógenos sino como un sistema que contribuyen a la homeostasia y reproducción del individuo.

Este artículo se puede leer con imágenes incrustadas en el blog del autor, inmunoensayos, <https://inmunoensayos.blogs.upv.es/?p=1057>



Inmunotecnología y xenotrasplantes



JORGE LABORDA

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

Cuando con mis alumnos abordo el tema del rechazo a los trasplantes de órganos, siempre insisto en explicarles que estos son posibles gracias a los avances no solo en Cirugía, sino también en Inmunología. Sin la adecuada manipulación farmacológica y biológica del sistema inmunitario para, primero, evitar el rechazo del órgano trasplantado y, después, poco a poco, conseguir su tolerancia (aunque esta nunca es total), los trasplantes de órganos serían imposibles.

Hoy, en el éxito de la tecnología de los trasplantes, de los xenotrasplantes para ser más precisos, es decir, de los trasplantes de animales a humanos, podemos también incluir los avances en Genética y Biología Molecular. Entre estos, cabe mencionar la edición de genes gracias al sistema CRISPR-Cas9, que ha valido la concesión del premio Nobel de Química en 2020 a las investigadoras Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier. Estos avances, siempre guiados por el conocimiento en Inmunología, han permitido modificar genéticamente a una raza de cerdos, animales que poseen órganos de tamaño similar al humano, para que los cerdos puedan ser usados, no solo para fabricar chorizos o morcillas (España es una de las primeras potencias mundiales en esta actividad), sino también como donantes forzados de órganos a pacientes que los necesiten. Recientemente, se han realizado trasplantes de corazón y de riñón con órganos procedentes de esta raza de cerdo genéticamente modificado.

¿Cómo es posible que, cuando no podemos evitar todavía por completo el rechazo a los trasplantes de órganos humanos, se pueda conseguir que un órgano de cerdo genéticamente modificado sea tolerado por un paciente, aunque solo sea por un tiempo corto (que, no obstante, puede llegar superar la duración de algunas relaciones sentimentales)?

Para comprenderlo, debemos visitar brevemente las causas de los rechazos a los órganos trasplantados. Me refiero aquí a órganos como el corazón, el hígado o el riñón, y no a la médula ósea, de la que considero aún estamos lejos de poder conseguir cerdos modificados genéticamente que puedan servir como donantes.

El primer rechazo que debe ser evitado al realizar un trasplante es el llamado rechazo hiperagudo. Este rechazo, que destruye el órgano trasplantado en cuestión de horas, está causado por anticuerpos presentes en el receptor del trasplante que atacan inmediatamente a ciertos antígenos del órgano procedente de un donante.

Bacterias y grupos sanguíneos

Puede parecer sorprendente que el paciente receptor tenga ya preformados anticuerpos contra el órgano del donante, sin haber tenido un contacto previo con él. La sorpresa desaparece cuando sabemos que algunos de esos anticuerpos son dirigidos contra antígenos presentes en las bacterias de la flora intestinal, que todos poseemos. Estos antígenos son similares a ciertas moléculas de la superficie de nuestras células, en particular de las células del endotelio de los vasos sanguíneos, por lo que pueden unirse a ellos.

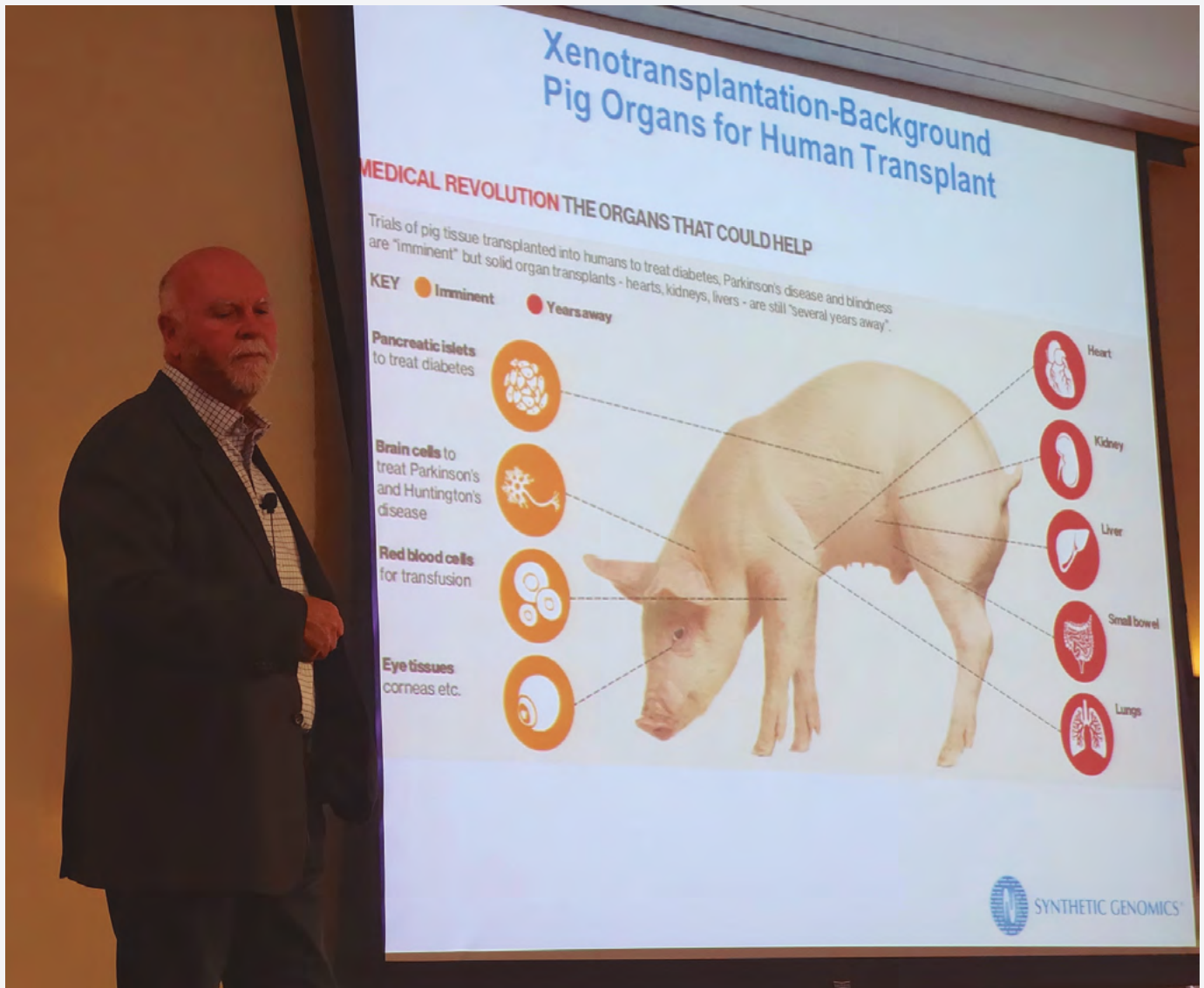
Entre los antígenos similares entre bacterias y células humanas encontramos los de grupos sanguíneos ABO. Cada uno de nosotros posee un grupo sanguíneo y, salvo que seamos del grupo AB, poseemos también anticuerpos contra los antígenos de otros grupos sanguíneos. Esto se debe a que nuestro sistema inmunitario produce anticuerpos frente a las bacterias que pueden también unirse a los antígenos de los grupos sanguíneos.

Cuando los anticuerpos se unen a un antígeno en el interior de un organismo vivo, una de las respuestas más rápidas que se producen es la activación del llamado sistema del complemento. Esta activación puede causar con rapidez la muerte de las células sobre las que se activa, que son las detectadas por los anticuerpos. Entre estas, se encuentran, como hemos dicho, las células del endotelio de los vasos sanguíneos que, al morir, desencadenan la coagulación de la sangre. Puesto que esto sucede en todo el sistema vascular del órgano trasplantado, la circulación de la sangre se detiene, lo que causa la rápida muerte del órgano.

Por consiguiente, si deseamos que un órgano trasplantado desde un animal no sufra rechazo hiperagudo, deberemos, en primer lugar, eliminar de su genoma los genes responsables de fabricar antígenos similares a los de las bacterias de nuestra flora intestinal. Esto es lo que se ha hecho con los cerdos utilizados como fuente de órganos.

Frenando la acción del complemento

Sin embargo, eliminar los antígenos del órgano animal de modo que los anticuerpos no puedan atacarlo no es lo único que debe hacerse para evitar el rechazo hiperagudo.



Craig Venter (Proyecto Genoma Humano) adelantado la revolución médica que supondría el xenotrasplante desde cerdos al hombre. En la imagen (tomada el 11 de febrero de 2015) se representan los diferentes órganos, tejidos y células susceptibles de su uso en xenotrasplante. Fotografía de Steve Jurvetson (<https://www.flickr.com/photos/jurvetson/16571759815/in/photostream/>)

Resulta que nuestro organismo, tan acogedor y amoroso como pueda parecer a algún pariente, es un medio altamente tóxico para todo aquello que no sea identificado como propio y que no se encuentre en un estado aceptable de salud. De hecho, las células de nuestro propio organismo, para seguir con vida, deben estar defendiéndose continuamente de los ataques del propio organismo al que ayudan a formar.

Uno de los más feroces ataques lo constituye, de nuevo, el complemento. Este, además de por anticuerpos, se activa continuamente de manera espontánea. Esta activación es fundamental para evitar infecciones bacterianas, pero obliga a las células del organismo a fabricar continuamente proteínas que les protegen de la acción del complemento. El fracaso en la fabricación de esas proteínas protectoras, tal vez como resultado de una infección de la célula que mina su salud, conduce a su muerte.

Las células de cerdo también fabrican sus proteínas protectoras del complemento, pero estas proteínas porcinas no son eficaces para detener la acción del complemento humano. Digamos que no encajan bien con él para frenarlo. Por esta razón, para evitar el rechazo del órgano porcino trasplantado también se ha debido añadir en el genoma del cerdo una proteína humana que frena la acción espontánea del complemento. Esta proteína se denomina CD46, y también se la conoce como MCP. La expresión de esta proteína, en particular por las células de los vasos sanguíneos del órgano trasplantado, evita que sean destruidas por el complemento humano, lo que también desencadenaría la coagulación de la sangre que conduciría a la rápida muerte del órgano.

En ese sentido, como mecanismo de seguridad adicional, el genoma del cerdo también ha sido modificado para añadirle el gen de la trombomodulina humana, una proteína que inhibe la coagulación. Así, esta sucederá en menor grado en el órgano trasplantado de lo que suce-

dería en ausencia de ese gen, lo que facilitará su supervivencia.

Medidas anti-retrovirus

Además de estas modificaciones genéticas, aún otras realizadas tienen que ver con la seguridad frente a infecciones por retrovirus. Los cerdos transgénicos también han sido modificados para impedir en lo posible que puedan ser infectados por retrovirus, como sabemos, virus de la familia del causante del SIDA. Estos retrovirus podrían infectar al órgano trasplantado y desde él podrían igualmente acabar por adaptarse e infectar al resto de los órganos del paciente, que se convertiría así en una fuente infecciosa para el resto de nosotros. Aún estamos viendo con nuestros propios ojos lo que un virus de murciélago puede hacer cuando se adapta a la especie humana. Que un virus se adapte desde el cerdo al ser humano es probablemente aún más fácil.

Esta preocupación no es baladí, puesto que el sistema inmunitario de esos pacientes necesitará estar sometido de todas formas a diversos tratamientos de inmunosupresión durante el resto de sus vidas para impedir por el mayor tiempo posible que el rechazo se produzca. En estas condiciones de inmunosupresión, la infección por retrovirus adquiere mayores cotas de peligrosidad, si cabe.

Como vemos, toda una panoplia de descubrimientos científicos y tecnologías punteras se han acabado reuniendo para poder hacer realidad lo que hace solo unos años no era sino ciencia-ficción, fruto de la imaginación e ilusión de algunos científicos. Nuevos avances irán, sin duda, mejorando los resultados de los xenotrasplantes, y nuevas tecnologías o estrategias podrán aparecer para hacer completamente segura y fiable la sustitución de órganos deficientes desde animales a humanos.

Este artículo está también disponible en el podcast del autor Quilo de Ciencia:

<https://cienciaes.com/quilociencia/2022/01/31/xenotrasplantes/>



Por qué hay que estar atentos a las VARIANTES de un virus.

BY LABORATOONS.COM



SEI
Sociedad Española
de Inmunología

LAS VACUNAS ENSEÑAN AL SISTEMA INMUNITARIO A ENCONTRAR Y DESTRUIR LOS VIRUS QUE TENGAN CIERTA MOLÉCULA O PROTEÍNA

SI UN VIRUS CIRCULA SIN FRENO, HAY POCa GENTE VACUNADA O PERSONAS INMUNODEPRIMIDAS, PUEDEN APARECER VARIANTES

ALGUNAS PUEDEN SER MÁS AGRESIVAS O CONTAGIOSAS

OTRAS PUEDEN TENER MOLÉCULAS DIFERENTES A LAS QUE NOS ENSEÑA LA VACUNA

AL SISTEMA INMUNITARIO PUEDE COSTARLE MÁS IDENTIFICAR A ESTOS VIRUS

¡VACUNÁNDOSE AYUDAS A CREAR UNA BARRERA QUE FRENE LA APARICIÓN DE VARIANTES!

ESO PUEDE DISMINUIR LA EFICACIA DE LAS VACUNAS Y PERPETUAR LAS EPIDEMIAS

¡Protégete y, sobre todo, protege a los demás!