



Revista médica de
microimmunoterapia

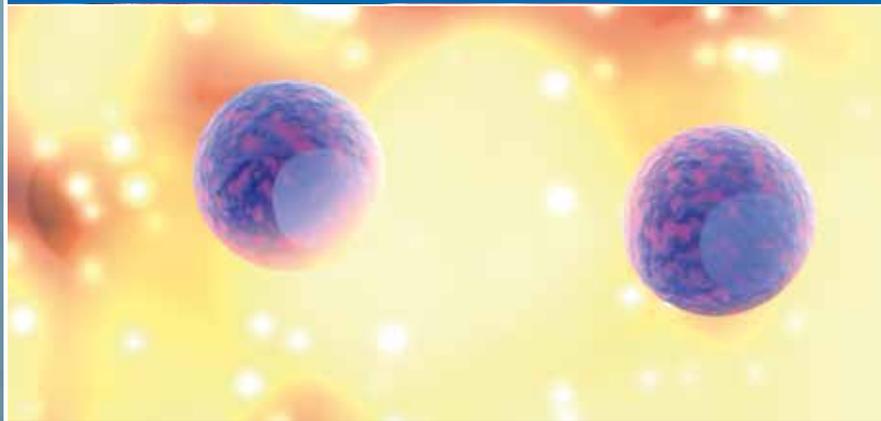
Octubre 2019 Vol. nº31



Abordaje terapéutico de la artrosis con
microimmunoterapia y ozonoterapia



Estados inflamatorios crónicos y microimmunoterapia



El medicamento de microimmunoterapia 2LARTH ejerce un efecto
antiinflamatorio *in vitro* y reduce la secreción de TNF- α e IL-1 β

Temática de esta edición

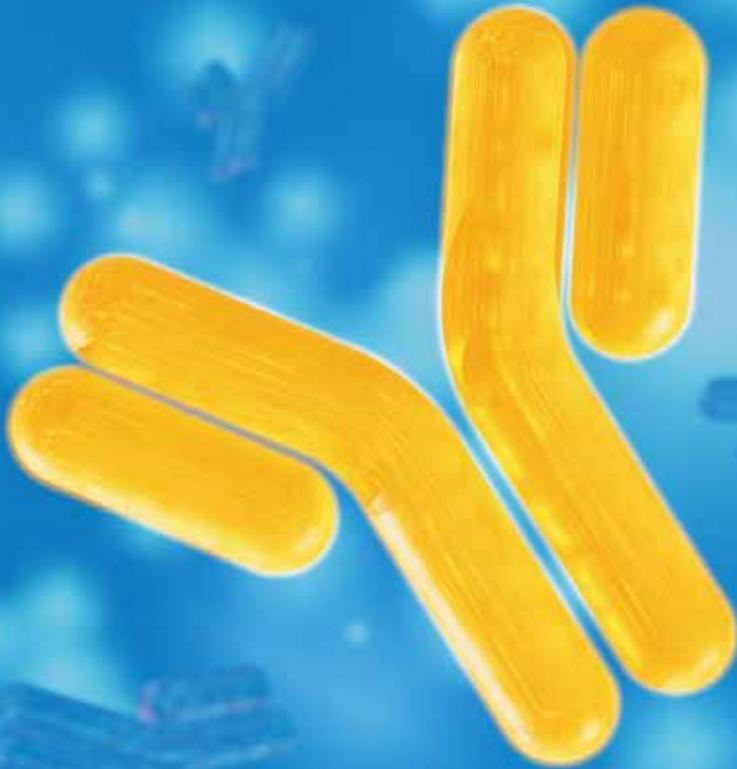
La microimmunoterapia en los procesos inflamatorios

AEMI
Asociación Española de
Microimmunoterapia

www.aemi.es

AEMI

Asociación Española de
Microinmunoterapia



FORMACIÓN, INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN MICROINMUNOTERAPIA

 @AEMI_es  @microinmunoterapia

www.aemi.es

Edición:

Asociación Española de Microinmunoterapia

Av. Portal de l'Àngel, 36 • 08002 Barcelona • Tel: 93 100 41 14 • Email: info@aemi.es

Coordinación:

Sofía Frau

Impresión:

MANIPULAE

ISSN edición impresa: 2604-269X

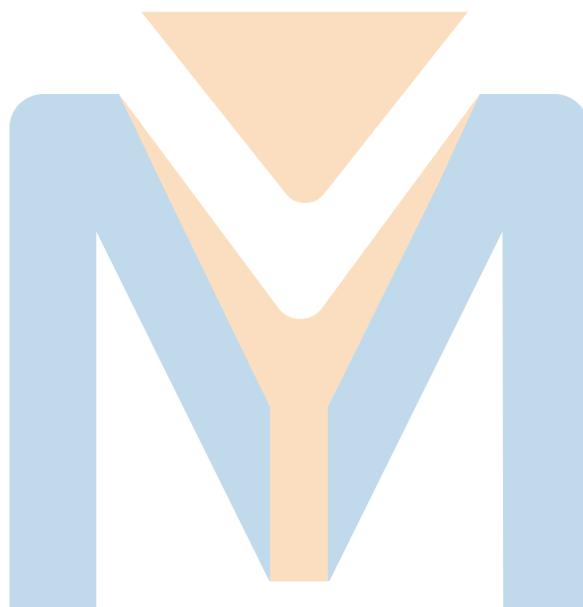
ISSN edición electrónica: 2604-2703

Índice de contenidos

- p.4** Editorial
- p.5** Estados inflamatorios crónicos y microimmunoterapia
Bernard Lambert (Francia)
- p.9** Abordaje terapéutico de la artrosis con microimmunoterapia y ozonoterapia
Dr. Antonio Corralero Romaguera (España)
María del Valle Navajas Lopera (España)
- p.13** El medicamento de microimmunoterapia 2LARTH ejerce un efecto antiinflamatorio *in vitro*
y reduce la secreción de TNF- α e IL-1 β
Floris I, Appel K, Rose T, Lejeune B
- p.18** De la mano de la investigación

Actividades de la Asociación

- p.19** Formación online / HelpMi
- p.20** ¡Hágase socio de AEMI!
- p.21-23** Calendario de cursos y congresos



Editorial

Apreciados compañeros de la microimmunoterapia,

Una vez finalizadas las vacaciones de verano en AEMI volvemos a ponernos manos a la obra en todo lo relacionado con la investigación, la formación y la divulgación científica que promovemos mediante esta revista.

Como sabrán, las investigaciones actuales dan cada vez más protagonismo a la inflamación silenciosa, como factor desencadenante y perpetuante de multitud de enfermedades crónicas. Así, es importante tener en cuenta que la inmunidad se encuentra constantemente ligada a muchas de las enfermedades que presentan nuestros pacientes. Por ello, resulta crucial incorporar en la práctica clínica diaria herramientas que permitan evaluar la inmunidad del paciente y ayudar a su sistema inmune a hacer frente a estos procesos, como es el caso de la microimmunoterapia.

Así, en este número de +Mi ponemos el acento en el rol de la microimmunoterapia en los procesos inflamatorios, mediante tres artículos que les recomiendo lean atentamente. En el primero de ellos, el Dr. Lambert realiza una exposición de diferentes estados inflamatorios crónicos, sus causas y cómo la microimmunoterapia puede ayudar a controlar la inflamación. Por otro lado, el Dr. Corralero y la Enf. Navajas, nos presentan su último trabajo clínico basado en el seguimiento de 118 pacientes con artrosis tratados mediante microimmunoterapia y ozonoterapia. Los resultados que se exponen abren, sin duda, una vía de abordaje de esta patología, mejorando la calidad de vida de estos pacientes y ayudándoles a reducir la toma de ciertos fármacos como los analgésicos o los AINEs. Por último, en esta edición les ofrecemos un extracto traducido al español del estudio sobre los efectos antiinflamatorios in vitro de la fórmula de microimmunoterapia ARTH.

Como ya es habitual en los últimos números de +Mi, les animo a que le echen un vistazo a la sección “De la mano de la investigación”, donde esta vez encontrarán información sobre diferentes hallazgos y noticias que pueden ser de su interés, como por ejemplo nuevas observaciones sobre el efecto de las *low doses* y algunas novedades relacionadas con el inmunometabolismo.

Por otro lado y aprovechando la ocasión, me complace anunciarles en primicia el 2º Congreso Internacional de Microimmunoterapia que se celebrará del 03 al 05 de junio de 2021 en Palma de Mallorca. La primera edición en 2017 ya fue un éxito, reuniendo a más de 400 profesionales sanitarios y científicos de diferentes partes del mundo. En esta nueva edición, el tema central previsto es el inmunometabolismo o la relación entre inmunidad y metabolismo en la salud y la enfermedad. Se prevé que se den cita los mayores expertos, tanto clínicos como científicos, en dicha temática. Un encuentro para el que sin duda les aliento a que se reserven las fechas en sus agendas.

Reciban un cordial saludo,

Saray Marín

Responsable de comunicación de AEMI



Estados inflamatorios crónicos y microimmunoterapia

Bernard Lambert (Francia)



Introducción

Tras 100.000 años de evolución, el *Homo sapiens* ha aprendido a defenderse de las agresiones externas para sobrevivir gracias a la inflamación y a su sistema inmunitario. En nuestra época, la inflamación amistosa, protectora y limitada se ha convertido con demasiada frecuencia en una inflamación enemiga, destructiva y generalizada (Figura 1).

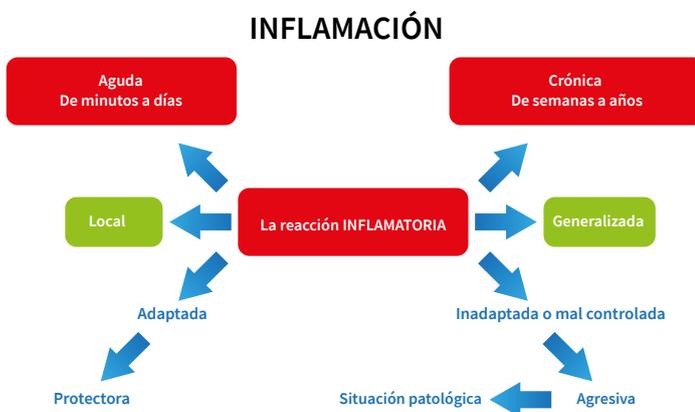


Figura 1: Desarrollo de la reacción inflamatoria.

¿Cómo hemos llegado hasta aquí? Debido a la falta de adaptación a nuestras condiciones ambientales cada vez más dañinas (contaminación, pesticidas, diversos biocidas, disminución de la calidad de los alimentos) y a nuestra incapacidad para regular eficazmente nuestro sistema inmunitario (polivacunas, múltiples terapias antibióticas, medicamentos inmunosupresores, etc.).

Revisemos juntos los mecanismos de activación de la inflamación.

La reacción inflamatoria

1. Fase de alteración vascular:

Comienza con síntomas locales: enrojecimiento, dolor, tumor y calor, correspondiente a la vasodilatación y al aumento del flujo sanguíneo local, así como al aumento de la permeabilidad vascular y exudación plasmática que conduce a la infiltración celular. También se relaciona con síntomas generales como fiebre, astenia y/o anorexia y pérdida de peso si persiste en el tiempo.

2. Fase de amplificación por efectores celulares:

Se caracteriza por la activación de células inflamatorias que liberan aminas bioactivas (histamina, serotonina, y otras) así como leucotrienos (vía de la LOX), prostaglandinas (vía de la COX) y PAF (Factor activador de plaquetas), que tienen un efecto vasoactivo y quimiotáctico.

Además, las citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1- β e IL-6) contribuyen al reclutamiento de otras células inflamatorias y a la activación de la cascada de quinasas (NkappaB). La producción resultante de radicales libres (OH- y NO-) tiene un efecto bactericida positivo pero dañino sobre las membranas celulares y los ácidos nucleicos.

3. Fase de resolución por glucocorticoides:

Limitará la reacción inflamatoria a lo largo del tiempo mediante la biorretroalimentación: síntesis de antiproteasa, citoquinas antiinflamatorias (TGF- β , IL-10), antimedidores lipídicos, antirradicales libres (GSH), etc. y favorecerá la remodelación y reparación tisular a través de macrófagos y fibroblastos, factores de crecimiento, neovascularización y el equilibrio entre degradación y síntesis de proteínas de la matriz (Figura 2).

Las citoquinas controlan la respuesta inflamatoria

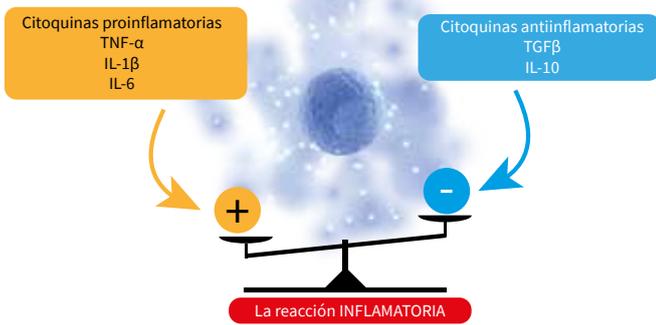


Figura 2: Función de los mediadores inmunitarios en la reacción inflamatoria.

Cuando estas tres fases se suceden de forma fisiológica y limitada, el sistema vuelve a la homeostasis. Desafortunadamente, esto no siempre es así y muchos factores afectarán tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa, favoreciendo la persistencia de la inflamación, de forma crónica y de localizaciones múltiples.

Factores ligados a la inflamación crónica

Síndrome del intestino permeable:

La alteración de la barrera intestinal es una afección muy frecuente. A pesar de su capacidad de reparación, esta barrera está constantemente expuesta a numerosos aditivos alimen-

tarios (gluten de trigo mutado a 21 pares de cromosomas, productos lácteos industriales con antibióticos y hormonas sintéticas, disruptores endocrinos y que se aplican en la agricultura hidropónica de frutas y verduras, etc.). Sin embargo, el estrés sigue siendo la principal causa de disfunción digestiva y disbiosis.

La entrada por efracción de alimentos incompletamente digeridos a través de la barrera intestinal, así como la entrada de patógenos, toxinas o antígenos, alertará el sistema de protección, nuestra inmunidad innata, movilizándolo y activando el NF-kB, lo que facilitará la producción de citoquinas proinflamatorias (Figura 3).

Desequilibrio de ácidos grasos:

La proporción de omega-6/omega-3 condicionará la intensidad de la reacción inflamatoria (Figura 4). Los hábitos alimentarios tradicionales nos dan una proporción de 5 (como sigue siendo el caso en Japón), pero los llamados países desarrollados están alrededor de 20, y EE.UU. cerca de 50.

Por lo tanto, en patologías crónicas, es aconsejable realizar una evaluación sérica de los ácidos grasos de los eritrocitos para analizar estas proporciones. En cuanto al régimen alimentario, es recomendable reducir los ácidos grasos saturados proinflamatorios de las carnes, huevos y productos lácteos, y aumentar los aceites con omega-3 (colza, nueces, sésamo, lino, camelina) y EPA/DHA de los pescados, consumiéndolos al menos 3 veces por semana.

Detoxificación hepática insuficiente:

Nuestro cuerpo es bastante eficiente a la hora de realizar la fase 1 de la detoxificación gracias al Citocromo P450, pero debido a la ingesta insuficiente de frutas y verduras característica de la alimentación actual, el cuerpo no cuenta con los nutrientes suficientes para realizar la fase 2. Además, los reactivos intermedios muy tóxicos harán más daño a nuestras células si la metilación es insuficiente (transformación de compuestos tóxicos liposolubles en compuestos hidrosolubles para que puedan ser eliminados por el riñón).

El análisis de la homocisteína presente en el organismo es, entre otras cosas, un buen indicador de nuestra capacidad de detoxificación hepática.

Resistencia a la insulina:

Las dietas con un alto índice glucémico, comunes entre las nuevas generaciones, pueden llevar al desarrollo de la hiperinsulinemia. La insulina activa el NF-kB, lo que desencadena la activación del TNF-α y la IL-6 proinflamatoria. El NF-kB mediará la resistencia a la insulina y será un factor en el desarrollo

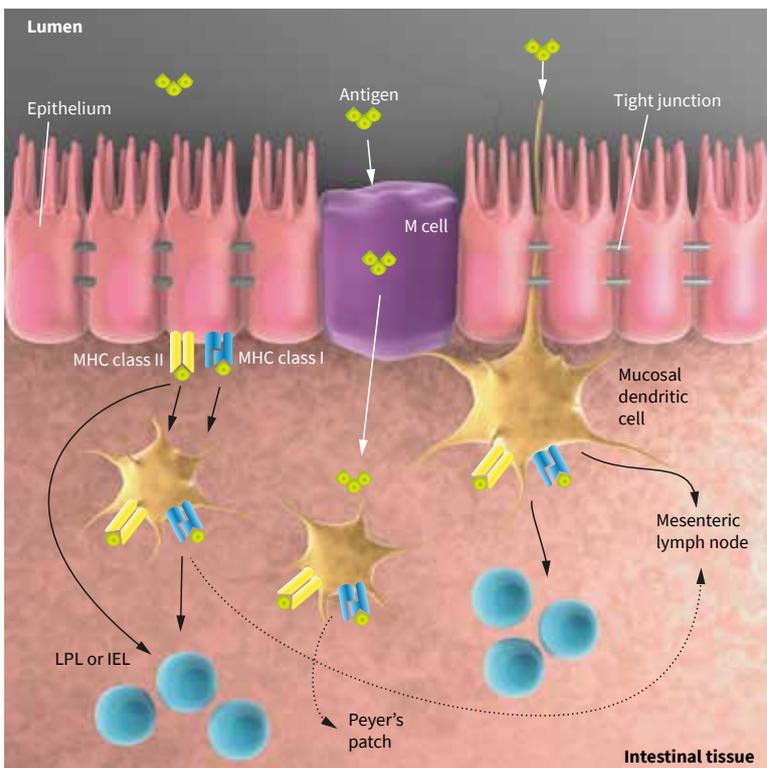


Figura 3: Detección de antígenos procedentes de la dieta a nivel de la mucosa intestinal.

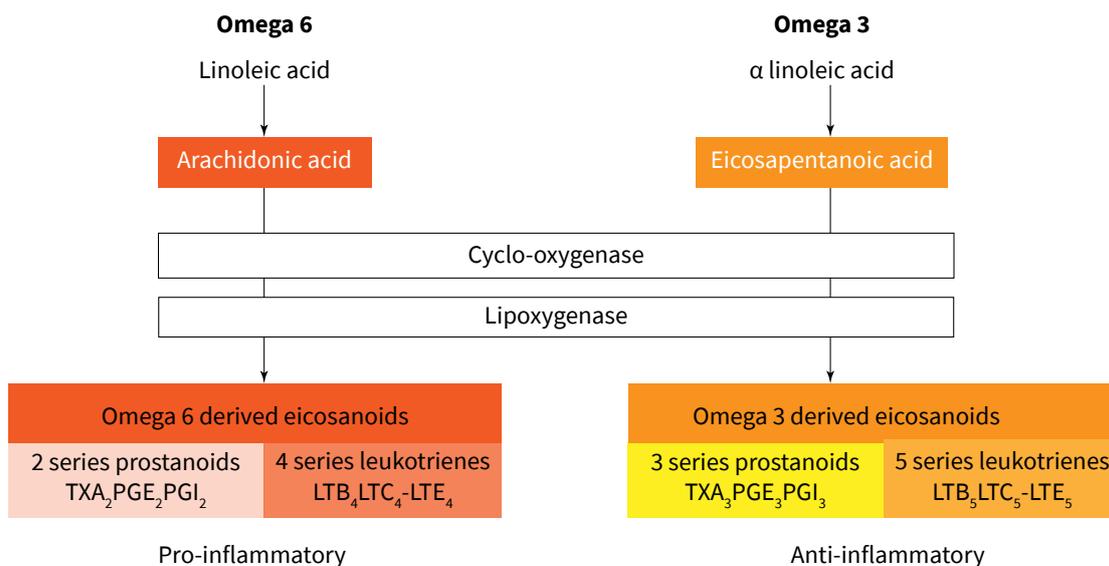


Figura 4: La intensidad de la reacción inflamatoria es controlada por las prostaglandinas y los leucotrienes.

de la obesidad y de la diabetes tipo 2. Hoy en día, el estrés glucado es un reto muy importante para la salud pública.

Estrés oxidativo:

La inflamación produce radicales libres, pero nuestros antioxidantes naturales (SOD y GSH) suelen ser suficientes para contrarrestarlos. Sin embargo, los metales pesados (aluminio y mercurio presente en las vacunas múltiples; plata y mercurio de las amalgamas dentales) se fijan a las bombas de protones de nuestras mitocondrias y alteran seriamente su funcionamiento. Estos multiplicarán los radicales libres e impedirán que nuestros antioxidantes actúen. Es recomendable aumentar antioxidantes de las frutas y verduras, y en particular el ácido alfa lipoico de las crucíferas.

Deficiencia de vitamina D:

La insuficiente exposición al sol debido al estilo de vida moderno y sedentario, y el poco consumo de pescado, interfieren con su correcta síntesis. La vitamina D funciona como moderador de los linfocitos TH17 (implicados en la autoinmunidad) y TH2 (implicados en las respuestas a alérgenos).

Las personas que padecen de intestino permeable tienen niveles muy bajos de vitamina D, ya que ésta se consume en exceso como consecuencia de la inflamación intestinal constante. El nivel de vitamina D debe mantenerse por encima de 50 ng/ml para que pueda actuar como inmunorregulador.

Análisis biológicos

¿Qué herramientas biológicas podemos emplear hoy en día para valorar la inflamación?

El estado proteico:

La electroforesis rara vez es significativa para inflamaciones de bajo grado. El estudio del perfil proteico es por tanto más conveniente. La PCR ultrasensible se utiliza como marcador de la fase aguda de la respuesta inmunitaria. Incluso niveles bajos de esta proteína (PCR a 3 mg/l), combinada a un resultado de orosomucoide y haptoglobina positiva, puede sugerir una inflamación crónica.

Por otro lado, el análisis de las IgM, IgG e IgA puede orientar el diagnóstico.

Tipaje linfocitario:

Nos permitirá medir la adaptabilidad de nuestro sistema inmunitario. Se utilizarán cinco criterios: T4, T8, T8c/T8s, T4v/T4n, RsIL-2 (Figura 5).

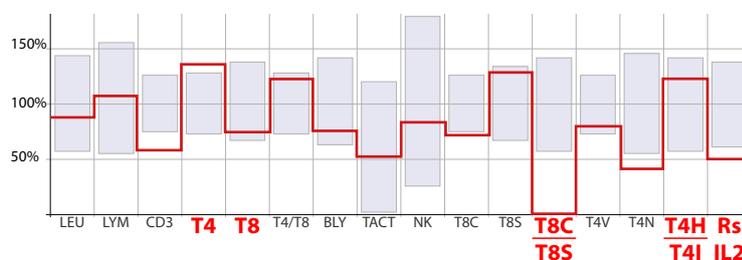


Figura 5: Ejemplo de tipaje linfocitario. En rojo, los 5 criterios que permitirán evaluar la adaptabilidad o no adaptabilidad del sistema inmunitario.

Si uno solo (o varios) de los criterios está por debajo del rango percentil, la respuesta inmune es no adaptada por defecto. Será necesario reforzar el sistema inmunitario durante un período de 9 a 12 meses.

Si uno solo (o varios) de los criterios está por encima del rango percentil, y ninguno por debajo, la respuesta inmune es no adaptada por exceso. Será necesario controlar el sistema inmunitario durante 3 meses y luego reforzarlo durante un período de 9 a 12 meses.

Serologías:

Si en el tipaje linfocitario se pueden observar niveles altos de T8act., T8c/T8s y RsIL-2, sería conveniente analizar la presencia de ciertas infecciones intracelulares. En estos casos, es probable que se trate de una reactivación de una infección antigua, y es recomendable realizar un análisis para detectar: Herpes simple 1 y 2, virus de la varicela-zóster, *Clamidia*, virus de Epstein-Barr (EBV) y citomegalovirus (CMV). A veces también es necesario realizar pruebas de hepatitis B y C, parvovirus B19, infecciones por virus Coxsackie, toxoplasmosis, o bien por *Bartonella* o *Borrelia*, mediante una prueba de Western Blot.

Tipaje HLA:

Dependiendo de nuestros genes de predisposición, la reactivación de un virus que tenga los mismos antígenos que las moléculas MHC puede desencadenar la autoinmunidad por biomimetismo. A continuación, se presentan algunas asociaciones entre alelos HLA, algunos patógenos y ciertas enfermedades.

- HLA DR2/DR3 y VEB: Lupus
- HLA DR3 y *Clamidia*: Gougerot-Sjögren
- HLA DR4 y VEB, CMV: Artritis reumatoide (AR)
- HLA B27 y VEB, *Clamidia*, *Yersinia*, *Borrelia*, *Campylobacteriosis*: Espondiloartritis Anquilosante (AS)
- HLA DR2/DR4 y VEB, *Bartonella*, *Borrelia*: Lyme
- HLA DQ6/DR15 y Hepatitis B: Esclerosis Múltiple (EM)
- HLA DQ2/DQ8 y Coxsackie A/ B, Echovirus, Rubéola: diabetes tipo 1

Controlar la inflamación mediante microinmunoterapia

La microinmunoterapia emplea bajas dosis de mediadores inmunitarios para regular las acciones de las células implicadas en la respuesta inmune.

En el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas, una de las fórmulas de microinmunoterapia que pueden utilizarse es:

La Fórmula ARTH:

Debido a su estructura y composición, la fórmula ARTH busca ejercer una acción sobre algunos de los mediadores proinflamatorios y las células inmunitarias implicadas en las diferentes fases de la inflamación (Reig, L. 2014). Concretamente, se orienta a:

- **IL-1-β y TNF-α:** regular a la baja citoquinas responsables de la estimulación de la inflamación, del aumento de la permeabilidad vascular y de la degradación de la matriz extracelular.
- **IL-2:** regular a la baja la IL-2, como responsable de la migración e infiltración de células mononucleares proinflamatorias en el tejido y del dolor.
- **SNA HLA-1:** frenar la progresión del proceso inflamatorio, al regular a la baja la sobreexpresión de moléculas HLA-1; que suele darse en enfermedades inflamatorias crónicas como la osteoartritis.
- **SNA HLA-2:** evitar la pérdida de función, al regular a la baja la sobreexpresión de moléculas HLA-2; que suele darse en enfermedades inflamatorias crónicas como la osteoartritis.
- **SNA ARTH:** reducir la sobreexpresión de mediadores proinflamatorios.

La fórmula ARTH se puede utilizar de 1 a 3 cápsulas al día.

En conclusión

Ante cualquier patología inflamatoria crónica, es importante tener en cuenta que existen alteraciones de la inmunidad innata y que debemos buscar los factores causales ya mencionados: permeabilidad intestinal, equilibrio Omega-6/omega-3, detoxificación hepática insuficiente, estrés oxidativo y glicado, insuficiencia de vitamina D, y corregirlos.

Las alteraciones de la inmunidad adquirida se pondrán de relieve mediante el tipaje linfocitario (pueden revelar una hipereactividad o hiporreactividad) y las serologías podrán orientar la presencia de patógenos, que evidencien, junto al tipaje HLA, un proceso de mimetismo molecular.

El tratamiento con microinmunoterapia tendrá como objetivo equilibrar las funciones de nuestro sistema inmunitario para asegurar una homeostasis estable a largo plazo.

Bibliografía

- Reig, L. *Immunité, inflammation et micro-immunothérapie*. Document de l'Institut 3IDI. 2014.
- Reig, L. *Chronic inflammation and micro-immunotherapy*. Document de l'Institut 3IDI. 2017

Abordaje terapéutico de la artrosis con microinmunoterapia y ozonoterapia

Dr. Antonio Corralero Romaguera (España)
María del Valle Navajas Lopera (España)



Introducción

La artrosis es la patología articular más prevalente a nivel mundial y afecta al 9,6% de los hombres y al 18% de las mujeres mayores de 60 años¹. Se trata de una enfermedad reumática, de evolución crónica, caracterizada por la pérdida progresiva del cartílago articular, la alteración del hueso subcondral, la formación de osteofitos e inflamación sinovial. Se localiza principalmente en la columna vertebral, las manos, las rodillas y la cadera, y los pacientes afectados generalmente presentan dolor, rigidez e incapacidad funcional².

Etiopatogenia de la artrosis

Aunque la causa exacta de la artrosis es desconocida, una serie de factores de riesgo han sido asociados a su desarrollo y evolución: la edad, la genética, los traumatismos articulares, el sobrepeso de la articulación y la obesidad, entre otros³.

Estos factores etiológicos generan alteraciones en el correcto funcionamiento de los condrocitos –las células responsables del metabolismo de la matriz extracelular (MEC) y por, tanto, del mantenimiento de la integridad del cartílago articular–, generando un desequilibrio entre el programa catabólico (degradación de la MEC) y anabólico (síntesis de la MEC) del condrocito. En los pacientes con artrosis prevalece el primero^{2,4}.

Como resultado, aumenta la síntesis de mediadores proinflamatorios, como la interleuquina 1 (IL-1) o el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Estas citoquinas inhiben la síntesis de la MEC y fomentan la producción de factores catabólicos adicionales como el óxido nítrico, las prostaglandinas o las metaloproteasas, tanto por parte de otros condrocitos como

por el tejido sinovial activado, alterando aún más el metabolismo de los condrocitos^{2,4}. De esta manera, se establece un círculo vicioso que lleva a una degradación progresiva del cartílago y al desarrollo de la enfermedad. De hecho, aunque de forma tradicional la artrosis no se ha descrito como una enfermedad inflamatoria, hoy en día hay cada vez más pruebas sobre la implicación de la inflamación articular y de la sinovitis en el daño ocasionado al cartílago, no solamente en las fases avanzadas de la artrosis sino también en sus estadios iniciales⁵.

Otro de los mecanismos implicado en la etiopatogenia de esta enfermedad articular a destacar, y que surge, entre otros, como consecuencia de la edad, pero también de trastornos como la hiperglucemia, es la producción aumentada de los AGE (por sus siglas en inglés, *Advanced Glycation End-products*)^{6,7}. Se trata de productos finales de la glicación, una reacción no enzimática entre ciertos grupos de azúcares y los grupos amino en proteínas, lípidos o ácidos nucleicos (también denominada “reacción de Maillard”). Estos productos alteran la estructura y función de moléculas que componen la matriz extracelular o el cartílago, entre otros, contribuyendo así a la fisiopatología de la artrosis^{6,7}.

Asimismo, hay estudios que relacionan la artrosis con el estado cardiovascular y con otras enfermedades sistémicas. El espesamiento de las paredes de los vasos sanguíneos, como ocurre en la hipertensión arterial, la diabetes o el ateroma, dificulta el aporte de nutrientes al hueso, promoviendo la muerte de las células óseas y la irritación del cartílago⁸⁻¹⁰.

Abordaje terapéutico

Medidas no farmacológicas y aplicadas de forma individualizada como llevar una dieta saludable, reducir el peso corporal

y realizar ejercicio físico representan la base del tratamiento en caso de artrosis.

Por otra parte, existen varios fármacos dirigidos a reducir el proceso inflamatorio, aliviar el dolor y/o a frenar la evolución de la enfermedad preservando el cartílago. En este sentido se utilizan principalmente analgésicos como paracetamol o AINEs, y en algunos casos se llegan a prescribir opiáceos. Otro de los enfoques terapéuticos utilizados en pacientes con artrosis son los medicamentos condroprotectores como el condroitín sulfato, el sulfato de glucosamina y el ácido hialurónico (intraarticular)².

En el marco de un tratamiento integrativo, estas medidas terapéuticas se pueden acompañar de ciertos complementos alimentarios para influir positivamente en el curso de la enfermedad y mejorar la calidad de vida del paciente. Así, por ejemplo, resulta de gran interés asegurar unos niveles adecuados de vitamina D, ya que su déficit puede acelerar el avance de la artrosis, en especial de las rodillas. Por otro lado, se ha visto que ciertos ácidos grasos omega-3 como el ácido eicosapentanoico (EPA) o docosahexanoico (DHA) pueden favorecer la movilidad articular y frenar la degradación del cartílago^{11,12}. Asimismo, ciertas plantas como el harpagofito¹³, o especias como la curcumina¹⁴⁻¹⁶, pueden ser de interés para el alivio del dolor o por sus propiedades antiinflamatorias y protectoras de las articulaciones. Por último, la condroitina, un componente esencial del cartílago, puede ayudar a hidratar el cartílago y mejorar la flexibilidad^{17,18}.

Además, existen a disposición de los médicos otros enfoques terapéuticos, como la ozonoterapia y la microimmunoterapia, que han mostrado buenos resultados como tratamiento de fondo en el manejo de pacientes con artrosis. A continuación, se describen de forma breve las características principales de estas terapias, y se presenta un seguimiento realizado en nuestra consulta con pacientes diagnosticados con esta enfermedad y tratados según un protocolo que incluía la aplicación conjunta de estos dos enfoques.

Ozonoterapia

El ozono es un compuesto químico formado por tres átomos de oxígeno (O₃), una forma más reactiva que el oxígeno atmosférico (O₂) y que, por sus características, suele utilizarse como agente oxidante o desinfectante. El ozono médico tiene propiedades bactericidas, fungicidas y viricidas, pero también favorece la circulación y estimula el sistema inmunológico, particularmente cuando se administra a bajas concentraciones. Por tanto, pequeñas cantidades de ozono aplicadas en forma de “auto hemoterapia mayor” (tratamiento externo con ozono de sangre del paciente y posterior re-infusión en

sistema cerrado) pueden ser útiles en diferentes enfermedades, entre ellas la artrosis.

Esta terapia persigue varios objetivos¹⁹:

- Estimular la producción de enzimas antioxidantes, que bloquean metabólicamente a los mediadores del dolor.
- Disminuir la acción de las citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF- α) al favorecer la liberación de antagonistas (IL-4).
- Inhibir la acción de las prostaglandinas, bradicininas y de otras moléculas implicadas en el dolor.
- Mejorar la oxigenación, la microcirculación y la elasticidad de los tejidos dañados contribuyendo a la eliminación de toxinas.

Microimmunoterapia

La microimmunoterapia es un tipo de inmunoterapia enfocada a restablecer u optimizar la comunicación entre las células del sistema inmunológico, alterada en gran parte de las enfermedades. Para ello, utiliza sustancias inmunomoduladoras como citoquinas en bajas dosis (*low doses*), respetando el funcionamiento natural del organismo.

Por sus características, la fórmula ARTH se utiliza como apoyo inmunitario en enfermedades inflamatorias como la artrosis²⁰. Su objetivo es frenar los procesos inflamatorios persistentes, atenuar el dolor y favorecer el restablecimiento de la función del tejido.

En este sentido, la fórmula ARTH busca regular a la baja la acción de distintos mediadores de la inflamación, como²¹:

- **Interleuquina 1:** Citoquina codificada en el cromosoma 2 y producida principalmente por monocitos, macrófagos y células endoteliales, aunque también por otros tipos celulares. Mediador esencial de la inflamación. Promueve la liberación de otras citoquinas proinflamatorias como el TNF α o la IL-6, así como reactantes de fase aguda.
- **Interleuquina 2:** Citoquina codificada en el cromosoma 4 y producida principalmente por linfocitos T. Interviene en la migración de células mononucleares y favorece la multiplicación, principalmente de linfocitos T y células NK.
- **Factor de necrosis tumoral alfa:** Citoquina codificada en el cromosoma 6 y producida principalmente por macrófagos activados, aunque también por otros tipos celulares. Favorece, junto con la IL-1, la inflamación, el aumento de la permeabilidad vascular y la degradación de la matriz extracelular.

Asimismo, la fórmula ARTH integra en su composición ácidos nucleicos específicos (SNA®), pequeños oligonucleótidos de síntesis destinados a contrarrestar la sobreexpresión de mediadores inflamatorios y de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad²¹.

Seguimiento de pacientes con artrosis: Sinergia entre la microinmunoterapia y la ozonoterapia

Este seguimiento parte de la experiencia clínica y pretende iniciar un camino objetivable para el tratamiento y mejora de calidad de vida en pacientes con artrosis, mediante la aplicación sinérgica entre la ozonoterapia y la microinmunoterapia. En base a las propiedades terapéuticas de ambos enfoques, hemos diseñado un protocolo de actuación terapéutica para pacientes con diagnóstico de esta enfermedad articular.

Materiales y métodos

Un total de 118 pacientes (n=118), con edades comprendidas entre los 32 y los 87 años y con predominio femenino (n=71), se sometieron al tratamiento propuesto. No se incluyeron en el seguimiento pacientes con actividad autoinmune o con enfermedades graves y/o incapacitantes.

La sintomatología que presentaban los pacientes era dolor (general, articular, etc.) junto con impotencia funcional. La valoración del dolor se realizó mediante escalas unidimensionales, fundamentalmente la escala numérica introducida por Downie en 1978 (0=ausencia de dolor, 10=dolor de máxima intensidad)²², complementada con la “Escala Visual Analógica” (VAS, del inglés *Visual Analogue Scale*), ideada por Scott Huskinson en 1976 y en la que se marca una X en el lugar correspondiente al dolor a lo largo de una línea visual entre 0 y 10. Todos los pacientes superaban la calificación de 7 en las escalas del dolor.

En la valoración de la impotencia se observó una movilidad articular entre 1 y 5, siendo el 5 la anquilosis completa y 1 la movilidad total.

El protocolo inicial de 3 meses de duración consistió en la administración de auto hemoterapia (AHT) semanal con concentraciones de ozono de entre 20 y 30 µg/ml, junto a la toma de la fórmula de microinmunoterapia ARTH, a base de 3 cápsulas/día, en ayunas antes de las comidas.

Al finalizar la etapa de protocolo inicial, se continuaron los tratamientos de AHT cada quince días durante tres meses, aplicando las recomendaciones de la Declaración de Madrid para la aplicación del ozono médico (2ª edición, 2015)²³, y la

toma de la fórmula ARTH, a base de 1 cápsula/día.

Dada la amplia experiencia clínica existente y las referencias bibliográficas de la ozonoterapia y de la microinmunoterapia, así como la falta de efectos secundarios graves tras una correcta aplicación, en el presente estudio solo valoramos la situación clínica del paciente, en función del estado que comunicaba el propio enfermo y su dependencia de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y mórficos.

Resultados preliminares a los 6 meses

Del total de 118 pacientes, 70 (n=70, 59,32%) de ellos refirieron una gran mejoría en sus síntomas con un descenso apreciable en la toma de fármacos tipo AINEs, opioides o esteroides. Sus valores en las escalas del dolor anteriormente mencionadas se situaron por debajo de 3. Otros 30 pacientes (n=30, 25,43 %) notaron una mejoría apreciable con valores en la escala del dolor entre 3 y 5, pero necesitaron infiltraciones articulares locales con ozono (15µg) y colágeno MD (13 en hombros, 14 en rodillas, 3 en caderas), porque continuaban con disminución de la movilidad articular, con valoraciones de 3 o más en la escala antes mencionada. Tras las infiltraciones, la mejoría fue muy apreciable en todos los casos, con un descenso significativo en la ingesta de analgésicos, un índice de movilidad articular entre 1 y 2, y un VAS por debajo de 3. Un total de 18 pacientes (n=18, 15,25%) abandonaron la terapia por distintas razones de índole mayoritariamente personal.

Conclusión

La artrosis es una enfermedad crónica en la que intervienen diferentes factores, que interactúan entre ellos, induciendo cambios a nivel molecular y dando lugar a alteraciones en la estructura del cartílago, el hueso subcondral y la membrana sinovial. Desde el punto de vista terapéutico resulta de gran importancia reducir el proceso inflamatorio y aliviar el dolor del paciente. En este sentido, la toma de fármacos como los analgésicos o los AINEs, entre otros, han mostrado su eficacia. No obstante, su toma prolongada también se asocia a importantes efectos secundarios. El seguimiento presentado en este artículo, aunque presente ciertas limitaciones metodológicas (tamaño limitado de la muestra, falta de placebo, falta de aleatorización y de doble ciego), muestra cómo la aplicación conjunta de la microinmunoterapia y la ozonoterapia en pacientes afectados por artrosis puede ayudar a disminuir la ingesta de los fármacos anteriormente mencionados y mejorar su calidad de vida.

Sobre los autores

Dr. Antonio Corralero Romaguera. Médico Anestesiólogo y Terapia del dolor. Experto Universitario en Ozonoterapia. Experto en Microinmunoterapia. Miembro de AEMI.

María del Valle Navajas Lopera. Enfermera. Experto Universitario en enfermería dermoestética. Experto Universitario en Cirugía menor ambulatoria. Experto en vías de administración de ozonoterapia para enfermería. Miembro de AEMI.

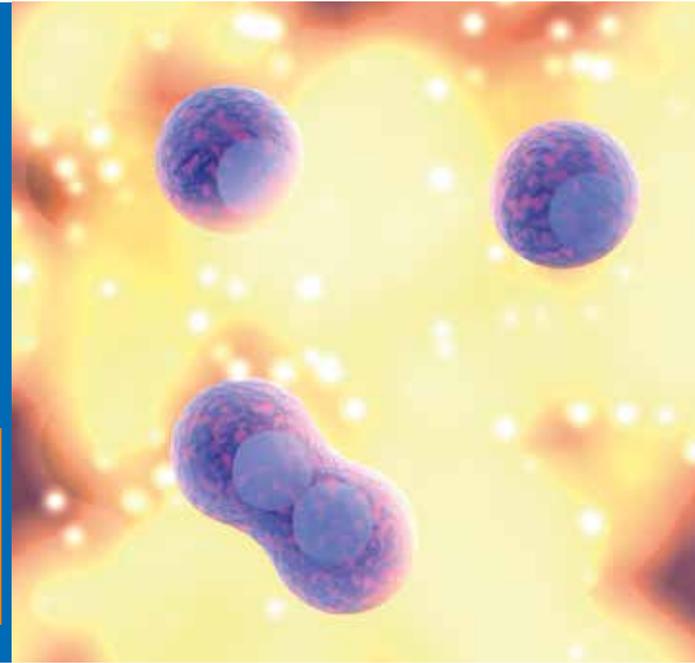
Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

1. Woolf, A.D., Pfleger, B. Burden of major musculoskeletal conditions. Bull World Health Organ. 81, 646–656 (2003).
2. Toquero de la Torre, F., Rodríguez Sendín, J.J., Giménez Basallote, S., Pulido Morillo, F.J. & Trigueros Carrero, J.A. Guía de Buena Práctica Clínica en Artrosis. Atención Primaria de Calidad. (2001).
3. Wainstein, G.E. Patogénesis de la artrosis. Revista Médica Clínica Las Condes 25, 723-727 (2014).
4. López-Armada, M., Carames, B., Cillero-Pastor, B. & Blanco García, F. Fisiopatología de la artrosis: ¿cuál es la actualidad? Rev. Española Reumatol. 31, 379–393 (2004).
5. Sokolove, J., & Lepus, C.M. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. Therapeutic advances in musculoskeletal disease. 5, 77–94 (2013).
6. DeGrot, J. et al. Accumulation of advanced glycation endproducts as a molecular mechanism for aging as a risk factor in osteoarthritis. Arthritis Rheum. 50, 1207-1215 (2004).
7. Saudek, D.M., & Kay, J. (2003). Advanced glycation endproducts and osteoarthritis. Current rheumatology reports, 5, 33-40 (2003).
8. Conaghan, P.G., Vanharanta, H. & Dieppe, P.A. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? Ann. Rheum. Dis. 64, 1539–1541 (2005).
9. Ghosh, P. & Cheras, P.A. Vascular mechanisms in osteoarthritis. Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 15, 693–709 (2001).
10. Findlay, D.M. Vascular pathology and osteoarthritis. Rheumatology 46, 1763–1768 (2007).
11. Adam, O. Dietary fatty acids and immune reactions in synovial tissue. Eur. J. Med. Res. 8, 381–387 (2003).
12. Hankenson, K.D., Watkins, B.A., Schoenlein, I.A., Allen, K.G.D. & Turek, J.J. Omega-3 Fatty Acids Enhance Ligament Fibroblast Collagen Formation in Association with Changes in Interleukin-6 Production. Experimental Biology and Medicine, 223, 88-95 (2000).
13. Wegener, T. & Lüpke, N.-P. Treatment of patients with arthrosis of hip or knee with an aqueous extract of Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens* DC.). Phyther. Res. 17, 1165–1172 (2003).
14. Panahi, Y. et al. Curcuminoid Treatment for Knee Osteoarthritis: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. Phyther. Res. 28, 1625–1631 (2014).
15. Belcaro, G. et al. Efficacy and safety of Meriva®, a curcumin-phosphatidylcholine complex, during extended administration in osteoarthritis patients. Altern. Med. Rev. 15, 337–344 (2010).
16. Jurenka, J. S. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. Altern. Med. Rev. 14, 141–153 (2009).
17. Hochberg, M.C. et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. Ann. Rheum. Dis. 75, 37–44 (2016).
18. Singh, J.A., Noorbaloochi, S., MacDonald, R. & Maxwell, L.J. Chondroitin for osteoarthritis. Cochrane database Syst. Rev. 1, CD005614 (2015).
19. Hospital El Pilar, Clínica del Dolor. Ozonoterapia. Disponible en línea a través de: [<http://www.clinicadolorpilar.com/es/ozonoterapia-barcelona.php>].
20. Floris, I., Appel, K., Rose, T. & Lejeune, B. 2LARTH, a micro-immunotherapy medicine, exerts anti-inflammatory effects *in vitro* and reduces TNF- α and IL-1 β secretion. J. Inflammation Res. 11, 397–405 (2018).
21. Reig, L. Inmunidad, Inflamación y microinmunoterapia. AEMI (2014).
22. Downie WW et al. Studies with pain rating scales. Ann Rheum Dis 37, 378-381 (1978).
23. International Scientific Committee of Ozone Therapy. Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia. Hacia un enfoque unificado para la práctica de la Ozonoterapia. 2ª edición (2015).

El medicamento de microimmunoterapia 2LARTH ejerce un efecto antiinflamatorio *in vitro* y reduce la secreción de TNF- α e IL-1 β

Extracto traducido y adaptado al español de la publicación original: Floris I, Appel K, Rose T, Lejeune B. 2LARTH[®], a micro-immunotherapy medicine, exerts anti-inflammatory effects *in vitro* and reduces TNF- α and IL-1 β secretion. *J Inflamm Res.* 2018 Oct 29;11:397-405.



Introducción

En el contexto de las enfermedades reumáticas (ER), incluida la artritis, la microimmunoterapia (MI)^{1,2} - una terapia de inmunorregulación que utiliza mensajeros inmunitarios en bajas dosis (*low & ultra-low doses* - LD & ULD) - tiene como objetivo reducir la inflamación crónica. Para ello, actúa principalmente sobre dos citoquinas proinflamatorias: el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleuquina 1 alfa (IL-1 β), que se sabe están implicadas en el dolor, la rigidez, hinchazón y la movilidad reducida, que son los principales síntomas de las ER³⁻⁵. Una vez activadas, ambas proteínas ejercen un efecto proinflamatorio potente a nivel local, induciendo vasodilatación y reclutando los monocitos y neutrófilos a los sitios donde se ha producido el daño tisular. Estas citoquinas también son esenciales para la inducción de la expresión de enzimas de la matriz y actúan como mediadores del daño tisular, afectando al cartílago y alterando la homeostasis ósea. Además, ambas citoquinas desencadenan la producción de “mediadores clásicos del dolor”, como las prostaglandinas, activando o sensibilizando a las neuronas nociceptivas, mediante la inducción de la ciclooxigenasa-2^{4,5}. Fármacos como el paracetamol y los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos ya desempeñan un papel clave en el control de los síntomas⁶. Sin embargo, manejar el dolor crónico sigue siendo un desafío a nivel médico⁷. Además, el uso a largo plazo de medicamentos antiinflamatorios está relacionado con varios efectos secundarios^{8,9}. La asociación de dos o más analgésicos debe evaluarse cuidadosamente porque, aunque pueden tener efectos sinérgicos y aumentar la eficacia terapéutica, su combinación también puede implicar otros efectos secundarios más importantes.

En la MI, los principios activos están diluidos para evitar la toxicidad y los efectos secundarios. Así pues, los medicamentos utilizados en la MI pueden usarse solos o en combinación con otros tratamientos para proporcionar beneficios clínicos y efectos sinérgicos¹⁰.

El 2LARTH[®] es un medicamento de MI desarrollado para atenuar la sintomatología de las ER, entre ellas la artritis. La fórmula está pensada para contrarrestar la sobreexpresión de TNF- α e IL-1 β , una vez que se activa la cascada inflamatoria y se establece el estado inflamatorio crónico.

Para comprobar la eficacia del medicamento de MI, los autores eligieron el método científico reconocido y un modelo *in vitro* de inflamación (monocitos humanos activados por LPS), ampliamente utilizado para evaluar la eficacia de compuestos y medicamentos antiinflamatorios. Este estudio ha buscado, asimismo, sentar las bases para entender mejor el modo de acción de las ULD y de los medicamentos de MI.

Materiales y métodos

Los monocitos recién aislados y enriquecidos de 6 donantes sanos se trataron con o sin LPS (10 ng/ml), LPS + glóbulos de placebo o LPS + glóbulos de 2LARTH[®] (activos) durante 24 horas. La cápsula activa contiene glóbulos de lactosa-sacarosa impregnados con ULD de 3 citoquinas recombinantes humanas proinflamatorias (IL-1 β , TNF- α , e IL-2), y ULD de SNA[®] dirigidos a regiones genómicas y de transcripción de moléculas del antígeno leucocitario humano (HLA) de clase I y II e IL-2 humana. La composición de la cápsula activa ana-

lizada es la siguiente: IL-1 β a 17 CH, TNF- α a 17 CH, IL-2 a 10 CH, SNA-HLA-I a 10 CH, SNA-HLA-II a 10 CH, y SNA-ARTH a 10 CH. La cápsula de placebo, utilizada como control, contiene glóbulos de lactosa-sacarosa impregnados solamente con la solución etanólica, sin ningún principio activo. El tratamiento con el placebo o con 2LARTH[®] se testó con 5 concentraciones diferentes de glóbulos de lactosa-sacarosa (de 1,37 a 22 mM). Los niveles secretados de IL-1 β , TNF- α e IL-6 se evaluaron mediante ELISA.

Resultados y discusión

Con el fin de garantizar que tanto el placebo como los glóbulos activos no ejercen un efecto citotóxico a las concentraciones analizadas, se expusieron los monocitos humanos enriquecidos de un donante a glóbulos de placebo o activos a 2,75; 5,5; 11 y 22 mM o a medio celular (control). Se usó NaF (250 μ g/ml) para inducir la muerte celular en las células de control positivo. Los resultados muestran que ni los glóbulos activos ni los de placebo, en todas las concentraciones de lactosa-sacarosa analizadas, afectaron a la viabilidad celular.

Debido a que la lactosa y la sacarosa no se hidrolizan en las células de mamífero, los autores decidieron mantenerse en un “intervalo seguro”, por debajo de las concentraciones utilizadas para inducir autofagia y estrés osmótico¹⁵⁻¹⁷.

El medicamento de MI analizado *in vitro* está dirigido a reducir la respuesta inflamatoria y, más específicamente, a regular a la baja los niveles alterados de IL-1 β y TNF- α .

Para estudiar el efecto del medicamento sobre la secreción de citoquinas proinflamatorias, se utilizó un modelo humano *in vitro* de inflamación: monocitos enriquecidos, aislados de 6 donantes sanos, estimulados con el antígeno bacteriano LPS durante 24 horas para inducir un estado inflamatorio^{13,14}. El LPS provoca un aumento inicial en la secreción de IL-1 β , lo que, a su vez, induce una mayor producción y secreción de IL-1 β , un sistema de amplificación conocido como “auto-inducción”¹⁸. Además, la IL-1 β induce la expresión y secreción de TNF- α e IL-6¹⁹. Por otro lado, a través del receptor TNFR1, el LPS también induce la secreción de TNF- α , lo que favorece la creación de un ciclo autocrino positivo que sostiene la regulación positiva de las citoquinas proinflamatorias²⁰. De hecho, se pudo observar la inducción de IL-1 β y un notable aumento en la secreción de TNF- α e IL-6 en monocitos estimulados con LPS en comparación con las células no estimuladas.

Una vez verificado el modelo inflamatorio *in vitro*, se analizó la eficacia de la cápsula activa en comparación con el placebo,

disolviendo los glóbulos de lactosa-sacarosa en medio celular a 5 concentraciones (de 1,37 a 22 mM). La Figura 1 muestra que los glóbulos activos han disminuido de forma significativa el nivel de secreción de IL-1 β en comparación con el placebo a estas concentraciones: 22 mM (P<0,0001), 11 mM (P=0,0086), 5,5 mM (P=0,0254), y en comparación con el grupo control que no fue tratado con LPS a estas concentraciones: 22 mM, 11 mM (P=0,0008) y 5,5 mM (P=0,002). El efecto de los glóbulos activos sobre la reducción en la liberación de TNF- α es significativo en comparación con el placebo a estas concentraciones: 22 mM (P=0,0018), 11 mM (P=0,0005), 5,5 mM (P=0,0136), y en comparación con el grupo control que no fue tratado con LPS a estas concentraciones: 22 mM (P=0,0021), 11 mM (P=0,0017), 5,5 mM (P=0,0052) y 2,75 mM (P=0,0196) (Figura 2). La secreción de IL-6 disminuyó en comparación con el placebo a estas concentraciones: 22 mM (P=0,0177) y 11 mM (P=0,0031) (Figura 3).

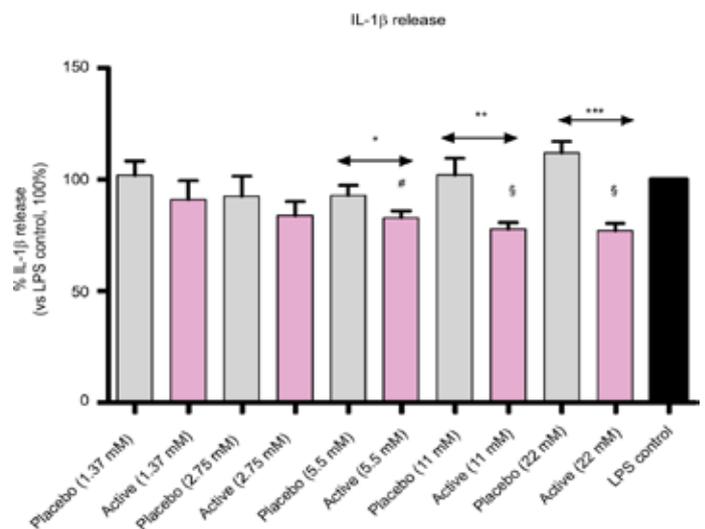


Figura 1. Los glóbulos activos diluidos disminuyen la secreción de IL-1 β en comparación con los controles.

Notas: El cultivo de monocitos humanos enriquecidos de 6 donantes, expuestos a 10 ng/ml de LPS durante 24 horas, se trató con glóbulos de placebo o con glóbulos activos (concentraciones de 1,37 a 22 mM de lactosa-sacarosa). La liberación de IL-1 β se evaluó mediante ELISA. Los datos se expresaron como media \pm DE en porcentaje para 6 donantes, n = 6 (frente a control LPS, 100%). Las células tratadas con glóbulos de lactosa-sacarosa de 1 cápsula de 2LARTH[®] (columnas magenta) han secretado niveles más bajos de IL-1 β en comparación con el control con placebo (columnas en gris). La diferencia es significativa a 3 concentraciones (22 mM P<0,0001; 11 mM P<0,01; y 5,5 mM P<0,05). Las células también han secretado niveles más

bajos de IL-1 β en comparación con el control LPS (columna negra). La diferencia es significativa a 3 concentraciones (22 y 11 mM $P < 0,001$; y 5,5 mM, $P < 0,01$).

Valores de $P < 0,01$ frente al control de LPS; §Valores de $P < 0,001$ frente al control de LPS; * Valores de $P < 0,05$ frente al LPS placebo; ** Valores de $P < 0,01$ frente al LPS placebo; *** Valores de $P < 0,0001$ frente al LPS placebo.

Abreviatura: LPS: lipopolisacárido.

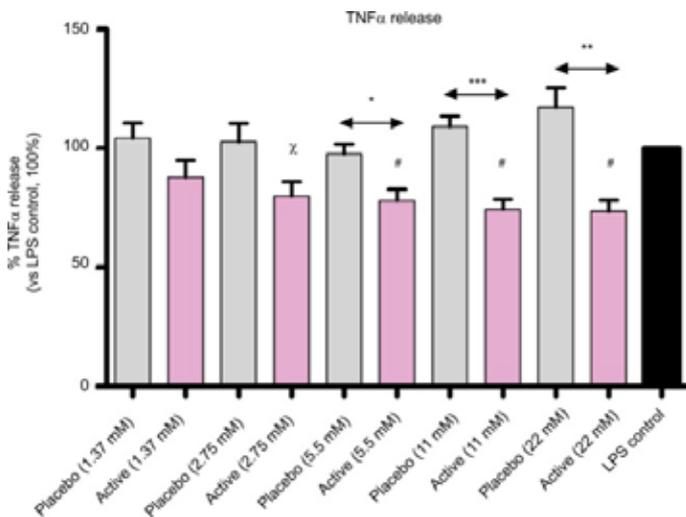


Figura 2. Los glóbulos activos diluidos disminuyen la secreción de TNF- α en comparación con los controles.

Notas: El cultivo de monocitos humanos enriquecidos de 6 donantes, expuestos a 10 ng/ml de LPS durante 24 horas, se trató con glóbulos de placebo o con glóbulos activos (concentraciones de 1,37 a 22 mM de lactosa-sacarosa). La liberación de TNF- α se evaluó mediante ELISA. Los datos se expresaron como media \pm DE en porcentaje para 6 donantes, $n = 6$ (frente a control LPS, 100%). Las células tratadas con glóbulos de lactosa-sacarosa de 1 cápsula de 2LARTH[®] (columnas magenta) han secretado niveles más bajos de TNF- α en comparación con el control con placebo (columnas en gris). La diferencia es significativa a 3 concentraciones (22 mM $P < 0,01$; 11 mM $P < 0,001$; y 5.5 mM $P < 0,05$). Las células también han secretado niveles más bajos de TNF- α en comparación con el control LPS (columna negra). La diferencia es significativa a 4 concentraciones (22, 11, y 5.5 mM, $P < 0,01$; y 2.75 mM $P < 0,05$).

χ Valores de $P < 0,05$ frente al control de LPS; # Valores de $P < 0,01$ frente al control de LPS; * Valores de $P < 0,05$ frente al LPS placebo; ** Valores de $P < 0,01$ frente al LPS placebo; *** Valores de $P < 0,001$ frente al LPS placebo.

Abreviaturas: LPS: lipopolisacáridos; TNF: factor de necrosis tumoral.

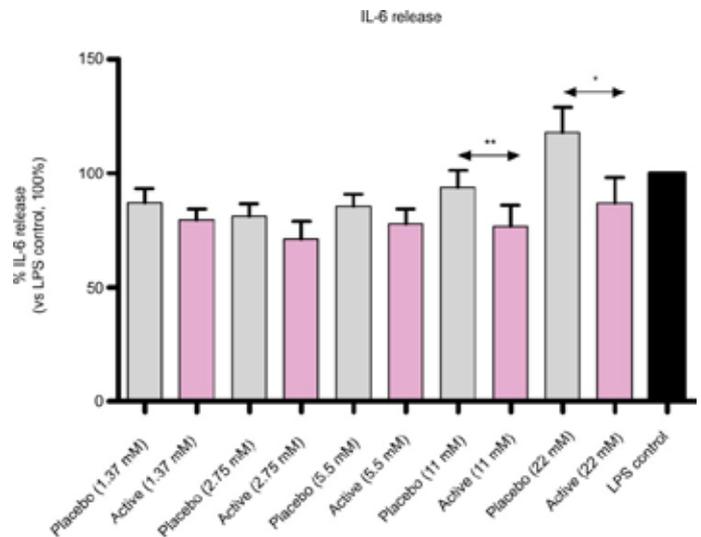


Figura 3. Los glóbulos activos diluidos disminuyen la secreción de IL-6 en comparación con placebo.

Notas: El cultivo de monocitos humanos enriquecidos de 6 donantes, expuestos a 10 ng/ml de LPS durante 24 horas, se trató con glóbulos de placebo o con glóbulos activos (concentraciones de 1,37 a 22 mM de lactosa-sacarosa). La liberación de IL-6 se evaluó mediante ELISA. Los datos se expresaron como media \pm DE en porcentaje para 6 donantes, $n = 6$ (frente a control LPS, 100%). Las células tratadas con glóbulos de lactosa-sacarosa de 1 cápsula de 2LARTH[®] (columnas magenta) han secretado niveles más bajos de IL-6 en comparación con el control con placebo (columnas en gris). La diferencia es significativa a 2 concentraciones (22 mM $P < 0,05$ y 11 mM $P < 0,01$). No se observaron diferencias significativas en la secreción de IL-6 en las células tratadas con los glóbulos activos y el control de LPS (columna negra).

* Valores de $P < 0,05$ frente al LPS placebo; ** Valores de $P < 0,01$ frente al LPS placebo.

Abreviatura: LPS: lipopolisacárido.

Mediante la aplicación de ULD de las citoquinas proinflamatorias IL-1 β y TNF- α se ha reducido la secreción de ambas citoquinas en monocitos humanos activados por LPS, un modelo inflamatorio *in vitro*. Estos resultados podrían llamar la atención. Además, la fórmula contiene IL-2 en ULD, una citoquina fuertemente implicada en la activación de monocitos humanos, induciendo una mayor secreción de IL-1 β , TNF- α e IL-6²¹⁻²³. Sin embargo, se ha podido observar que su uso en ULD, junto con ULD de IL-1 β y TNF- α , está asoci-

do con un efecto opuesto: Los monocitos humanos tratados con LPS reaccionaron secretando niveles más bajos de citoquinas proinflamatorias.

El modo de acción de las ULD es desconocido. La hipótesis es que el efecto antiinflamatorio del medicamento analizado de MI se atribuye a la utilización de IL-1 β , TNF- α e IL-2 en ULD, y que está mediado por respuestas horméticas que pueden conducir a un estado de “adaptación” que tiende hacia la homeostasis (Figura 4).

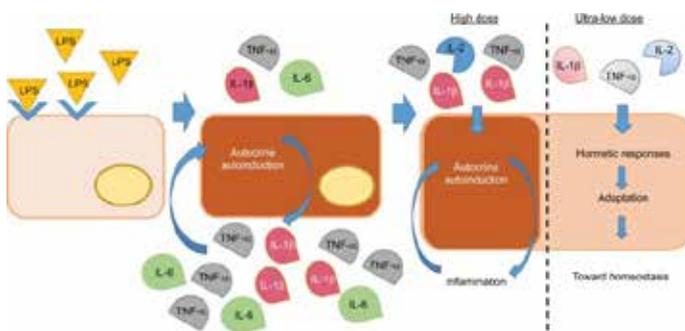


Figura 4. Hormesis: mecanismo propuesto de los medicamentos de MI en ULD.

Notas: Los monocitos humanos expuestos a la endotoxina bacteriana LPS responden mediante la expresión de citoquinas proinflamatorias que, a su vez, inducen una mayor producción y secreción de este tipo de citoquinas, mediante un sistema de amplificación llamado “autoinducción”. El esquema muestra la hipótesis sobre el mecanismo de acción del producto analizado y los medicamentos en ULD: las citoquinas proinflamatorias en ULD emplean respuestas horméticas e inducen un “estado de adaptación” capaz de conducir a las células o al organismo hacia la homeostasis.

Abreviaturas: LPS: lipopolisacárido; MI: microimmunoterapia; TNF: factor de necrosis tumoral; ULD: ultra-low doses.

El concepto de “hormesis” describe un fenómeno observado por primera vez por el farmacólogo y toxicólogo Schulz, durante sus múltiples pruebas químicas en levaduras² y posteriormente estudiado por Calabrese. Consiste en una curva de dosis-respuesta celular bifásica inducida por una sustancia o una molécula, y puede representarse gráficamente como una curva de dosis-respuesta en forma de U invertida o en forma de J^{24,25}.

La hormesis puede tener un amplio abanico de implicaciones biológicas y se ha aplicado a respuestas relacionadas con el sistema inmunitario. Por tanto, podría ser utilizada para mejorar las estrategias terapéuticas y los resultados clínicos^{25,26}.

A nivel molecular, la hormesis podría explicarse con la existencia de receptores con diferente afinidad de ligando por la misma sustancia.

Más recientemente, la hormesis se ha asociado con el concepto de “murburn”, que consiste en una “reacción fuera del sitio activo”, inducida por una especie reactiva difusible, y producida, estabilizada o regulada por una enzima²⁷. Los autores son conscientes de que muchas preguntas aún no tienen respuesta, y se necesitan más estudios y un enfoque sistemático para confirmar esta hipótesis. Aquí, se describen los datos preliminares para establecer las bases sobre el modo de acción de los medicamentos de MI en ULD.

Conclusión

El presente trabajo describe el efecto beneficioso del medicamento analizado de microimmunoterapia en un modelo de inflamación *in vitro*: monocitos humanos primarios enriquecidos (n = 6) que respondieron a la estimulación por LPS mediante la liberación de IL-1 β y, a su vez, la liberación de otras citoquinas proinflamatorias involucradas en el sistema de amplificación inflamatoria, como TNF- α e IL-6. Los glóbulos activos han revertido esta tendencia, causando una reducción de aproximadamente el 10%-30% de la secreción de IL-1 β y TNF- α , y “perturbando” el ciclo inflamatorio positivo que se establece y mantiene en el marco de la inflamación crónica.

En futuros experimentos *in vitro* se podría investigar si una exposición más prolongada al 2LARTH[®] puede potenciar ese efecto antiinflamatorio o no. Se necesitan nuevos estudios para investigar más a fondo el modo de acción de las citoquinas proinflamatorias en ULD y para saber qué vías están implicadas. Asimismo, se pueden planificar futuros ensayos clínicos para demostrar su eficacia en el tratamiento de pacientes con ER.

Bibliografía

1. Thomas G, Cluzel H, Lafon J, et al. Efficacy of 2LPAPI[®], a Micro-Immuno-therapy Drug, in Patients with High-Risk Papillomavirus Genital Infection. *Advances in Infectious Diseases*. 2016;6:7.
2. Floris I, Lechner J, Lejeune B. Follow-up of patients with systemic immunological diseases undergoing fatty-degenerative osteolysis of the jawbone surgery and treated with RANTES 27CH. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018;32(1):37-45.
3. Schett G, Dayer JM, Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):14-24.
4. Sommer C, Kress M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neurosci Lett*. 2004;361(1-3):184-187.
5. Schaible HG. Nociceptive neurons detect cytokines in arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(5):470.
6. NICE CG177. Osteoarthritis Care and Management in Adults. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2014.

7. van Laar M, Pergolizzi JV, Mellinghoff HU, et al. Pain treatment in arthritis-related pain: beyond NSAIDs. *Open Rheumatol J*. 2012;6:320–330.
8. Marcum ZA, Hanlon JT. Recognizing the risks of chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use in older adults. *Ann Longterm Care*. 2010;18(9):24.
9. O'Neil CK, Hanlon JT, Marcum ZA. Adverse effects of analgesics commonly used by older adults with osteoarthritis: focus on non-opioid and opioid analgesics. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012;10(6):331–342.
10. Schwartz A. Ozone Therapy in Papillomavirus Infection-HPV. *Revista Española de Ozonoterapia*. 2017;7:17–28.
11. English D, Andersen BR. Single-step separation of red blood cells. Granulocytes and mononuclear leukocytes on discontinuous density gradients of Ficoll-Hypaque. *J Immunol Methods*. 1974;5(3):249–252.
12. Noble PB, Cutts JH, Carroll KK. Ficoll flotation for the separation of blood leukocyte types. *Blood*. 1968;31(1):66–73.
13. Rossol M, Heine H, Meusch U, et al. LPS-induced cytokine production in human monocytes and macrophages. *Crit Rev Immunol*. 2011;31(5):379–446.
14. Guha M, Mackman N. LPS induction of gene expression in human monocytes. *Cell Signal*. 2001;13(2):85–94.
15. Higuchi T, Nishikawa J, Inoue H. Sucrose induces vesicle accumulation and autophagy. *J Cell Biochem*. 2015;116(4):609–617.
16. Chen X, Li M, Li L, et al. Trehalose, sucrose and raffinose are novel activators of autophagy in human keratinocytes through an mTOR-independent pathway. *Sci Rep*. 2016;6:28423.
17. Decourcy K, Storrie B. Osmotic swelling of endocytic compartments induced by internalized sucrose is restricted to mature lysosomes in cultured mammalian cells. *Exp Cell Res*. 1991;192(1):52–60.
18. Dinarello CA, Ikejima T, Warner SJ, et al. Interleukin 1 induces interleukin 1. I. Induction of circulating interleukin 1 in rabbits in vivo and in human mononuclear cells *in vitro*. *J Immunol*. 1987;139(6):1902–1910.
19. Tosato G, Jones KD. Interleukin-1 induces interleukin-6 production in peripheral blood monocytes. *Blood*. 1990;75(6):1305–1310.
20. Gane JM, Stockley RA, Sapey E. TNF- α autocrine feedback loops in human monocytes: the pro- and anti-inflammatory roles of the tnf- α receptors support the concept of selective tnfr1 blockade in vivo. *J Immunol Res*. 2016;2016:1079851.
21. Weis S, Rubio I, Ludwig K, Weigel C, Jentho E. Hormesis and defense of infectious disease. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1273.
22. Kovacs EJ, Brock B, Varesio L, Young HA. IL-2 induction of IL-1 beta mRNA expression in monocytes. Regulation by agents that block second messenger pathways. *J Immunol*. 1989;143(11):3532–3537.
23. Strieter RM, Remick DG, Lynch JP, Spengler RN, Kunkel SL. Interleukin-2-induced tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) gene expression in human alveolar macrophages and blood monocytes. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139(2):335–342.
24. Calabrese EJ, Baldwin LA. Hormesis: U-shaped dose responses and their centrality in toxicology. *Trends Pharmacol Sci*. 2001;22(6):285–291.
25. Calabrese EJ, Mattson MP. How does hormesis impact biology, toxicology, and medicine? *NPJ Aging Mech Dis*. 2017;3:13.
26. Calabrese EJ. Hormetic dose-response relationships in immunology: occurrence, quantitative features of the dose response, mechanistic foundations, and clinical implications. *Crit Rev Toxicol*. 2005;35(2–3):89–295.
27. Parashar A, Gideon DA, Manoj KM. Murburn Concept: A molecular explanation for hormetic and idiosyncratic dose responses. *Dose Response*. 2018;16(2):1559325818774421.

De la mano de la investigación

La actualidad científica de la mano del Dr. Pascal Mensah, director científico de las asociaciones de microinmunoterapia

La investigación es apasionante, ¡aunque no siempre es tan fácil seguir la actualidad!

Esta sección está dedicada a presentarle la actualidad científica en inmunología y en microinmunoterapia, tanto a nivel nacional como internacional.

¡Feliz lectura!

Algunas novedades en microinmunoterapia

1

El pasado mes de abril, con motivo del Congreso europeo sobre Neuroinflamación en Londres (*The European Conference on Neuroinflammation*), se presentaron nuevas observaciones sobre el efecto de las bajas dosis a la comunidad científica. Los resultados preliminares de este estudio, titulado “*Exploring the Efficacy of Repeated Intranasal Administration of Low Doses of Neurotrophic Factors in Preventing Age-Related Cognitive Decline in Adult-Aged Rats*” se presentaron en formato poster. Concretamente, estos primeros resultados muestran el efecto de factores neurotróficos como BDNF, NGF, EPO y NT-4, administrados en bajas dosis y por vía intranasal, sobre la reducción de ciertos marcadores de inflamación sistémica. Estas observaciones aportan nuevos indicios sobre el uso de la microinmunoterapia como tratamiento prometedor para retrasar el envejecimiento del cerebro.

Inmunometabolismo

2

Las células Natural Killer (NK) juegan un importante rol en la vigilancia inmunitaria y ejercen una acción citotóxica frente a las células tumorales. Un reciente estudio muestra que las vías metabólicas ligadas a la obesidad influyen sobre las funciones de las células NK, favoreciendo el desarrollo de infecciones o de cáncer. En consecuencia, en casos de obesidad, dados los niveles de ácidos grasos circulantes, la reprogramación metabólica de las células NK podría tener un efecto sobre la restauración de su capacidad citotóxica.

Michelet, X., Dyck, L., Hogan, A., Loft us, R. M., Duquette, D., Wei, K., et al. Metabolic reprogramming of natural killer cells in obesity limits antitumor responses. *Nature immunology* 2018, 13(12) :1330-1340.

3

Un estudio reciente publicado en *CellPress Reports* y realizado sobre un modelo de ratón hipercolesterolémico sugiere que las modificaciones metabólicas sistémicas que se producen en la aterosclerosis alterarían el metabolismo de los macrófagos y la respuesta inflamatoria. Estos resultados muestran así una interacción entre la señalización inflamatoria y el metabolismo. [Baardman, J., Verberk, S.G.S., Prange, K.H.M, van Weeghel, M., van der Velden, S., Ryan D.G., et al. A defective Pentose Phosphate Pathway Reduces Inflammatory Macrophage Responses during Hypercholesterolemia. *Cell Reports* 2018, 25 :2044-2052.](#)



Formación online: ¡Para formarse cuándo y dónde quiera!

Acceda a nuestro campus de formación online (elearning.aemi.es), dónde podrá formarse en microimmunoterapia 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 está 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.



Asesoramiento clínico (Tel. 93 100 36 37)



HelpMi es una herramienta que substituye a la antigua Hotline y que AEMI pone a disposición de los profesionales de la salud formados en microimmunoterapia para resolver sus dudas en la interpretación de las herramientas biológicas específicas de **microimmunoterapia y/o en el tratamiento.**

El objetivo de la misma no es la consulta médica online.

Si tiene dudas sobre cómo integrar la microimmunoterapia en su estrategia terapéutica o en la interpretación de herramientas biológicas, puede ponerse en contacto con nuestros médicos asesores a través de la plataforma de consulta HelpMi. Sólo tiene que llamarnos durante el horario de consulta al número indicado a continuación.

Los próximos días de consulta HelpMi 2019 son

- 17 de **octubre**
- 7, 14 y 28 de **noviembre**
- 12 y 19 de **diciembre**

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 con una antelación mínima de 24h a consultas@aemi.es.

RECUERDE: sólo se atenderán las consultas en las cuáles se hayan eliminado de los archivos adjuntos los **datos personales del paciente.**

Fuera de los días de consulta telefónica **NO** se atenderán consultas.

¡Hágase socio de AEMI!

La **Asociación Española de Microinmunoterapia (AEMI)** es una asociación de profesionales sanitarios sin ánimo de lucro (creada al amparo del artículo 22 CE, de la Ley Orgánica 1/2002). Su objetivo es promover el conocimiento y el desarrollo de la microinmunoterapia para que el máximo de profesionales sanitarios tengan acceso a ella, pueden incluirla en su estrategia terapéutica y, de esta manera, más pacientes puedan beneficiarse de sus avances.

Si quiere contribuir al desarrollo de la microinmunoterapia, puede apoyar los trabajos de AEMI, haciéndose socio.

Ser socio de AEMI le permite:



1. **Acceso gratuito** a todos los cursos y formaciones presenciales.
2. **Acceso indefinido** a la formación online.
3. **Obsequio de bienvenida:** Libro de inmunología, referencia básica para reforzar los contenidos impartidos en las formaciones.
4. **Inscripción gratuita** a algunos de los congresos en los que AEMI participa.
5. **Acceso gratuito o descuentos** en otras actividades lúdicas y formativas que se realizan anualmente.
6. **Descuentos en materiales de formación** en inmunología, microinmunoterapia y herramientas de diagnóstico.
7. **Formar parte** de la red de profesionales sanitarios españoles que utilizan la microinmunoterapia en su práctica diaria.
8. **Compartir** experiencias con otros profesionales sobre inmunomodulación y microinmunología.
9. **Aprender** a valorar el estado del sistema inmunológico, a través de las herramientas biológicas utilizadas en microinmunoterapia.
10. **Fomentar** la investigación en el campo de la microinmunoterapia

¡ASÓCIESE!

Sólo tiene que rellenar el formulario de inscripción anual que encontrará en nuestra web y hacérselo llegar por correo electrónico, correo postal o fax. La cuota anual es de **60 €**.

Actividades de la Asociación Española de Microinmunoterapia



Congresos 2019

AEMI participa regularmente en congresos, con ponencias sobre la microinmunoterapia

**4 y 5
de octubre**

Sevilla

18 Congreso Internacional de Medicina Anti-aging (SEMAL, Sociedad Española de Medicina Anti-envejecimiento y Longevidad)



Abstract ponencia: Infección crónica por citomegalovirus y desgaste telomérico

Viernes 4 de octubre, a las 18:15h, en la Sala Antiaging.

La longitud telomérica ha sido propuesta como marcador de envejecimiento celular.

El acortamiento de la longitud telomérica está asociado con mortalidad de todas causas y progresión de enfermedades asociadas a la edad, en particular enfermedad cardiovascular, cáncer, diabetes y demencia. Aunque el acortamiento telomérico con la edad está bien establecido, hay una larga variación entre individuos de la misma edad cronológica, siendo la edad sólo el 10% o menos de la variación interindividual. Hay también factores ambientales bien conocidos que influyen, como la dieta, la obesidad y el tabaquismo, pero también otros menos conocidos como son las infecciones, sobre todo las infecciones virales.

Los herpesvirus se caracterizan por establecer infecciones latentes con fases intermitentes de reactivación. Entre ellos, es el citomegalovirus (CMV) el más relacionado con desgaste telomérico. Tanto la seropositividad como el nivel de anticuerpos IgG frente a CMV pueden asociarse con acortamiento telomérico, siendo así un factor que conviene investigar en aquellos pacientes donde se estudia la longitud telomérica. La microinmunoterapia es una terapia de inmunomodulación que utiliza los mismos mensajeros que el sistema inmunológico (citoquinas, factores de crecimiento y ácidos nucleicos) para restablecer la eficacia de la respuesta inmunitaria. El empleo de estas sustancias en bajas dosis (*low* y *ultra-low doses*) asegura una buena tolerancia del tratamiento.

En el caso de infecciones por este virus, la microinmunoterapia tiene como objetivo reequilibrar la respuesta inmunitaria y controlar la infección persistente. La utilización de herramientas biológicas, como el tipaje linfocitario o las serologías, pueden ayudarnos a valorar la eficacia del tratamiento.



2nd International Congress of Micro-immunotherapy

3-5 de junio 2021

Palma de Mallorca, España

II Congreso Internacional de Microinmunoterapia

Inmunometabolismo o la relación entre inmunidad y metabolismo en la salud y la enfermedad

Próximamente más información <https://www.icomi.org>



**Anote en
su agenda**



Cursos presenciales 2019

AEMI realiza regularmente cursos presenciales para formar a los profesionales sanitarios en microimmunoterapia

18 de octubre

Alicante

16:00 -19:00h

Sesión informativa en sistema inmunitario y microimmunoterapia

Ponente: Dr. Jaume Condemines

19 de octubre

Alicante

09:30 – 18:30h

Formación en sistema inmunitario y microimmunoterapia

Ponente: Dr. Jaume Condemines

08 de noviembre

Bilbao

16:00 – 20:00h

Formación en inflamación y microimmunoterapia

Ponente: Dra. Josepa Rigau

09 de noviembre

Bilbao

09:30 – 18:30h

Formación en sistema inmunitario y microimmunoterapia

Ponentes: Dra. Josepa Rigau y Dr. Jaume Condemines

16 de noviembre

Barcelona

09:30 – 18:30h

Formación en interpretación de pruebas biológicas de diagnóstico, virología y microimmunoterapia

Ponente: Dra. Josepa Rigau

23 de noviembre

Palma

09:30 – 18:30h

Formación en sistema inmunitario y microimmunoterapia

Ponente: Dr. Jaume Condemines

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

Toda la información en nuestra página web: www.aemi.es

AEMI

Asociación Española de
Microimmunoterapia

Asociación Española de Microimmunoterapia

Av. Portal de l'Àngel, 36

08002 Barcelona

Tel: 93 100 41 14

Email: info@aemi.es

www.aemi.es



[@AEMI_es](https://twitter.com/AEMI_es)



[@microimmunoterapia](https://www.facebook.com/microimmunoterapia)