



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE MADRID

Proyecto de Innovación

Convocatoria 2023/2024

Nº de proyecto 86

Simulación virtual de diagnóstico de inmunodeficiencias congénitas para el asentamiento de conocimientos básicos sobre inmunología

Responsable del Proyecto: Ana Victoria Marin Marin

Facultad de Medicina

Departamento de Inmunología, Oftalmología y ORL

1. Objetivos propuestos en la presentación del proyecto

Los objetivos de este proyecto de innovación docente se focalizaron en el asentamiento de conocimientos básicos y ampliación de los aspectos clínicos sobre la materia de Inmunología, abordados o no en el desarrollo de la asignatura, respectivamente, para así fomentar el interés y mostrar sus facetas más interesantes para un estudiante de Medicina. Para ello, los estudiantes participarán de manera activa en el proceso diagnóstico de 3 casos reales de pacientes pediátricos que acuden a la consulta hospitalaria de Inmunodeficiencias debido a su historial clínico sin diagnosticar.

Objetivo 1. Repaso y asentamiento de conocimientos básicos sobre inmunología, y adquisición de nuevos términos y conceptos de carácter clínico.

Objetivo 2. Elaboración de una visión global de los procesos inmunológicos pudiendo identificar diferentes mecanismos básicos.

Objetivo 3. Aprendizaje de técnicas empleadas en la rutina clínica de inmunología y reconocer de manera general su utilidad.

Objetivo 4. Desarrollo de una visión transversal de la relación de la inmunología básica y la clínica para fomentar el interés de los alumnos en la materia.

2. Objetivos alcanzados

Todos los objetivos propuestos en la memoria inicial se alcanzaron. Así pues, se detalla en la siguiente tabla las claves para el logro de cada objetivo y en cada uno de los casos.

Objetivo	Caso clínico		
	1	2	3
<i>1. Repaso y asentamiento de conocimientos básicos sobre inmunología, y adquisición de nuevos términos y conceptos de carácter clínico.</i>	Repaso del sistema de complemento, migración de granulocitos y fagocitosis. Identificación de antecedentes familiares.	Repaso de activación del sistema de complemento, de la vía terminal y de receptores innatos tipo TLR.	Repaso de funciones del sistema inmunitario frente a cada tipo de infección, generación de memoria inmunitaria.
<i>2. Elaboración de una visión global de los procesos inmunológicos pudiendo identificar diferentes mecanismos básicos.</i>	Contextualización de infecciones bacterianas recurrentes y su relación con el sistema inmunitario.	Contextualización de infecciones bacterianas recurrentes de cepas con las que la población suele estar vacunada.	Contextualización de los parámetros clínicos que indican respuesta inmunitaria específica, anticuerpos.
<i>3. Aprendizaje de técnicas empleadas en la rutina clínica de inmunología y reconocer de manera general su utilidad.</i>	Prueba de estallido respiratorio en granulocitos. Comprensión de resultados de estudio de subpoblaciones leucocitarias y de niveles de inmunoglobulinas en análisis clínicos.	Prueba CH50 para valorar activación el sistema de complemento.	Pruebas de niveles de inmunoglobulinas y de respuesta vacunal.
<i>4. Desarrollo de una visión transversal de la relación de la inmunología básica y la clínica para fomentar el interés de los alumnos en la materia.</i>	Con este caso clínico se genera una visión de una enfermedad relacionada con los procesos de fagocitosis (inmunidad innata) y cómo se evidencia desde un punto de vista clínico.	Se propone un caso donde se describe una visión global de una enfermedad que afecta al sistema de complemento (inmunidad innata), y cómo se relaciona con agentes infecciosos muy relevantes para la sociedad.	Se desarrolla la visión de una enfermedad muy frecuente en la consulta de inmunología y que afecta a la producción de anticuerpos (inmunidad innata), lográndose integrar los aspectos clínicos y los conocimientos más importantes aprendidos en el curso.

3. Metodología empleada en el proyecto

La dinámica de actividad puede dividirse en las siguientes fases:

1) **Presentación de la clínica del paciente.** *Objetivo:* valorar el tipo de defecto de inmunidad (innato / adquirido / combinado) subyacente de la enfermedad. *Procedimiento:* varios miembros del proyecto ayudan a desgranar las pistas clínicas proporcionadas en el caso clínico, mostrando en primer lugar los datos del historial clínico del paciente en el momento de la consulta e iniciando debate sobre las primeras pruebas básicas realizadas, para así agilizar la primera decisión acerca del posible defecto de inmunidad por parte de los alumnos. Estos deben elegir en una encuesta virtual en la plataforma web MENTIMETER (cuyo procedimiento técnico se repetirá en las diferentes etapas de la actividad de la misma manera), a la que acceden a través del teléfono móvil y cuyas opciones pueden contemplar en la pantalla de la misma aula docente, una de las dos opciones de tipo de inmunidad afectada (innata / adquirida). *Competencias específicas en el ámbito de conocimiento adquiridas por los alumnos:* mejora en la comprensión global del funcionamiento del sistema inmunitario y sus manifestaciones clínicas, aumento en la agilidad de identificación de procesos inmunitarios y aprendizaje de nuevos conceptos relacionados con el aspecto clínico.

2) **Valoración de los resultados de pruebas diagnósticas complementarias.** *Objetivo:* interpretar los resultados de pruebas diagnósticas de primera línea para la valoración de mecanismo inmunológico afectado. *Procedimiento:* varios miembros del equipo mostrarán a los alumnos una serie limitada de pruebas diagnósticas complementarias y sus resultados, y los alumnos debatirán el significado de cada una de ellas y concluir qué parte de la inmunidad está afectada respondiendo a la encuesta virtual con el teléfono móvil, de manera similar a la mencionada en apartados anteriores. *Competencias específicas en el ámbito de conocimiento adquiridas por los alumnos:* aprendizaje de pruebas diagnósticas en la inmunología clínica e interpretación de resultados de estas.

3) **Investigación sobre el posible defecto molecular.** *Objetivo:* identificar el posible mecanismo inmunitario asociado al defecto de inmunidad implicado. *Procedimiento:* varios miembros del equipo muestran a los alumnos las vías mecánicas más importantes del tipo de inmunidad afectada y les guía en la elección de la posible vía afectada, considerando cada una de las posibilidades y discutiendo, en base a las pruebas complementarias, por qué podrían o no ser consideradas. No se pasará hasta el diagnóstico final hasta que logren concluir con éxito el mecanismo afectado en la enfermedad. *Competencias específicas en el ámbito de conocimiento adquiridas por los alumnos:* asentamiento y mejora en la comprensión de los conocimientos básicos adquiridos durante el desarrollo de las clases.

4) **Presentación del diagnóstico.** *Objetivo:* elaborar una visión global de la inmunodeficiencia de interés. *Procedimiento:* varios miembros del equipo mostrarán un resumen del caso clínico de cada paciente en cuestión y de la enfermedad en general, aportando además datos epidemiológicos recopilados de sus experiencias personales. Se integrarán todos los datos, pruebas y resultados previamente tratados en cada caso clínico con la enfermedad en cuestión. *Competencias específicas en el ámbito de conocimiento adquiridas por los alumnos:* aprendizaje de nuevos conocimientos sobre inmunología, mejora de las capacidades de trabajo colaborativo y en grupo.

4. Recursos humanos

Todos los miembros del equipo inicial participaron en el desarrollo de este proyecto. Los casos clínicos empleados fueron elegidos por los profesores de la asignatura (E. Martínez Naves y A. V. Marín) y por los especialistas en el campo (L. Allende e I. González-Granados, ambos docentes de la UCM e investigador y facultativo, respectivamente, del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid) y Clara Franco Jarava (Facultativa Especialista en Inmunología del Hospital Universitari Joan XXIII), seleccionando casos sencillos, que proporcionaron una visión más profunda de facetas inmunológicas de valor clínico y frecuentes en la práctica clínica. Particularmente, Clara Franco Jarava participó en el caso clínico 2 mediante un video explicativo del caso clínico.

La elaboración del material virtual para la realización de las actividades fue realizada por el resto del equipo de trabajo, y la supervisión global del proyecto recaerá sobre A. V. Marín.

El día de la realización de la actividad, esta fue dirigida por E. Martínez Naves, L.I. González Granado y A. V. Marín y los miembros del equipo M. Herrero Alonso, I. Estévez Benito y D. Chacón Arguedas (todos estudiantes predoctorales) asistieron y ayudaron a los alumnos en la resolución de los casos.

5. Desarrollo de las actividades

La resolución de casos clínicos en inmunodeficiencias se desarrolló, al contrario de lo mencionado en la solicitud inicial, el último día de clase de la asignatura, eligiéndose los diferentes casos clínicos para que se relacionen con los diferentes bloques temáticos tratados en la asignatura, facilitando la ampliación de conocimientos básicos adquiridos durante el desarrollo de la misma con aspectos clínicos no abordados durante esta y siempre se resolverá una enfermedad no estudiada durante el curso. Además, no se trataron 5 casos sino 3 para poder resolverlos cómodamente en una hora de sesión y permitir a los alumnos valorar cada faceta clínica el tiempo necesario. Cada actividad duró aproximadamente 15-20 minutos y la dinámica de la resolución de cada caso siempre se realizó siguiendo los pasos a continuación indicados, actividad que fue anunciada con una semana de previsión en la sesión de teoría promover la asistencia de los alumnos. Participaron un total de 9 alumnos debido a que era una actividad optativa y se realizó muy cerca de los exámenes, pero era el mejor momento pues ya habían empezado a estudiar y su disposición para participar era idónea. En futuras ocasiones y gracias al profesorado de la asignatura, difundiremos la actividad entre otros grupos para invitarles a participar.



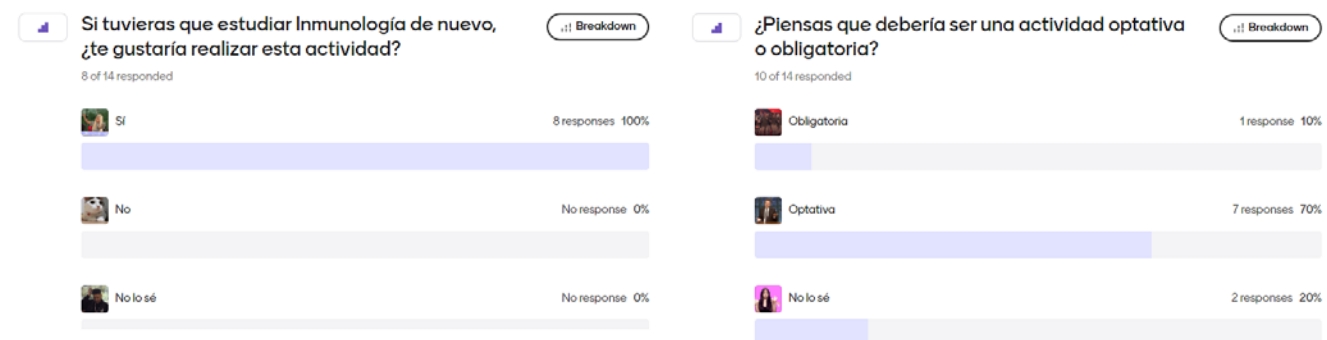
Imagen realizada el día de la actividad (21 de junio de 2024)

Los casos tratados se pueden dividir en los siguientes bloques temáticos:

- Defecto en inmunidad innata - celular (obtenido de la bibliografía)
- Defecto en inmunidad innata - humoral (aportado por C. Franco)
- Defecto en inmunidad adaptativa (aportado por L. I. González Granado)

Para el comienzo de la actividad, invitamos a los alumnos a que se acercaran hasta la fila más cercana a la pantalla de la clase y les invitamos a que prepararan su teléfono para leer un código QR que les llevaría a la aplicación para responder a cada pregunta de los casos clínicos. Aclaramos que serían ellos quienes deberían elaborar el diagnóstico sin necesidad de conocer la enfermedad, de manera anónima podrían responder a las preguntas a través de la aplicación para que no saber la respuesta no limitara su participación, y a su vez invitados a preguntar y discutir entre ellos y con los organizadores todo lo que consideraran. A continuación, se realizó la actividad de diagnóstico de los 3 casos clínicos como se indica en el apartado de metodología.

Muchos de los alumnos que apenas habían o no habían participado en las clases teóricas sí que lo hicieron en esta actividad, realizando preguntas sobre curiosidades, dudas sobre aspectos clínicos y por supuesto intentando responder durante el proceso diagnóstico de los casos. Además y aunque nos hubiera gustado que la participación fuera mayor, la realización de la actividad en un grupo pequeño también permitió una interacción más cercana entre todos los participantes. Al final de la actividad, realizamos una encuesta entre los alumnos para conocer su opinión sobre la misma y la posibilidad de continuar con ella en un futuro. Como se puede ver a continuación, los alumnos respondieron que sí les gustaría realizar esta actividad en el hipotético caso en que tuvieran que estudiar de nuevo inmunología y que la actividad debería de ser optativa.



A pesar de que no hemos solicitado la realización de nuevo de este proyecto de innovación docente en la convocatoria del 2024 debido a que cuando se abrió el plazo de solicitud aun no la habíamos realizado y desconocíamos los resultados, será realizada como actividad optativa durante el curso 2024-2024 en el mismo contexto y esperamos poder solicitar su realización en la próxima convocatoria con mejoras y nuevas perspectivas.

6. Anexos

Los siguientes documentos anexados corresponden con las fichas elaboradas por los miembros del equipo para la preparación de la actividad y de la presentación utilizada para el caso clínico 1.

CASO	1
Presentación clínica	Varón de 12 años de edad.
Motivo de la consulta	Múltiples cuadros infecciosos recurrentes desde los 7 meses de edad que han requerido tratamiento hospitalario (cuatro neumonías, sinusitis crónica antes del año, infección por citomegalovirus y salmonelosis en dos ocasiones, celulitis periorbicular por gram positivos).
Exploración y anamnesis	Bajo peso al nacer, recibió maduración pulmonar. Los progenitores no son familiares, cuatro hermanos varones del paciente fallecieron previamente por infecciones respiratorias y abdominales.
Pruebas complementarias generales	Hemograma: normal
<p>PREGUNTA A LA AUDIENCIA: Qué parte de la inmunidad pensáis que podría estar alterada: a) INNATA b) ADAPTATIVA Si eligen INNATA, recibirán la siguiente respuesta: podría ser Si eligen ADAPTATIVA, recibirán la siguiente respuesta: poco probable EN RESUMEN, NECESITAMOS MÁS PRUEBAS.</p>	
Pruebas complementarias más especializadas y resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio de subpoblaciones leucocitarias: Normales • Estudio de inmunoglobulinas en sangre: Normales
<p>PREGUNTA A LA AUDIENCIA: Qué parte de la inmunidad pensáis que podría estar alterada: c) INNATA d) ADAPTATIVA Si eligen INNATA, recibirán la siguiente respuesta: <i>Correcto - ¿Qué función celular podría estar afectada?</i> Si eligen ADAPTATIVA, recibirán la siguiente respuesta: <i>Si fuera, no parece lo más importante según las pruebas.</i></p> <p>PREGUNTAS A LA AUDIENCIA: (1) ¿Qué parte de la respuesta innata? Esto nos permite recordar cómo se erradica una infección local bacteriana. a) Defectos en el sistema de complemento. b) Defectos en la migración de neutrófilos. c) Defectos en la endocitosis/fagocitosis. d) Defectos en la activación de los fagocitos. e) Defectos en la actividad del fagolisosoma.</p> <p>PRUEBAS ADICIONALES</p> <p>Niveles de proteínas de complemento en suero: normales Hemograma: nivel de neutrófilos en sangre normales.</p> <p>Prueba de estallido respiratorio: test de oxidación de dihidrorodamina en células polimorfonucleares de sangre periférica (resultado positivo, el paciente presenta un defecto en la capacidad de la generación de especies reactivas).</p>	
REVELACIÓN DEL DIAGNÓSTICO: ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA	
No hay video, indicamos datos artículo del caso.	DOI: 10.1016/j.rcpe.2015.10.003

CASO	2
Presentación clínica	Paciente mujer, 17 meses
Motivo de la consulta	Enfermedad meningocócica invasiva grave.
Exploración y anamnesis	Las lesiones hipóxicas derivadas de la EMI le han provocado retrasos en el desarrollo. Paciente de origen marroquí, los padres son primos.
Pruebas complementarias generales	Hemograma: normal Microbiología: el serotipo del meningococo que dio la EMI era el E29, que es relativamente benigno en la población general
<p>PREGUNTA A LA AUDIENCIA:</p> <p>Qué parte de la inmunidad pensáis que podría estar alterada:</p> <p>a) INNATA</p> <p>b) ADAPTATIVA</p> <p>Si eligen INNATA, recibirán la siguiente respuesta: <i>Podría ser (¿déficit de complemento?)</i></p> <p>Si eligen ADAPTATIVA, recibirán la siguiente respuesta: <i>Podría ser (¿déficit de anticuerpos?)</i></p> <p>EN RESUMEN, NECESITAMOS MÁS PRUEBAS.</p>	
Pruebas complementarias más especializadas y resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio de subpoblaciones leucocitarias: Normales • Estudio de inmunoglobulinas en sangre: Normales • Estudio básico de complemento: C3, C4 Normal. CH50 Ausente (Incapacidad de activar in vitro la vía clásica de complemento, pero no es debido a que falte ni C3 ni C4).
<p>PREGUNTA A LA AUDIENCIA:</p> <p>Qué parte de la inmunidad pensáis que podría estar alterada:</p> <p>c) INNATA</p> <p>d) ADAPTATIVA</p> <p>Si eligen INNATA, recibirán la siguiente respuesta: <i>Correcto</i></p> <p>Si eligen ADAPTATIVA, recibirán la siguiente respuesta: <i>Si fuera, no parece lo más importante según las pruebas.</i></p> <p>PREGUNTAS A LA AUDIENCIA:</p> <p>(1) ¿Qué parte de la respuesta innata? Posibles respuestas.</p> <p>a) Sistema de Complemento – déficit de C2 (que está en la vía clásica y es el defecto más frecuente)</p> <p>b) Sistema de Complemento – déficit de componentes de la vía terminal (C5, C6, C7, C8 o C9)</p> <p>c) A y B pueden ser correctas, pero necesito hacer más pruebas de laboratorio para saberlo</p> <p>d) Déficit de moléculas señalizadoras (TLR3).</p> <p>Si eligen a, b : ¿Qué dato analítico te sugiere que es esta opción?</p> <p>Si eligen la opción d: los déficits de TLR3 hasta la fecha se han asociado con otro tipo de manifestaciones clínicas. Además, las pruebas de laboratorio hasta ahora realizadas parecen apuntar hacia un defecto de complemento que deberíamos descartar primero, ya que sí que coincide con los fenotipos clínicos descritos hasta la fecha.</p> <p>Si eligen la c: CORRECTO.</p>	
REVELACIÓN DEL DIAGNÓSTICO: DÉFICIT EN C5	
Video explicativo de 1-5 minutos de la enfermedad y si se quieren añadir, detalles sobre el paciente o sobre el desarrollo del diagnóstico. El video está realizado por:	Clara Franco

CASO	3
Presentación clínica	Paciente varón, 12 años
Motivo de la consulta	Broncorrea purulenta
Exploración y anamnesis	Anamnesis: Infecciones ORL y sinopulmonares recurrentes. Refieren que “siempre está malo” y que toma múltiples tratamientos antibióticos, con empeoramiento tras suspender el antibiótico desde hace “años” Efca: Buen estado general. Peso 50 kg. ACP roncus generalizados. Abdomen: normal.
Pruebas complementarias generales	Hemograma, bioquímica, cuantificación de inmunoglobulinas.
<p>PREGUNTA A LA AUDIENCIA: Qué parte de la inmunidad pensáis que podría estar alterada: a) INNATA b) ADAPTATIVA</p> <p>Si eligen INNATA, recibirán la siguiente respuesta: <i>Podría ser</i> Si eligen ADAPTATIVA, recibirán la siguiente respuesta: <i>Podría ser</i> EN RESUMEN, NECESITAMOS MÁS PRUEBAS.</p>	
Pruebas complementarias más especializadas y resultados	<ul style="list-style-type: none"> ● Hemograma y bioquímica. ● Estudio de subpoblaciones leucocitarias. ● Estudio de inmunoglobulinas en sangre. ● Respuesta vacunal.
<p>PREGUNTA A LA AUDIENCIA: Qué parte de la inmunidad pensáis que podría estar alterada: c) INNATA d) ADAPTATIVA</p> <p>Si eligen INNATA, recibirán la siguiente respuesta: <i>Si fuera, no parece lo más importante según las pruebas.</i> Si eligen ADAPTATIVA, recibirán la siguiente respuesta: <i>Correcto.</i></p> <p>PREGUNTA A LA AUDIENCIA: ¿Qué parte de la inmunidad adaptativa parece estar afectada? Posibles respuestas. a) Linfocitos T CD4 b) Linfocitos T CD8 c) Producción de anticuerpos y linfocitos B d) Todas son correctas</p> <p>Si eligen d recibirán la respuesta: es cierto, pero el defecto fundamental en la respuesta inmune adaptativa afecta al linfocito B. Si eligen la opción c: CORRECTO</p>	
REVELACIÓN DEL DIAGNÓSTICO: INMUNODEFICIENCIA VARIABLE COMÚN	
Desarrollo sobre el diagnóstico del paciente en directo.	Luis Ignacio González Granado

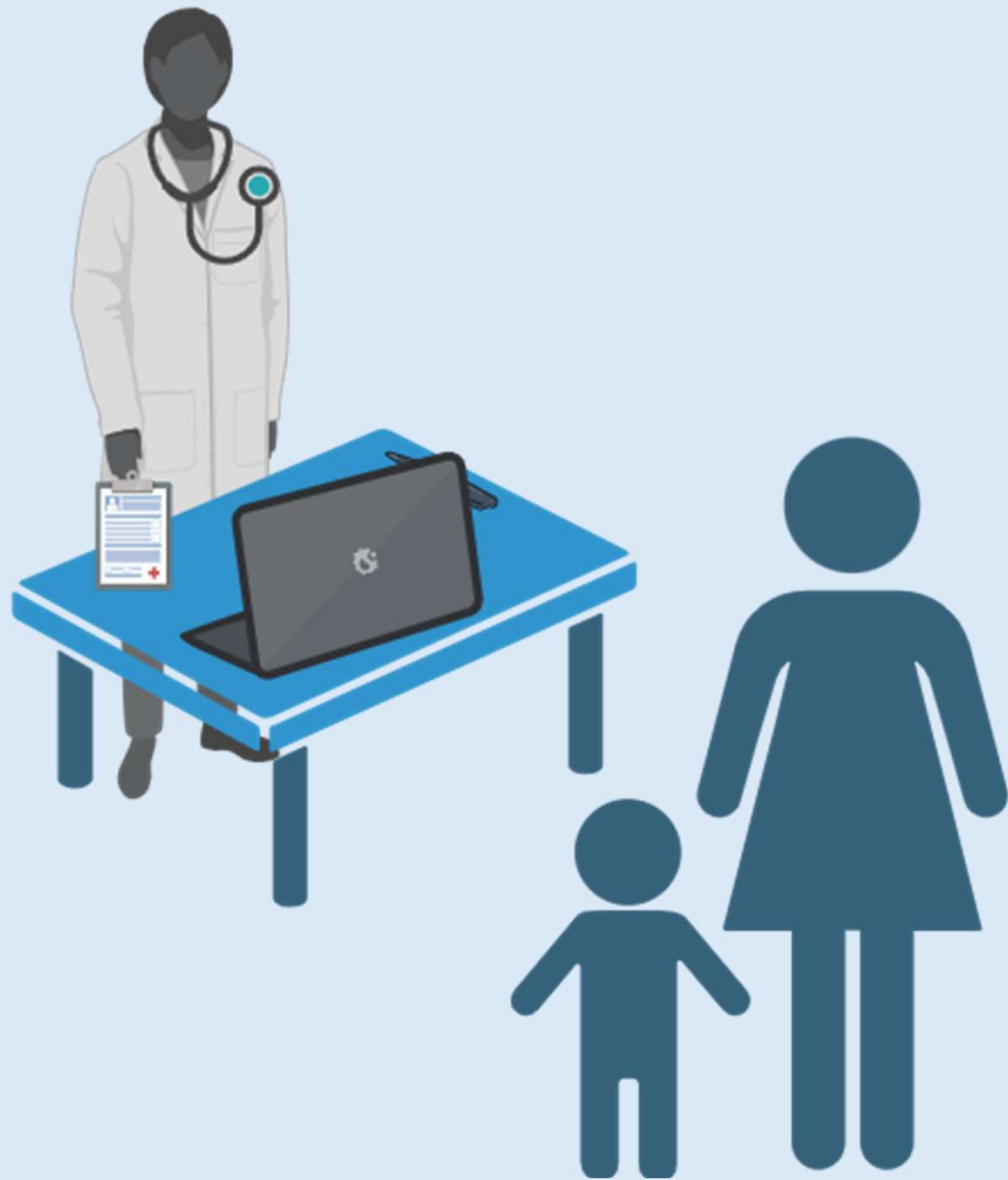
CASO 1

Varón de 12 años de edad.

Múltiples cuadros infecciosos recurrentes desde los 7 meses de edad que han requerido tratamiento hospitalario (cuatro neumonías, sinusitis crónica antes del año, infección por citomegalovirus y salmonelosis en dos ocasiones, celulitis periorbicular por gram positivos).

Bajo peso al nacer, recibió maduración pulmonar. Los progenitores no son familiares, cuatro hermanos varones del paciente fallecieron previamente por infecciones respiratorias y abdominales.

Hemograma normal.



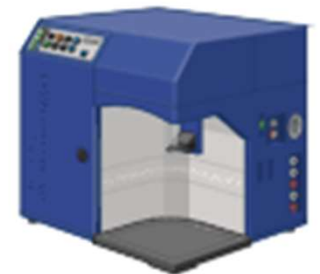
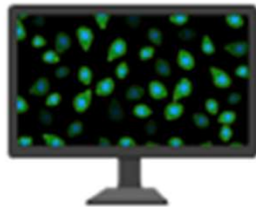
¿Qué parte de la inmunidad podría estar afectada?

INNATA

ADAPTATIVA

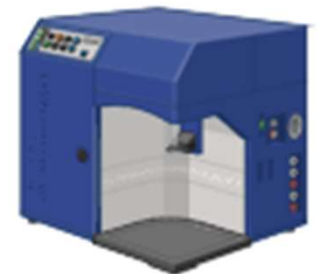
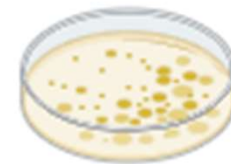
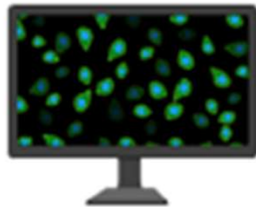
INNATA

Es posible. ➡



ADAPTATIVA

Es posible. ➡



PRUEBAS COMPLEMENTARIAS ESPECIALIZADAS



Estudio de poblaciones leucocitarias.

	Nº células / μ L	
	Paciente	Valores referencia
Leucocitos	7.800	4.500 – 13.000
Neutrófilos	1.900	1.5000 – 7.700
Subpoblación de LT CD3+	886	800-3500
Subpoblación de LTCD3+ CD4+	488	400-2100
Subpoblación CD4/CD8	1,0	0,9-3,4
Subpoblación de LTCD3+ CD8+	276	200-1200



Estudio de niveles de inmunoglobulinas.

	Paciente	Valores referencia
Inmunoglobulina A sérica	133 mg/dl	111-403 mg/dl
Inmunoglobulina G sérica	1571 mg/dl	789-2630 mg/dl
Inmunoglobulina M sérica	210mg/dl	95-429 mg/dl
Anticuerpos anti antígeno de superficie del virus hepatitis B	No reactivo	No Reactivo
Inmunoglobulina G Rubeola	212.5 reactivo	-
Inmunoglobulina G Sarampión	1.1 reactivo	-
Anticuerpos antineumococo:	Negativo a 8 serotipos de 14	-

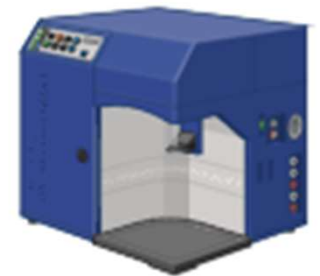
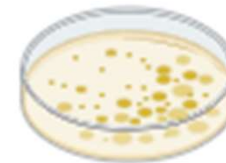
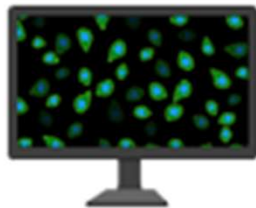
¿Qué parte de la inmunidad podría estar afectada?

INNATA

ADAPTATIVA

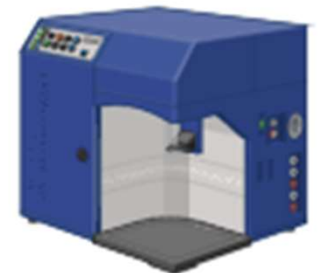
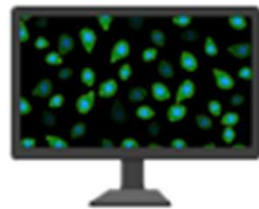
INNATA

Correcto. ➡



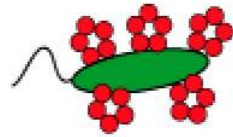
ADAPTATIVA

Si fuera, no parece lo más importante según los resultados de las pruebas. **INNATA**

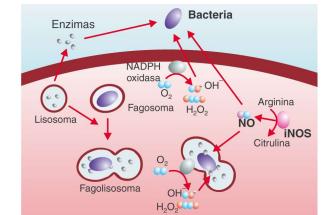


¿Qué función celular podría estar afectada?

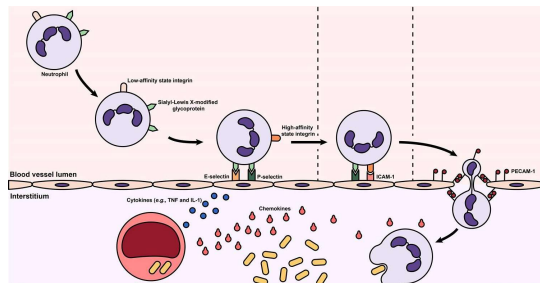
a) Defectos en el sistema del complemento.



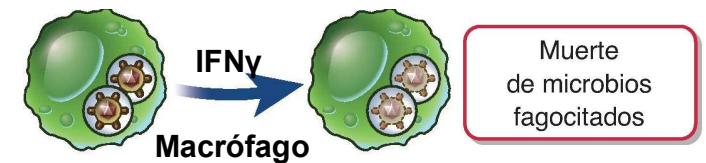
e) Defectos en la actividad del fagolisosoma.



b) Defectos en la migración de neutrófilos.



d) Defectos en la activación de los fagocitos.

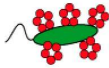


c) Defectos en la endocitosis/fagocitosis.



¿Qué función celular podría estar afectada?

a) Defectos en el sistema de complemento

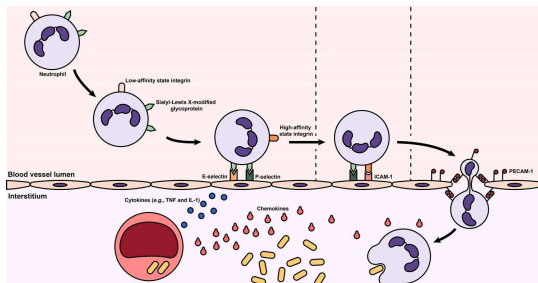


Niveles normales en suero

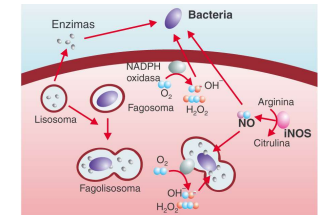
b) Defectos en la migración de neutrófilos.



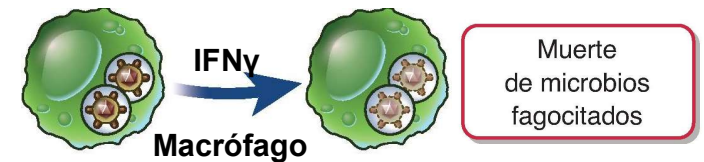
Niveles normales en sangre



e) Defectos en la actividad del fagolisosoma.



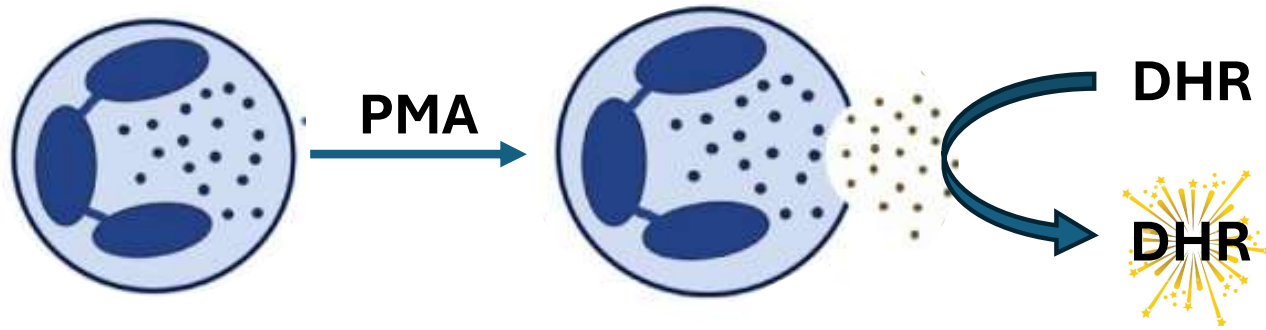
d) Defectos en la activación de los fagocitos.



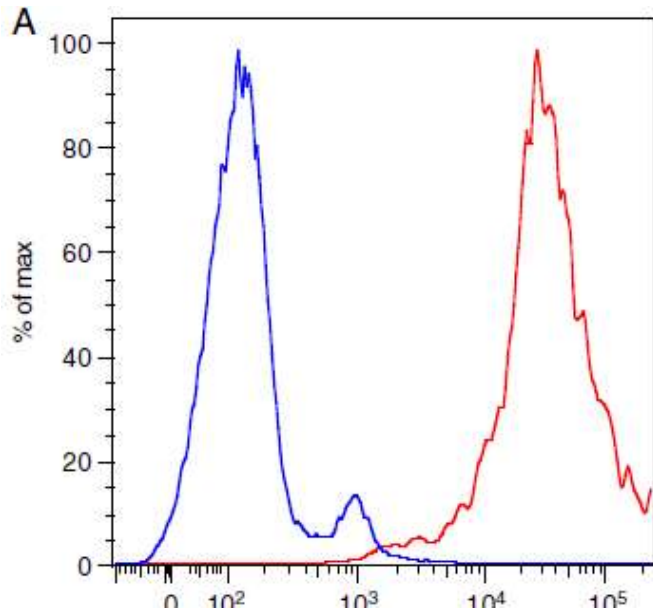
c) Defectos en la endocitosis/fagocitosis.



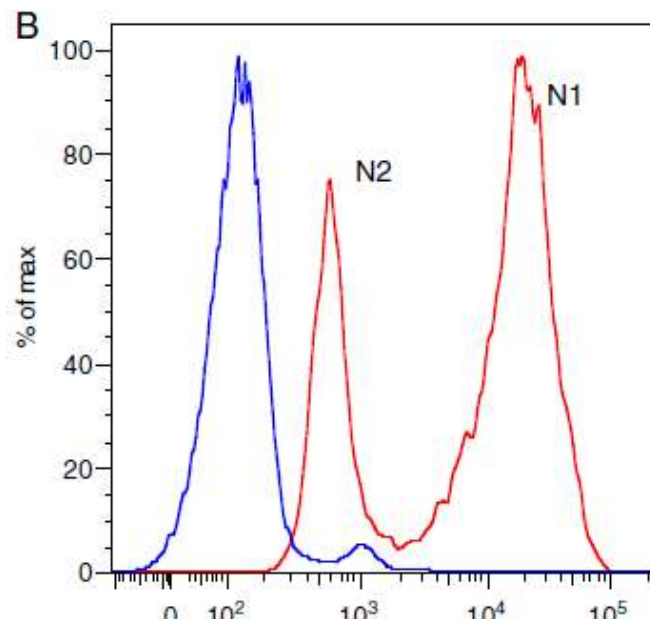
- Prueba de estallido respiratorio.



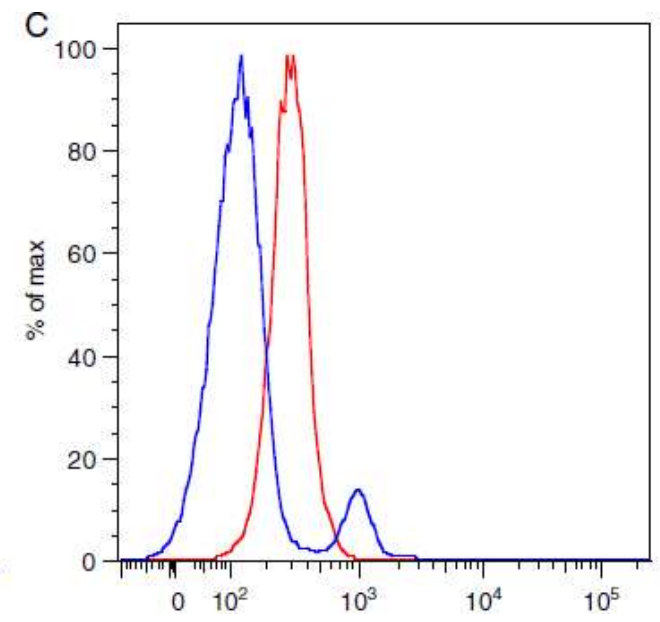
Donante sano



Madre



Paciente



Intensidad de fluorescencia de DHR



Enfermedad granulomatosa crónica (EGC)

La EGC es una inmunodeficiencia primaria en donde se presenta alteración funcional de los fagocitos, asociada a mutaciones en el complejo multiprotéico NADPH oxidasa, con un patrón de herencia predominante autosómico ligado al cromosoma X en el 80% de los casos, siendo los varones los más afectados, hijos de madres portadoras de la enfermedad.

DOI: [10.1016/j.rcpe.2015.10.003](https://doi.org/10.1016/j.rcpe.2015.10.003)

