

iNuevo Contact!

Revista Médica de la Asociación Española de Micro-Inmunoterapia

ISSN : DL B 18368-2014



En este número

- ➔ Editorial p.2
- ➔ Información Hotline p.2
- ➔ 1er Congreso Internacional de Micro-Inmunoterapia p.3
- ➔ ¿Cómo restaurar la tolerancia a nivel intestinal? p.4
- ➔ Psoriasis: fisiopatología, etiología, tipos y estrategia terapéutica personal p.6
- ➔ Una visión sobre las enfermedades inflamatorias intestinales: la enfermedad de Crohn p.9
- ➔ Actividades de la Asociación
 - ➔ Congresos p.14
 - ➔ Cursos presenciales p.14-15

Editorial

Apreciados compañeros de la microinmunoterapia

Las enfermedades crónicas y autoinmunes es el tema en el que hemos centrado los artículos de esta revista. Estas enfermedades son complejas y multifactoriales, así pues para poder tratar correctamente a los pacientes es imprescindible seguir una buena estrategia terapéutica.

En el primer artículo el Dr. Pascal Mensah explica la relación entre el sistema intestinal y el sistema inmunitario, relación que se ha investigado mucho en los últimos años y que es de gran importancia en las enfermedades autoinmunes. En el siguiente artículo, el Dr. Ernest Barber nos explica la fisiopatología y etiología de la psoriasis, y su estrategia terapéutica en estos pacientes. Finalmente en el caso clínico la Dra. Charlotte Lenas comparte su experiencia en el campo de las enfermedades inflamatorias intestinales centrándose en la enfermedad de Crohn.

En último lugar les animamos a participar, el próximo mes de mayo, en el ICoMI, congreso que se enmarca en “Inmunomodulación y enfermedades crónicas a través del prisma de la autoinmunidad: nuevos conceptos, nuevas perspectivas”. Les adjuntamos el programa de dicho congreso y les recordamos que para más información pueden consultar la web www.icomi2017.org (información en inglés) o el apartado sobre ICoMI creado en la web de AEMI www.aemi.es (información en español).

Deseándoles una buena lectura, me despido cordialmente,

Laura García

Coordinadora

Promoción de la microinmunoterapia

LA HOTLINE DE AEMI (Tel. 93 100 36 37)

La Hotline es una herramienta que pone AEMI a disposición de los profesionales de la salud formados en Micro-Inmunoterapia para resolver sus dudas en la interpretación de las herramientas biológicas específicas de **microinmunoterapia y/o en el tratamiento**. El objetivo de la misma **no es la visita médica online**.

Los próximos días de Hotline 2016:

- Jueves 6 y 20 de abril
- Jueves 4 de mayo
- Jueves 1, 15 y 29 de junio

Horario de consulta: **17h a 19h**
Médico asesor: **Dra. Josepa Rigau**
Tel. 93 100 36 37

En el caso de que se precise información para poder responder adecuadamente a la consulta (análisis u otros datos) rogamos los envíen a consultas@aemi.es con una antelación mínima de 24h.

Fuera los días de consulta telefónica se seguirán atendiendo las consultas en el correo electrónico consultas@aemi.es.



1st International Congress of
Micro-Immunotherapy
18-20 May 2017, Mallorca, Spain

1^{er} Congreso Internacional de Micro-Inmunoterapia

Los próximos 18, 19 y 20 de mayo de 2017 celebramos en Palma de Mallorca, concretamente en el Palau de Congressos de Palma, el 1^{er} Congreso Internacional de Micro-Inmunoterapia (ICoMI2017).

Como médico o profesional sanitario este congreso le puede servir de herramienta para conocer de primera mano tanto los avances en el campo de la inmunología, concretamente la inmunomodulación, como la experiencia de otros compañeros para así poder integrarlos en su práctica médica cotidiana y que sus pacientes se beneficien de ello.

¡NOTICIAS!

Ya está disponible el programa completo del congreso.

No pierda la oportunidad de conocer las experiencias e investigaciones de los principales referentes mundiales en inmunología.

PONENCIAS DESTACADAS



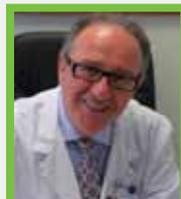
El papel de la nutrición, la microbioma y la permeabilidad intestinal en la inmunomodulación: celiacía y diabetes tipo 1
Prof. Alessio FASANO (Estados Unidos)



La reprogramación del sistema inmune en la autoinmunidad y el trasplante
Prof. Herman Waldmann (Reino Unido)



Inmunoterapia antígeno-específica para esclerosis múltiple
Prof. David WRAITH (Reino Unido)



Citoquinas y factores de crecimiento en bajas dosis para el tratamiento de las enfermedades de la piel
Prof. Torello Lotti (Italia)



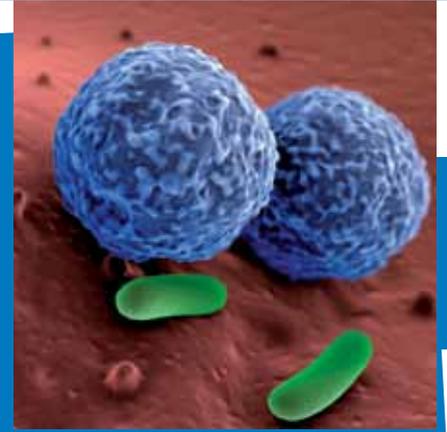
Influencia de los macrófagos inflamatorios y las células dendríticas en la aparición del cáncer
Prof. Marion Schneider (Alemania)

Más información :
www.icomi2017.org
info@icomi2017.org

También en el apartado ICoMI de la web www.aemi.es

¿Cómo restaurar la tolerancia a nivel intestinal?

Dr. Pascal Mensah (Mallorca, España)



La función de tolerancia

Una de las funciones más importantes de nuestro sistema inmunitario es la de tolerancia, o capacidad del sistema inmune para distinguir lo que es “propio” de lo que es “ajeno”. Esta función determina cuándo es o no necesario que se active la respuesta inmunológica y ayuda a detectar y controlar respuestas excesivas que puedan dañar al organismo.

Durante el desarrollo y la maduración de los linfocitos T y B, se ponen en marcha toda una serie de procesos que tienen como objetivo la generación de diversidad entre las moléculas encargadas de reconocer antígeno, como los receptores BCR (del inglés *B-cell receptor*), TCR (*T-cell receptor*) y las inmunoglobulinas (Igs). Esta diversidad, que se consigue gracias a fenómenos de recombinación genética y mutaciones, da lugar a un amplio repertorio de moléculas, que permitirá reconocer una variedad ilimitada de antígenos diferentes. Sin embargo, fruto de estos mecanismos, muchas de las células generadas acaban reconociendo antígenos propios. Para evitar que esto suceda, existen mecanismos de control, de tolerancia, que tienen como objetivo eliminar esas células autorreactivas. Se encuentran en distintos puntos del desarrollo de los linfocitos: antes de su maduración en la médula ósea, en el timo y en la periferia. Existen por un lado “mecanismos intrínsecos de control”, entre los que se pueden destacar la delección clonal (o eliminación de estas células mediante apoptosis), la anergia clonal (o inactivación funcional de los linfocitos autorreactivos) o el “*receptor editing*”. También hay “mecanismos extrínsecos de control”, que generan tolerancia en la periferia, como es la presencia de células T reguladoras (Treg)¹.

El rol que tienen las células T reguladoras en la función de tolerancia fue descubierto por Shimon Sakaguchi en 1985.

Él fue quien demostró que la ausencia de estas células podía ocasionar la aparición de enfermedades autoinmunes de forma espontánea, sugiriendo así que tenían un papel fundamental en este proceso, especialmente a nivel digestivo².

“Inmunometabolismo” y células T reguladoras

Varios de los estudios que se están llevando a cabo hoy en día se centran en entender cuáles son los mecanismos metabólicos por los que se regula el sistema inmunitario y en particular la diferenciación de las subpoblaciones linfocitarias. Comprender cómo funciona este “metabolismo inmunitario” o “inmunometabolismo” revelaría cómo el organismo regula y “decide”, según el contexto, el destino de las células T y la síntesis de citoquinas y otros mediadores inmunitarios.

Entre los últimos descubrimientos, se ha visto que existen diferencias metabólicas entre una célula T en reposo (o “*naïve*”) y una célula T activada. Cuando se activa, como consecuencia de la detección de un antígeno, se ponen en marcha distintas cascadas intracelulares y factores de transcripción que promoverán la proliferación y diferenciación de dicha célula pero también la adquisición de nuevas funciones. Concretamente, cuando una célula T se activa pasa, a nivel metabólico, de un patrón de fosforilación oxidativa (OXPHOS – del inglés *Oxydative Phosphorilation*) y/o de oxidación de ácidos grasos (FAO - del inglés *Fatty Acids Oxydation*) hacia un patrón de glicolisis aeróbica y lipogénesis de novo. La glicolisis, pese a generar menos energía (ATP), va a permitir, por un lado, una mayor entrada de glucosa y de glutamina dentro de la célula y la síntesis de distintas biomoléculas (como ácidos nucleicos o proteínas) necesarias para el crecimiento y la proliferación celular y, por otro, mantener en equilibrio el potencial reductor (NAD⁺/NADH).

Teniendo en cuenta estas distintas vías metabólicas, no es de extrañar que también haya diferencias entre en las vías que regulan la diferenciación de los subtipos de linfocitos T. Así, mientras que las células T efectoras (T helper CD4+) Th1, Th2 y Th17 tienen ese metabolismo glicolítico aeróbico, las células Treg y T de memoria se parecen más a las T *naïve*, con un metabolismo de oxidación de ácidos grasos, proceso que es controlado por la enzima AMP kinasas³.

Las diferencias entre subtipos de linfocitos T reposan por tanto en esa capacidad de “switch” de un metabolismo a otro, que se ha visto que está controlado a nivel intracelular por la vía PI3K/AKT/mTOR (del inglés *Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase/ Protein kinase B/ Mammalian Target Of Rapamycin*) e influenciado por el microambiente en el que se encuentra la célula (señales inmunitarias, nutrientes, etc.).

Inmunometabolismo y tolerancia a nivel intestinal

Si nos apoyamos entonces en las dos últimas consideraciones, podemos concluir que los componentes que se encuentran en el lumen intestinal (componentes de la dieta, tasa de glucosa, de aminoácidos, de oxígeno, la microbiota intestinal...) pueden modular el sistema inmune, al modificar el metabolismo de las células T.

Entre esos componentes, suscitan especial interés los metabolitos producidos por las bacterias intestinales (conjunto denominado “metaboloma”)⁴, pues se ha visto que estarían particularmente implicados en la diferenciación de células T reguladoras. Para ello, elementos específicos de esos metabolitos, denominados meta-MAMPS (del inglés *Metabolite Microbial Associated Molecular Pattern*), para diferenciarlos de los PAMPS (*Pathogen Associated Molecular Patterns*) que se observan en microorganismos patógenos, serían reconocidos por células T *naïve* y dispararían respuestas a nivel intracelular que alterarían sus funciones.

Un estudio reciente publicado por Furusawa, Y. *et al.* ilustró este descubrimiento. En él se demuestra que ácidos grasos de cadena corta (en inglés *Short-Chain Fatty Acids – SCFAs*), producidos durante procesos de fermentación bacteriana en el intestino, pueden controlar la diferenciación y la función de las células Treg, influyendo así en la función de tolerancia⁵. Concretamente, se explica que la cantidad de butirato observada en ratones a los que se había dado una dieta rica fibra era más elevada que en aquellos que habían ingerido una dieta pobre en fibra.

Asimismo, se muestra que específicamente la ingesta de una dieta rica en butirato aumenta de forma significativa la expresión del factor de transcripción FoxP3, implicado en la diferenciación de las células Treg⁶, y la producción de IL-10 (citoquina anti-inflamatoria) en el colon⁵.

Conclusión y papel de la microinmunoterapia

En resumen, puede decirse que, en el medio intestinal, algunas bacterias fermentan las fibras ingeridas en la dieta para producir ácidos grasos de cadena corta. Estos SCFAs se difunden a través de los enterocitos para modificar las células del sistema inmunitario hasta un nivel epigenético, orientando las células T *naïve* hacia un fenotipo de célula T reguladora, productora de IL-10. Así pues, para mantener la tolerancia a nivel intestinal será por tanto imprescindible proteger las funciones de la microbiota intestinal, con la ayuda quizás de probióticos, y asegurar una ingesta adecuada de fibra.

Del mismo modo, la utilización de bajas dosis de IL-10, como citoquina antiinflamatoria, puede ayudar a mantener la tolerancia. La microinmunoterapia, especializada en este campo, puede aportar las microdosis de IL-10 necesarias para orientar la tolerancia del sistema inmune a nivel intestinal.

Bibliografía

1. Sakaguchi, S., Yamaguchi, T., Nomura, T. & Ono, M. *Regulatory T Cells and Immune Tolerance*. *Cell* **133**, 775–787 (2008).
2. Sakaguchi, S., Fukuma, K., Kuribayashi, K. & Masuda, T. *Organ-specific autoimmune diseases induced in mice by elimination of T cell subset. I. Evidence for the active participation of T cells in natural self-tolerance; deficit of a T cell subset as a possible cause of autoimmune disease*. *J. Exp. Med.* **161**, 72–87 (1985).
3. Buck, M. D., O’Sullivan, D. & Pearce, E. L. *T cell metabolism drives immunity*. *J. Exp. Med.* **212**, 1345–1360 (2015).
4. Castro, C. N., Freitag, J., Berod, L., Lochner, M. & Sparwasser, T. *Microbe-associated immunomodulatory metabolites: Influence on T cell fate and function*. *Mol. Immunol.* **68**, 575–584 (2015).
5. Furusawa, Y. *et al.* *Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells*. *Nature* **504**, 446–450 (2013).
6. Harrison, O. J. & Powrie, F. M. *Regulatory T cells and immune tolerance in the intestine*. *Cold Spring Harb Perspect Biol* **5**, 1–18 (2013).

Psoriasis: fisiopatología, etiología, tipos y estrategia terapéutica personal

Dr. Ernest Barber (Barcelona, España)



La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica y autoinmune que afecta a la piel y ocasionalmente a las articulaciones. Puede afectar a cualquier parte del organismo, incluidas mucosas y uñas. Generalmente tiene dos picos de incidencia: en edades jóvenes-medianas (\approx 20 años) y en edades más tardías (\approx 55 años). La aparición temprana predispone a una evolución más grave de la enfermedad y se asocia con más frecuencia a otras comorbilidades (por ejemplo, a artritis psoriática en hasta un 30% de los casos de aparición temprana).

No es contagiosa, pero hasta un tercio de los pacientes presentan antecedentes familiares directos, demostrando que está genéticamente determinada. Es exclusiva del género humano y suele afectar a alrededor de 2-3% de la población.

Fisiopatología de la psoriasis

La psoriasis está causada por la hiperplasia de la epidermis a razón de una hiperproliferación aberrante de los queratinocitos de la piel. Esta alteración provoca que los queratinocitos asciendan por la epidermis unas 10 veces más rápido de lo normal.

A día de hoy no se conocen con exactitud cuáles son los mecanismos moleculares que inician esta alteración, pero sí se sabe que existe un fuerte componente inflamatorio, mediado por la síntesis de citoquinas inflamatorias y quimiocinas, y que la respuesta es inmunomediada por linfocitos T y células de Langerhans.

Los estudios sugieren que auto o aloantígenos, liberados a raíz de una lesión, traumatismo, o bien presentes como

consecuencia de una infección, de la toma de fármacos, del tabaquismo, del estrés o de otros factores ambientales, serían reconocidos por los queratinocitos y células inmunitarias residentes en la piel (células de Langerhans, macrófagos, linfocitos T...) e iniciarían una respuesta inflamatoria. La síntesis de citoquinas tales como la interleuquina 1 (IL-1), IL-6, interferón gamma (IFN- γ), IL-17 o IL-23 permitirían la proliferación de distintos subtipos de células T, como las Th1, Th17 o Th22. De hecho, existen estudios genéticos que implican la IL-23 tanto en la forma cutánea como en la forma articular de la psoriasis. Asimismo, la síntesis de GM-CSF (*Granulocyte-monocyte colony stimulating factor*, en inglés) y M-CSF (*Monocyte colony stimulating factor*, en inglés) así como la producción de quimiocinas (ej. la IL-8) favorecerían la migración de células de la inmunidad innata (por ejemplo monocitos o neutrófilos) a la epidermis.

Tipos de Psoriasis

Existen distintos tipos de psoriasis:

Psoriasis en placas



Es la forma más típica de la enfermedad. Las placas presentan una concentración escamosa y plateada que se llama escama y está compuesta por células cutáneas muertas. Los síntomas y signos característicos son: dolor, picor y agrietamiento.

Las lesiones suelen encontrarse en rodillas, codos, cuero cabelludo, ombligo, canal intergluteal, etc.

Psoriasis guttata o en gotas



En estos casos las lesiones son en general pequeñas y redondeadas y se distribuyen por el tronco y las extremidades, aunque se pueden encontrar también en el cuero cabelludo.

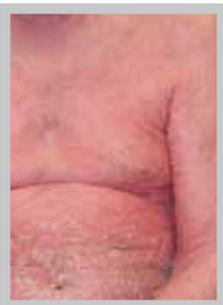
Frecuentemente es la primera manifestación de la psoriasis y en un 30% de los casos se desencadena a raíz de una infección faringoamigdalal por estreptococo o por *Staphylococcus aureus* o levaduras del género *Candida*.

Psoriasis inversa



También denominada “psoriasis flexural”, se localiza en pliegues de la piel tales como axilas, ingles, debajo de las mamas así como genitales, nalgas, etc. Suelen carecer de placas o costras pero el escozor y el picor son de mayor intensidad. En personas con sobrepeso pueden aparecer también en pliegues cutáneos de vientre o espalda.

Psoriasis eritrodérmica



Es una forma especialmente inflamatoria que afecta la totalidad o casi la totalidad de la superficie corporal. Puede desencadenarse por ciertos medicamentos (corticoides, alquitranes), por una quemadura solar grave, otras condiciones inflamatorias de la piel (eczemas, alergias) y enfermedades malignas.

Psoriasis pustulosa



Conocida como enfermedad de Von Zumbusch, puede ser localizada o generalizada. Afecta fundamentalmente a manos y pies, provocando acúmulos de pústulas recidivantes. Suele aparecer alrededor de los 50 años y afecta por igual a hombres y mujeres. A veces se asocia a inflamación articular.

Psoriasis ungueal



Se localiza principalmente en las uñas de las manos. En niños puede ser una forma de primera manifestación y suele asociarse a artritis psoriásica en un 70% de los casos. Se caracteriza por un engrosamiento de la uña con la aparición de depresiones punteadas junto con manchas de color amarillento.

Artritis psoriásica



Se trata de una forma de una artritis inflamatoria que aparece generalmente en pacientes con psoriasis. Puede ser moderada o severa, siendo su diagnóstico precoz muy importante pues a diferencia de las lesiones en la piel la afectación articular puede ser irreversible. Afecta frecuentemente a rodillas, muñecas, tobillos, caderas y columna lumbar o cervical.

[Referencias de las imágenes indicadas al final del artículo]

Etiología de la psoriasis

Diversos estudios han reconocido el componente hereditario de la psoriasis. Así pues, pese a existir factores ambientales que favorecerían o iniciarían su desarrollo, existe una cierta predisposición genética. Estudios en gemelos han demostrado una concordancia de alrededor de un 70 % en gemelos monocigóticos. También se ha visto una asociación entre la aparición de la enfermedad y distintas posiciones o *loci* en el genoma. Precisamente, ello ha evidenciado la asociación con algunos HLA de clase I como los B13, B17, B37, Cw6 y de clase II como el DR7.

Mutaciones en algunos genes o ciertos polimorfismos (SNPs) también se han relacionado con el desarrollo de la psoriasis. Ejemplos de ello son mutaciones en el gen de la *Caspase Recruitment Domain-Containing Protein 14* (CARD14) o de la proteína antiinflamatoria IL-36Ra. Anomalías en la expresión de ciertos factores de crecimiento en los queratinocitos, como el epidermal growth factor (EGF), también parecen influir.

Otras observaciones apuntan a factores infecciosos. Por ejemplo, se ha visto que algunos superantígenos bacterianos podrían favorecer el desarrollo de estas respuestas autoinmunes inflamatorias por medio de la activación directa de los linfocitos T, sin necesidad de presentación antigénica.

El estrés, como factor psicológico, también suele tener bastante relevancia en la aparición de trastornos en la piel. En este caso, puede favorecer la liberación de un neuropeptido llamado “sustancia P” que actuaría sobre varias de las células de la inmunidad innata, potenciando así la síntesis de mediadores inflamatorios.

A un nivel metabólico, se ha observado la presencia de elevados niveles de ácido araquidónico o algunos de sus metabolitos (leucotrieno B4 y prostaglandinas D2) en algunas vías intracelulares presentes en células inmunes, como la vía de la lipooxigenasa o ciclooxigenasa, en casos de psoriasis.

Tratamiento clásico

Entre los tratamientos convencionales para la psoriasis se pueden encontrar:

- Aplicaciones tópicas de corticoesteroides (CE) y alquitranes.
- Fármacos antirreumáticos: metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, ciclosporina, azatioprina.
- Modificadores de la respuesta biológica (MRB): estos medicamentos suprimen el sistema inmunológico, por lo que éste puede volverse más vulnerable a otras enfermedades e infecciones.

Mi manejo terapéutico

Por un lado, recomiendo utilizar los tratamientos dermatológicos clásicos, siempre que sean necesarios y, siempre que sea posible, en su vertiente más sencilla. Es decir, aplicaciones tópicas de CE, alquitranes, etc. evitando, en la medida de lo posible, tratamientos más agresivos como los antirreumáticos y medicamentos biológicos.

Es conveniente asimismo hacer un estudio de los ácidos grasos, ya que frecuentemente en estos casos hay un déficit de ácido palmítico, alfa linolenico, ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico. “En especial, el ácido palmítico muestra una gran capacidad para disminuir la inflamación en los procesos uténeos y es de especial utilidad en la dermatitis atópica, pero también en la psoriasis cutánea.

Un estudio de las poblaciones linfocitarias es recomendable para evaluar el estado del sistema inmunológico y la aplicación de microinmunoterapia. Mi experiencia personal es buena con la aplicación de la fórmula EAI y de algunas fórmulas personalizadas en aras de modular el estado de hiperreactividad inmunitaria.

En casos de artritis psoriásica, el uso de acupuntura me es extraordinariamente útil, siendo imprescindibles para mí los puntos anti-Viento: 20 VB, 5 TR y 3 H, más los puntos que indiquen las características de cada paciente.

El estudio de la microbiota intestinal es otro elemento clave. La administración de probióticos puede ser determinante en algunos casos, por su efecto regulador inmunológico.

Por otro lado, la homeopatía, según mi experiencia clínica, es un factor terapéutico que da buenos resultados (imprescindible valorar correctamente la idiosincrasia del paciente).

Bibliografía

- Valdivia-Blondet, L. *Patogenia de la psoriasis. Dermatología Peruana*. 2008; 18(4): 340-345.
- Lowes, M.A., Suárez-Fariñas, M., Krueger, J.G. *Immunology of Psoriasis. Annu Rev Immunol*. 2014; 32: 227-255.
- Bowcock, A.M. *The genetics of psoriasis and autoimmunity. Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2005; 6: 93-122.
- Elder, J.T. *PSORS1: linking genetics and immunology. J Invest Dermatol*. 2006; 126: 1205-1206.
- Gaspari, A.A. *Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. J Am Acad Dermatol*. 2006; 54(3): S67-S80.
- *Otras recursos visuales sobre la psoriasis: acceso a través de la web: <http://www.psoriasis360.es/psoriasis/tipos>*

Referencias de las imágenes:

- **Imagen 1. Psoriasis en placas.** Fuente: “Wikimedia Commons” y enlace a la licencia: <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en>. Accesible a través de: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Psoriasis.jpg>
- **Imagen 2. Psoriasis en gotas.** Fuente: “Wikimedia Commons” y enlace a la licencia: <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>. Accesible a través de: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Guttate_psoriasis.jpg
- **Imagen 3. Psoriasis inversa.** Fuente: “Wikimedia Commons” y enlace a la licencia: <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en>. Accesible a través de: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Psoriasis_am_unteren_Bein.JPG
- **Imagen 4. Psoriasis eritrodérmica.** Fuente: “Wikimedia Commons” y enlace a la licencia: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/>. Accesible a través de: <http://lapsoriasis.info/eritrodermica>
- **Imagen 5. Psoriasis pustulosa.** Fuente: “Wikimedia Commons”. Accesible a través de: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Psohand.jpg>
- **Imagen 6. Psoriasis ungueal.** Fuente: “Wikimedia Commons” y enlace a la licencia: <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en>. Accesible a través de: https://en.wikipedia.org/wiki/File:Luszczycza_paznokcia.jpg
- **Imagen 7. Artritis psoriásica.** Fuente: “Wikimedia Commons. Accesible a través de: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Artrite_psoriastica_Rx_Mano_Sn.PNG

Caso clínico

Una visión sobre las enfermedades inflamatorias intestinales: la enfermedad de Crohn



Dra. Charlotte Lenas (Francia)

Introducción

Desde hace varios años, la enfermedad de Crohn interesa al colectivo médico y, en las sociedades occidentales, el número de casos parece ser cada vez más preocupante desde el punto de vista estadístico, como consecuencia de los excesos de todo tipo y, en especial, del tabaco, los hidratos de carbono y el gluten modificados genéticamente^{1,2}. El gasto sanitario que de ello se deriva convierte a la enfermedad de Crohn en un problema de salud pública^{3,4}.

Actualmente, se han intensificado los estudios de las EIIC (Enfermedades Inflamatorias Intestinales Crónicas) y existen multitud de artículos sobre la enfermedad de Crohn¹⁻⁶. Además, cabe destacar, según mi experiencia, que muchas patologías intestinales inflamatorias desembocan en infecciones víricas. Resulta espectacular, sobre todo si la persona no toma regularmente prebióticos y probióticos en su cuidado diario.

De hecho, la microbiota^{3,5,6} constituye un tema tan apasionante que, en la Universidad de Leiden, en los Países Bajos, se acaba de crear el primer banco de heces, con el fin de recuperar, tratar y distribuir material de trasplante fecal para las infecciones intestinales crónicas. Todo ello está aún en fase de estudio⁸, pero el objetivo es poder intervenir de manera concreta en la vida de los enfermos, mucho antes de llegar a las intervenciones quirúrgicas catastróficas que he tenido ocasión de ver en al menos dos de mis pacientes, en treinta años de carrera.

Puede decirse que hoy se tiende hacia una medicina preventiva y global y, en particular, genética e inmunológica. La confluencia del conocimiento se centra básicamente en la prevención en materia de alimentación e higiene de

vida, así como en una medicina predictiva genómica e inmunitaria.

En este sentido, la microinmunoterapia resulta siempre eficaz cuando se toma de forma regular y durante unos dos años, asociada al tratamiento de la microbiota y a un cambio bien dirigido del comportamiento alimentario.

Últimos descubrimientos y factores asociados a los trastornos inflamatorios intestinales y, en particular, a la enfermedad de Crohn

Para resumir los últimos descubrimientos de 2016, la primera observación importante a hacer en el ámbito de la alimentación es que se debe luchar contra la fermentación. Actualmente, hay un consumo excesivo de FODMAP (acrónimo inglés de *Fermentable Oil, Di, Monosaccharides And Polyols*), glúcidos de cadena corta y polioles fermentables, que se encuentran en la fruta, la miel, algunos edulcorantes, algunos productos lácteos, el trigo, las cebollas, las manzanas, los melocotones, las leguminosas y la col^{1,2}. La información de hipersensibilidad del sistema inmunitario a estos productos se encuentra, a la vez, en el grupo sanguíneo y en la determinación del grupo HLA, que son las primeras antenas de presentación de nuestro sistema inmunitario en el lumen intestinal, para detectar los alimentos “amigos” y/o “no amigos”.

Otro factor importante es el consumo de fructosa, que se multiplica por 4 en los niños de 10 años, y del que hasta el 35% se toma fuera de casa. La doble ración de tentempiés, pizzas y bebidas azucaradas se traduce en un 50% de ración energética suplementaria.

Asimismo, la hipersensibilidad al gluten, que estaría implicada en la patogenia de la hipersensibilidad visceral, en particular a nivel del sistema nervioso intestinal^{1,2}, se convierte en otro factor importante en la etiología de los trastornos inflamatorios intestinales.

Por otra parte, la acción de la microbiota es también indiscutible. La enfermedad de Crohn, en particular, se asocia a una flora intestinal alterada, que desencadena un síndrome inflamatorio tan intenso que se vuelve autófago. Además, existen variantes genéticas que impiden la acción antiinflamatoria de las bacterias “buenas” como la *Bacteroides fragilis*^{3,5,6,8}. En condiciones normales, esta acción antiinflamatoria de la bacteria se ejerce mediante la liberación de moléculas inmunomoduladoras, polisacáridos A capsulares o PSA, transportados en las vesículas de las membranas externas del intestino, que inducen la fabricación de interleucina 10 (IL-10) antiinflamatoria por parte de los linfocitos T reguladores, evitando así la colitis³. En este sentido, los investigadores han demostrado^{8,9} que un déficit en el gen ATG16L1 o en el NOD2 altera la acción antiinflamatoria de los linfocitos T y conlleva la aparición de células dendríticas también deficientes, que impide que los linfocitos T reguladores eliminen la inflamación de la mucosa.

Por tanto, el campo de la genética está haciendo grandes avances para poder cambiar incluso las técnicas terapéuticas y permite definir entidades clínicas intermedias que no son la enfermedad de Crohn ni la rectocolitis hemorrágica en sí. Por ejemplo, el gen NOD2 [8,9] definiría estadios inflamatorios específicos del paciente joven y típicamente en el íleon, así como un estadio de la enfermedad llamada colitis celíaca. Igualmente, el gen CARD9 abre perspectivas terapéuticas porque induce la fabricación de IL-22 que favorece la cicatrización, la protección de la mucosa intestinal y el reconocimiento de los microorganismos. Asimismo, la presencia de triptófano en los alimentos permite fabricar indol, que a su vez estimula la secreción de IL-22.

Además, teniendo en cuenta los efectos del tabaco, mejor conocidos hoy en día, el tabaco está totalmente contraindicado actualmente en caso de enfermedad de Crohn.

Por último, la remisión endoscópica es un criterio actual de vigilancia de la enfermedad de Crohn. Se utilizan endoscopios conectados, a la vez, al microscopio electrónico y al ordenador o incluso a un teléfono inteligente para evaluar el grado de inflamación y degradación de la mucosa o, por el contrario, de remisión.

Caso clínico

A continuación se describe un caso clínico que considero interesante compartir.

Principios de marzo de 2012

Recibo en mi consulta a una paciente de 60 años que viene a verme por una enfermedad de Crohn diagnosticada en marzo de 2011. Presenta 2 episodios al año y el último, que se remonta a 6 meses atrás, fue de 5 días de duración. Los síntomas descritos son moderados: dolor abdominal, diarrea, cansancio y pérdida de peso.

La paciente es no fumadora y carece de antecedentes particulares y de cualquier otra patología asociada, salvo numerosas alergias. Su estado general es bueno, pero refiere un enorme cansancio y, como consecuencia de ello, una alteración moderada de su calidad de vida.

→ Tratamiento

En un primer momento, le receto la fórmula de microinmunoterapia específica para estadios de inmunodeficiencia y de apoyo inmunitario en infecciones recurrentes, a razón de 10 cápsulas/mes durante 1 mes, y un análisis biológico que incluye: perfil proteico, tipaje linfocitario, determinación del grupo HLA y serologías. En mi opinión, esta fórmula permite que su sistema inmunitario perturbado recupere energía, en espera de los primeros resultados biológicos más precisos. Esta fórmula contiene IL-6 a la 6 CH.

→ Análisis biológicos

A continuación, se recogen los resultados del análisis biológico realizado el 13/03/2012:

Determinación del grupo HLA:

- Grupo A: A2; A11
- Grupo B: B27; B62 (B15, B4, B6)
- Grupo C: Cw4
- Grupo DR: DR4; DR12 (DR5, DR52, DR53)
- Grupo DQ: DQ7; DQ8 (DQ3)

El sistema HLA es un conjunto de genes, situados en el brazo corto del cromosoma 6, que se expresan en forma de antígenos en la superficie de la mayoría de las células del organismo y que permiten que cada individuo reconozca sus propias células o, en otros términos, permiten diferenciar los componentes “propios” de los “no pro-

→ Tratamiento

Vuelvo a visitar a la paciente con los resultados de sus análisis en abril de 2013, y, vista la explosión de las IgG anti CMV, le receto la fórmula de microinmunoterapia CMV, a razón de 1 cápsula/día durante 6 meses.

Entre abril y septiembre de 2013, a la paciente se le realizan exploraciones de la tiroides: en junio, una punción de exploración que evidencia un riesgo de malignidad del 20% al 30% en un nódulo; finalmente, en septiembre se descarta cualquier signo de malignidad y concluye los 6 meses de tratamiento con ayuda de la fórmula CMV.

Principios de 2014

El estado general de la paciente sigue siendo bueno y ya no presenta síntomas digestivos ni de tiroiditis. Por prudencia le aconsejo continuar el tratamiento con la fórmula CMV, a razón de 10 días al mes. Se traslada a vivir junto al mar y lleva una vida mucho más tranquila.

Enero de 2015

La paciente sigue estando bien, ha tomado la fórmula CMV durante 10 días al mes durante un año y continúa con su régimen alimentario. Su estado general es bueno, no ha tenido ningún nuevo brote ni manifestaciones clínicas de la enfermedad de Crohn.

Puedo decir que la fórmula XFS que ha tomado durante 4 meses, asociada a un régimen alimentario adecuado, ha permitido solucionar los signos clínicos de la enfermedad de Crohn. Posteriormente, en 2013, la fórmula CMV ha frenado la fuerte agresividad del virus CMV en las zonas cervicales y, sin duda, en su patología tiroidea.

Conclusión

Cada vez más, me encuentro con este tipo de casos clínicos. Cuanto más mayor es la persona, más riesgo corre de “despertar su genoma” y de desencadenar pluripatologías.

Es evidente que nuestro sistema inmunitario es el desencadenante principal de las patologías en un contexto global en el que el estrés, la alimentación mal adaptada a las características de nuestro organismo y la enfermedad inflamatoria del intestino se unen para desencadenar en última instancia una o varias patologías.

Creo firmemente en esta medicina de las 4P (es decir, predictiva, preventiva, personalizada y participativa) que poco a poco se va aplicando en todas partes y que permite que el paciente participe en su propio cambio y en la que la microinmunoterapia ocupa un lugar privilegiado. Esta medicina preventiva se podrá aplicar de forma precoz en la vida de una persona, lo que le dará a ella y a su familia una idea exacta de la vida, en lo que respeta a las características biológicas de su organismo.

Bibliografía

1. *Intestin irritable, Crohn : FODMAPS une hypothèse qui fermente. Quotidien du médecin n° 9531 de 3 nov. 2016, p8.*
2. Gibson P.R, Shepherd S.J. *Personal View : food for thought-western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FODMAP hypothesis. Alimentary Pharmacology and Therapeutics (2005). 21 :1399-1409*
3. *Médecine et santé publique : dans la maladie de Crohn, des variants à risque empêchent l'action protectrice de « bonnes » bactéries. Quotidien du médecin n° 9496 de 17 may. 2016, p 8.*
4. *Médecine et santé publique : Facteurs génétiques dans la Maladie de Crohn. Des gènes de pronostic identifiés indépendants des gènes de susceptibilité. Quotidien du médecin n° 9546 de 12 ene. 2017, p 8.*
5. Eckburg P.B, Relman D.A. *The role of Microbes in Crohn's disease. Clinical Infectious Diseases (2007) 44(2) :256-262*
6. Baker P.I, Love D.R, Fergusson L.R. *Role of gut microbiota in Crohn's disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol (2009) 3(5):535-546.*
7. Masachs M, Casellas F., Malagelada J.R. *Enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes celíacos. Rev. Esp. Enfermedades digestivas (2007) 99(8).*
8. *Une année riche pour les MICI : nouvelle nosographie, progrès de la prise en charge. Quotidien du médecin n° 9544 de 19 dic. 2016, p 22.*
9. Inohara, N. Ogura, Y et al. *Host Recognition of Bacterial Muramyl Dipeptide Medated through NOD2. Implications in Crohn's disease. The journal of Biological chemistry. (2003) 278 :5509-5512.*
10. Tu W, Rao S. *Mechanisms Underlying T Cell Immunosenescence: Aging and Cytomegalovirus Infection. Front Microbiol. 27 dic. 2016;7:2111*

Actividades de la Asociación

Congresos

Jueves 30, viernes 31 y sábado 1 de abril - Madrid

II Congreso Internacional de la Sociedad Española de Nutrición y Medicina Ortomolecular

Hotel Meliá Avenida América

Ponencia de la Dra. Carmen Verdú titulada: “Links comunes entre las enfermedades periodontales y las autoinmunes. Estrategias de manejo”.

En esta comunicación, se presentará el papel de la microinmunoterapia en el tratamiento de las enfermedades periodontales y de las enfermedades autoinmunes.

Más información en: <http://www.senmo.org/>

Viernes 2 y sábado 3 de junio de 2017 - Valencia

XXXVI Congreso de la AEMN

Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Valencia

Más información sobre el congreso en: <http://www.medicosnaturistas.es/>

Jueves 5, viernes 06 y sábado 7 de octubre - Madrid

XVI Congreso Internacional de la Sociedad Española de Medicina Antienvjecimiento y Longevidad (SEMAL)

Hotel NH Ventas

Durante este congreso habrá una ponencia relacionada con la microinmunoterapia.

Más información sobre el congreso en: <http://www.semial.org/>

Cursos presenciales (dirigidos a Médicos y Farmacéuticos)

Sábado 29 abril 2017 - Barcelona

Virología y microinmunoterapia

Horario: de 9:00 a 14:00 horas

En este curso, la Dra. Josepa Rigau realizará un repaso a la respuesta inmunológica a las infecciones vírica, centrándose en la importancia de los virus latentes en las enfermedades crónicas y autoinmunes, y el papel de la microinmunoterapia como soporte inmunológico. Finalmente se explicarán casos clínicos y ejemplos prácticos.

Lugar de celebración:

Universidad Pompeu Fabra

(C/ Balmes, 132-134)

Fecha límite de inscripción: 19 de abril

Para inscribirse en los cursos, puede hacerlo directamente contactando con AEMI en el 93 100 41 14 o a través del correo electrónico info@aemi.es.

Cursos presenciales (dirigidos a Médicos y Farmacéuticos)

Sábado 6 de mayo 2017 - Madrid

Introducción a la Micro-Inmunoterapia (Módulo I)

Horario: de 9:00 a 14:00 horas

En este curso, la Dra. Josepa Rigau realizará un repaso de las bases del Sistema Inmunitario y explicará las herramientas de la microinmunoterapia y su aplicación en la práctica cotidiana, fórmulas de interés y casos clínicos.

El Sistema Inmune como herramienta de diagnóstico (Módulo II)

Horario: de 16:00 a 20:00 horas

En este curso la Dra. Josepa Rigau profundizará en los tipajes linfocitarios, serologías, per les proteicos, herramientas de análisis que nos permiten saber el estado del Sistema Inmunitario en ciertas patologías y así poder determinar el mejor tratamiento para el paciente. Se completará la formación con ejemplos prácticos.

Lugar de celebración:

Colegio Oficial de Médicos de Madrid
C/ Santa Isabel, 51 28012 Madrid

Fecha límite de inscripción el 21 de abril

Sábado 17 de junio 2017 - Valencia

Virología y microinmunoterapia

Horario: de 9:00 a 14:00 horas

En este curso, la Dra. Josepa Rigau realizará un repaso a la respuesta inmunológica a las infecciones vírica, centrándose en la importancia de los virus latentes en las enfermedades crónicas y autoinmunes, y el papel de la microinmunoterapia como soporte inmunológico. Finalmente se explicarán casos clínicos y ejemplos prácticos.

Lugar de celebración:

Colegio Oficial de Médicos de Valencia
Avda de la Plata, 34 46013 Valencia

Fecha límite de inscripción el 2 de junio

Para inscribirse en los cursos, puede hacerlo directamente contactando con AEMI en el 93 100 41 14 o a través del correo electrónico info@aemi.es.

Formación online: ¡Para formarse cuándo y dónde quiera!

Acceda a nuestro campus de formación online (aemi.elearning3idi.org), donde podrá formarse en microinmunoterapia y sus aplicaciones.

El acceso a los cursos es gratuito y sin restricciones de contenido para los socios de AEMI. (Para los interesados que no sean socios la inscripción es temporal y el acceso limitado a los cursos más generales). Más información en AEMI (Tel: 93 100 41 14) o a través de la dirección de correo electrónico elearning@aemi.es.



iNuevo Contact!

Edición:

Asociación Española de Micro-Inmunoterapia

Coordinación:

Laura García

Impresión:

Gráficas Gelabert

Asociación Española de Micro-Inmunoterapia

Av. Portal de l'Àngel, 36

08002 Barcelona

Tel: 93 100 41 14

Email: info@aemi.es

www.aemi.es

