

## Inmunología clínica. Su puesta en marcha como programa de salud pública en Venezuela

N.E. Bianco

Centro Nacional de Inmunología Clínica,  
SAS-UCV. Sede del Centro Colaborador de  
la Organización Mundial de la Salud en  
Inmunología Clínica (CECOIC).  
OMS/OPS-SAS. Venezuela e Instituto  
Anatomo-Patológico de Medicina,  
Universidad Central de Venezuela.

Clinical immunology.  
Its implementation as public  
health program in Venezuela

Clinical immunology is today a distinct and autonomous medical speciality. After the World Health Organization decision (1972) to encourage the development of programs and departments in clinical immunology, a worldwide efforts have definitely established its academic, institutional and scientific basis. The Venezuelan program began in 1972, with a systematic implementation of a decentralized national health program in clinical immunology, through the installation of regional clinical immunology units. Nine of them are now operating. The center is very active in patient care (4,000 patients and 50,000 immunodiagnostic tests), research (14 publications), continuing medical education and training of human resources in both clinical and experimental immunology. The Venezuelan Program in Clinical Immunology have been proposed as a reference to develop the speciality, particularly in developing countries.

Se describe la evolución histórica de la inmunología clínica y se desglosa el modelo venezolano de la inmunología clínica como especialidad médica autónoma, llevada a la práctica como programa de salud basado en estadísticas de atención médica y el análisis de rendimiento gerencial en un periodo de nueve años. Se intenta una clasificación de niveles de atención médica en inmunología clínica. Finalmente, se establecen tres problemas que hay que resolver: alergología e inmunología clínica, estandarización y control de calidad en inmunodiagnóstico y, por último, la logística racional de las diversas formas de tratamiento inmunológico.

## INTRODUCCION

Hace 14 años, en 1972, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó su histórico boletín técnico 496<sup>1</sup>, donde fijaba posición en relación a la impostergable necesidad de llevar el conocimiento y los adelantos en inmunología a los niveles hospitalarios y de atención médica, en definitiva, a la salud pública. Nació así la inmunología clínica, estableciéndose como una disciplina autónoma, con un perfil propio académico e institucional. Simultáneamente, iniciaba sus labores un nuevo especialista médico, el inmunólogo clínico, el cual estaría encargado de ir delineando los múltiples campos de aplicación de la inmunología clínica.

Los esfuerzos pioneros de Whittingham y Mackay<sup>2</sup> vieron cristalizar en esta decisión sus objetivos. Aún más, en los años subsiguientes, hubo respuestas de respaldo tanto de la Asociación Americana de Inmunología<sup>3</sup> como de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología<sup>4</sup>; esta última institución

decidió crear el Comité de Inmunología Clínica, que es un organismo muy activo (su actual director es M. Seligmann), constituido por representantes de Europa, Estados Unidos, Asia y Latinoamérica; el comité trabaja estrechamente con la Unidad de Inmunología de la OMS (G. Torrigiani et al). Particularmente, desde el Internacional de Inmunología en París (julio, 1980), el comité ha provisto documentos de política internacional en inmunología clínica, así como pautas en diferentes tópicos de la especialidad<sup>5</sup>; asimismo, mantiene un registro del desarrollo de la inmunología clínica en diferentes países. La agenda de trabajo del comité para los próximos dos años incluye talleres sobre dos tópicos del mayor interés: el SIDA y las enfermedades alérgicas (1984-1985).

Por otra parte, varias federaciones médicas de todo el mundo han reconocido a la inmunología clínica como especialidad autónoma. En consecuencia, existen en varios países programas de formación de recursos humanos (quinto nivel) en inmunología clínica, así como

Correspondencia y solicitud de separatas:  
N.E. Bianco. Inmunología Clínica.  
Apartado 50647.  
Correos de Sabana Grande.  
Caracas. Venezuela.

El Programa Nacional de Salud en Inmunología Clínica ha contado con la generosa colaboración de: OMS/OPS, Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, CONICIT, Consejos de Desarrollo Científico de las Universidades Central de Venezuela y Los Andes, Instituto Nacional de Hipódromos, Fundación Polar, Lagoven e Inmunología Clínica-Asociación Civil de las regiones Capital, Central, Los Andes y Guayana.

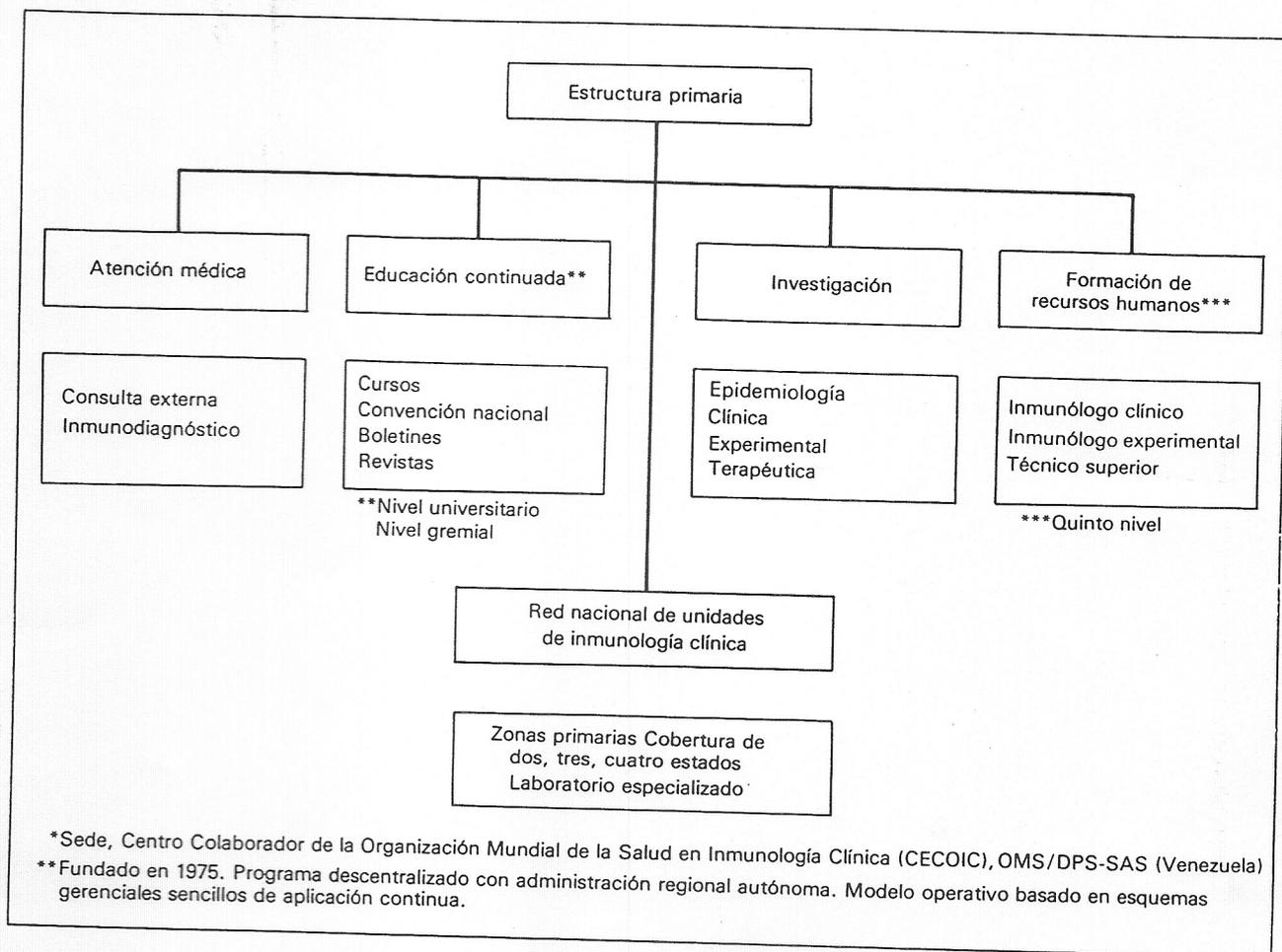


Fig. 1. Centro Nacional de Inmunología Clínica (SAS-UCV CNRIC)\*.

un número significativo de prestigiosas revistas internacionales dedicadas enteramente a tópicos y avances en inmunología clínica.

### INMUNOLOGIA CLINICA COMO PROGRAMA DE SALUD. EL MODELO VENEZOLANO

En Venezuela, iniciamos los esfuerzos para instaurar la inmunología clínica en 1972. El núcleo original lo constituyó un grupo de trabajo, cuyas funciones principales eran: proveer consultas externas e interdepartamentales y exámenes de inmunodiagnóstico (anticuerpos antinucleares, complemento, inmunoglobulinas, etc.), así como programas de docencia continuada en inmunología clínica. El desarrollo subsiguiente a este núcleo fue la estructuración de la Unidad de Inmunología Clínica

(UIC) del Instituto Anatomopatológico de la Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela (1974). Para ese mismo año, se consolidaron las UIC de las Facultades de Medicina de las Universidades de Los Andes y de Oriente.

En 1975, nuestro grupo de trabajo logra inducir la firma de un convenio, mediante el cual el Gobierno Nacional, a través del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, decretaba el nacimiento del Centro Nacional de Referencia en Inmunología Clínica (CNRIC), adscrito a la Dirección de Salud Pública. El Despacho de Sanidad delegó en nuestra UIC el poner en marcha el programa, que fue concebido en forma gerencial de cinco niveles (fig. 1), de estricto carácter regional y descentralizado y basado en fomentar la investigación como vértice de todas sus accio-

nes. Para 1976, se inician los cursos de Posgrado en Inmunología Clínica (3 años) e Inmunología Experimental (2 años) obteniéndose el diploma de Maestría correspondiente por parte de la UCV.

En 1977 se inicia una fructífera relación con la Unidad de Inmunología de la OMS, al comienzo en forma de contratos técnicos, luego estrechando relaciones de trabajo con su filial en Latinoamérica (la Oficina Sanitaria Panamericana).

Todo ello condujo a la realización del Primer Simposio Latinoamericano de Inmunología Clínica, patrocinado tanto por la OMS/OPS como por el CNRIC y que fue todo un éxito, traducido en incentivar el desarrollo de la especialidad en Latinoamérica (sus memorias fueron publicadas bajo el título: *Inmunología Clínica* 83). Finalmente, en julio de 1982, la OMS firmó

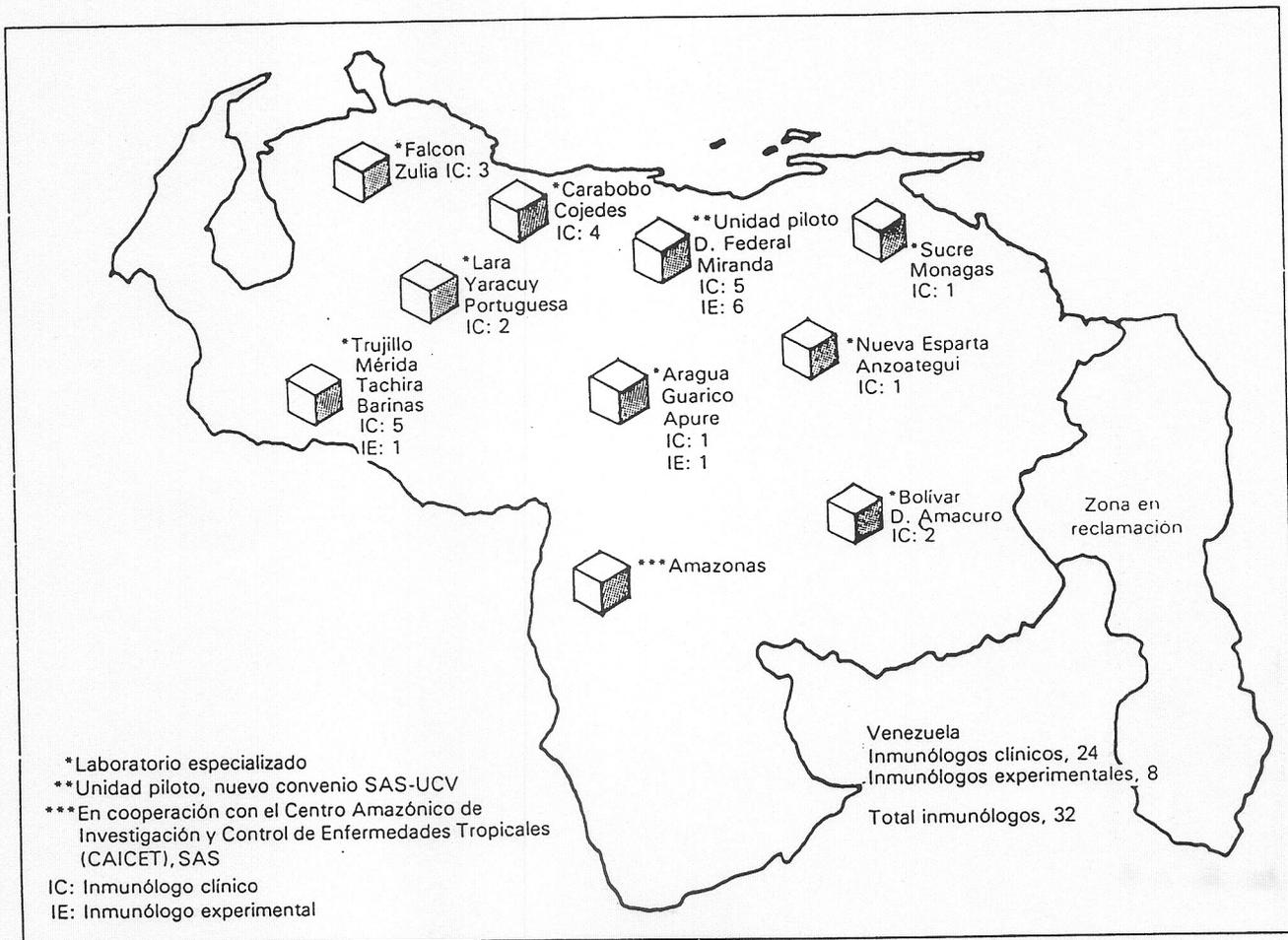


Fig. 2. Red nacional de unidades regionales de inmunología clínica (1975-1984).

el convenio respectivo con el Gobierno Venezolano, creándose el Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud en Inmunología Clínica (CECOIC), con sede en el CNRIC, primer centro de la OMS en esta especialidad desde su nacimiento en 1972.

Entre sus principales objetivos el CECOIC deberá aportar posibilidades de desarrollo de la inmunología clínica latinoamericana, con especial orientación hacia la salud pública.

#### ESTRUCTURA OPERATIVA DEL CNRIC/CECOIC

El programa de salud en inmunología clínica de Venezuela está sustentado en el sistema regional de UIC, el cual se ha implantado en todo el país (fig. 2). Cada UIC

cuenta con un inmunólogo clínico coordinador y un equipo de salud constituido por otros inmunólogos (clínicos y experimentales), biólogos, bioanalistas, técnicos, etc. La implementación de sus funciones son progresivas: atención médica clínica y de laboratorio, docencia continuada y finalmente, al alcanzar el desarrollo óptimo, la ejecución de proyectos de investigación; el conjunto de UIC tiene como organismo central al CNRIC, de quien recibe la ley de presupuesto fiscal para funcionamiento. El consejo directivo del CNRIC está formado por el director (inmunólogo clínico) y el conjunto de inmunólogos clínicos coordinadores de las UIC regionales. Las pautas establecidas y políticas, así como la supervisión sistemática, son obligaciones del consejo directivo del

CNRIC. Actualmente se han organizado nueve UIC, las cuales están ubicadas en las principales áreas sanitarias del país; seis de ellas están a nivel de atención médica docente y en tres se llevan a cabo procesos activos de investigación.

#### ESPECTRO DE LA INMUNOLOGIA CLINICA

El CNRIC ha definido el espectro de enfermedades que han de ser atendidas tanto a nivel de atención médica primaria como complementaria (tabla I). Esta definición ha llevado a delinear con más precisión la estructura del Programa Nacional de Inmunología Clínica, así como a ajustar sus objetivos operativos y su financiamiento público.

TABLA I Niveles de atención médica en inmunología clínica

Atención médica primaria
Enfermedades por hipersensibilidad inmediata (enfermedades alérgicas; p. ej., asma bronquial, etc.)
Inmunodeficiencias primarias y secundarias
Lupus eritematoso sistémico
Esclerosis sistémica progresiva
Enfermedad mixta del colágeno
Síndrome de Sjögren
Vasculitis sistémicas
Alveolitis alérgicas extrínsecas
Hepatitis crónica autoalérgica
Cirrosis biliar primaria
Atención médica complementaria
Enfermedades malignas o proliferativas del sistema linfoide (leucemias, linfomas, gammopatías monoclonales)
Enfermedades autoalérgicas órgano-específicas (p. ej., anemia hemolítica, hipoendocrinopatías primarias, etc.)
Enfermedades inmunológicas no órgano-específicas (artritis reumatoidea, glomerulonefritis por complejos inmunes, etc.)
Aspectos inmunoclínicos en
Tumores malignos
Trasplante de órganos
Enfermedades infecciosas (víricas, bacterianas, parasitarias y micóticas)

**ANALISIS GERENCIAL DE RENDIMIENTO (1975-1983)**

A título ilustrativo, se aportan cifras de los diferentes niveles operativos, provenientes de la labor cumplida desde 1975 y, en particular, en 1983. Así, en las tablas II, III y IV se muestra el trabajo realizado por el CNRIC a nivel de atención médica durante el año 1983. Cerca de 4.000 enfermos fueron atendidos en todo el país, y en los laboratorios del CNRIC se realizaron cerca de 50.000 pruebas

de inmunodiagnóstico clínico, incluyendo la asesoría inmunogenética (antígenos HLA) para donantes y receptores del Programa Nacional de Trasplante Renal (cinco hospitales y nueve unidades regionales de diálisis).

Los procesos de investigación se han desarrollado a diversos niveles (epidemiológicos, clínicos y tecnológicos) en áreas tales como: enfermedades alérgicas, cáncer, enfermedades infecciosas y tropicales, enfermedades del colágeno vascular, HLA y trasplante y enve-

jecimiento. El CNRIC/CECOIC ha publicado catorce trabajos a nivel internacional<sup>6-19</sup>, con participación muy activa en congresos nacionales e internacionales; entre ellos, ha sido muy grato participar en los Congresos Españoles de Inmunología tanto en Valencia (1979) como en Salamanca (1982). A nivel docente y de extensión universitaria, se organizan cursos, mesas redondas y simposios para las facultades de medicina, las asociaciones gremiales y colegio de médicos; en total el personal del CNRIC/CECOIC ha dado más de mil charlas a escala nacional. Por otra parte, se han llevado a cabo dos convenciones nacionales (1976-1979) y el Primer Simposio Latinoamericano en Inmunología Clínica (1981), se han publicado tres volúmenes relativos a las enfermedades alérgicas, métodos de inmunodiagnóstico y las memorias del mencionado simposio. Los programas de recursos humanos del CNRIC/CECOIC han generado once inmunólogos clínicos y diez inmunólogos experimentales; de este personal, más del 60 % trabajan en la estructura del centro, mientras que el resto lo hacen para otras instituciones públicas dedicadas a la salud.

**RESUMEN PROSPECTIVO**

Con ocasión de proponer el modelo venezolano como referencia para el desarrollo de la inmunolo-

TABLA II Atención médica clínica (consultas externas; inter)

Tipo de consulta	Regiones									Totales
	Andes	Zulia	C. Occid.	Central		Guayana	Nororient		Capital	
				Carabobo	Aragua		Sucre	Anzoat.		
Primera	255	48	44	188	55	115	71	40	184	1.000
Sucesivas	583	227	92	306	97	317	280	60	789	2.751
Inter	17	-	23	26	-	-	-	30	36	132
Enfermedades alérgicas*	210	20	26	76	40	85	59	14	129	659
Inmunodeficiencias*	1	-	2	-	-	1	2	2	3	11
Enfermedades inmunológicas*	31	22	15	38	11	27	10	24	27	205
Otras, no inmunológicas*	3	2	-	28	4	2	-	-	7	46
Sin diagnóstico*	10	2	-	46	4	-	-	-	21	79
Totales*	855	275	157	520	152	432	351	130	1.009	3.883

\* Causas, primeras consultas.

TABLA III Atención médica de laboratorio (inmunodiagnóstico clínico) 1983\*

Nombre de la prueba	Totales
Complemento sérico (CH50)	5.433
A. antinucleares	5.211
A. antitiroideos	782
F. reumatoideo	2.747
A. anti-ADN	1.061
A. estreptolisinas	383
A. cardiolipina	2.350
FTA-abs	566
Inmunoglobulinas (G, A, M)	7.753
Componentes-complemento (C3, C4 C1 Inh.)	1.725
IgE total	154
IgA secretora (saliva)	220
Ag hepatitis vírica	8.888
CEA	77
Alfafetoproteína	98
Crioprecipitados	726
Serología (infecciosas)	3.259
Citología nasal	645
Biopsias (inmunofluor)	108
Tipaje HLA	932

\* A escala nacional.

gía clínica en países en desarrollo<sup>20</sup>, identificábamos tres situaciones, que a nuestro entender requieren acometerse prontamente.

TABLA IV División nacional de inmunogenética

<i>Programa Nacional de Trasplante Renal</i>	
Total tipaje HLA-A, B, C,	361
Pruebas cruzadas,	236
Pruebas cruzadas pretrasplante,	59
Donante de cadáver,	17
Cultivos mixtos, 35 familias	
Número receptores cadáveres,	39
Total trasplantes,	70
(cadáver, 33; vivo, 37)	
Total pruebas,	747
<i>HLA-B27</i>	
(enfermedades reumáticas)	
Pacientes estudiados,	44
Familias,	1
Total pruebas,	49
<i>Estudios familiares especiales</i>	
Total,	12*
<i>Estudios de paternidad</i>	
Total,	6*
<i>Linfocitotoxinas en receptores</i>	
(presensibilización)	
Pacientes,	110*
Evaluación mensual, panel de 40 células*	
Total,	44.000 pruebas

\* Estadística, 1983 (atención médica).

cho por hacer y resolver; sin embargo, lo logrado en tan corto lapso de tiempo es realmente notable. La inmunología clínica está experimentando una progresiva expansión, lo que ha redundado en haber adquirido una posición definitiva en salud pública.

AGRADECIMIENTO

Mi agradecimiento público a mis compañeros inmunólogos: G.E. de Pérez-Rojas, M. Hernández, L. Quijada, L.H. Caldera, F. Oropeza, M.<sup>a</sup> E. Flores, R. de Rincón, N. de Marcano, M.<sup>a</sup> T. Rivero, J. Carvajal, E. Feo Figarella, C.E. Contreras, R. Ramírez, I. Blanca, I. Machado, D.P. de Ponce, J.C. Molina, S. de Orta, J. Luis, M.<sup>a</sup> de los Reyes Petrola, J.F. Muñoz, M. Crisancho, A. Espinoza, A. Rangel, O. Meilijson, C.L. Sanoja, A. Rivas, Ch. Pascual y Luis Yarzabal, cuyas contribuciones han sido fundamentales en el establecimiento de la inmunología clínica como una nueva especialidad médica en Venezuela.

Bibliografía

1. World Health Organization. Clinical immunology: Report of a WHO Scientific Group. WHO Technical Report Series, 496. Ginebra, 1972.
2. Whittingham S, Mackay IR. Design and functions of a department of clinical immunology. Clin Exp Immunol 1971; 8:857-862.
3. Bloch KJ, Hess EW, Reed CE et al. Clinical immunology: Meeting report of the Committee on Hospital Based. Laboratory and clinical immunology of the American Association of Immunologist, 1975. J Immunol 115 (2):609-611.
4. Natvig JB, Lambert PH, Bentwich Z et al. IUS report. Clinical immunology. Scand J Immunol 1976; 5:1-10.
5. Bentwich Z, Bianco NE, Jager L et al. Use and abuse of laboratory tests in clinical immunology: Critical consideration of eight widely used diagnostic procedure. Clin Immunol Immunopathol 1982; 24:122-138.
6. Pérez-Rojas G, Penchaszadeh G, Tapanes F et al. Physiopathology of systemic lupus. A new hypothesis. Proceedings on streptococcal disease and immune-response. Universidad de Rockefeller. Nueva York, Academic Press, 1980; 507-520.
7. Pérez-Rojas G, Marcano N, González L et al. HLA Werner disease.

Histocompatibility testing. Copenhagen, Munksgaard 1980; 58.

8. Pérez-Rojas G, Penchaszadeh G, Rodríguez M, Armas P, Bianco NE. Dw4-Cw3-B40 haplotype in rheumatoid arthritis. Histocompatibility testing. Copenhagen, Munksgaard 1980; 61-62.

9. Golindano CE, Grases PJ, Machado I et al. Complejos inmunológicos y antigenemia en hepatitis viral. Acta Científica Venezolana 1981; 32:433-436.

10. Blanca I, Grases PJ, Matos M et al. Immunology of human gastric cancer. A preliminary report. Cancer 1982; 49:1.810-1.816.

11. Arango M, Oropeza F, Anderson O, Contreras CE, Bianco NE, Yarzabal L. Circulating immune complexes in Paracoccidioidomycosis. Mycopathologia 1982; 79:153-158.

12. Marcano NB, Rivas A, Feo Figarella E et al. Cell mediated effector mechanisms in aging humans. Int Arch Allergy App Immunol 1982; 69:7-11.

13. Contreras CE, Orozco A, Sánchez P, Oropeza F, Bianco NE. Physiological aspects of circulating immune complexes in normal population. Clin Exp Immunol 1982; 48:693-699.

14. DeFreitas ME, Kondracki E, Pérez-Rojas G, Bianco NE. Further aspects of T cell function in systemic lupus erythematosus. Immunol Communications 192; 11:113-120.

15. Ponce DP, Anderson O, Ilja R, Monzón A, Bianco NE. Serum total IgE in normal venezuelan school children. Clin Allergy 1983; 13:521-528.

16. Orozco A, Contreras CE, Sánchez P, Meilijson O, Bianco NE. Solid phase Clq microassay for the rapid de-

tection of circulating immune complexes. J Immunol Method 1983; 59:237-243.

17. Pérez-Rojas G, Paul-Moya H, Bianco NE, Abadí I. Seronegative spondyloarthropathies and HLA antigens in a mestizo population. Tissue Antigen/1 1984; 23:107-111.

18. Machado I, Ruiz-Diez C, Blanca I, Bianco NE. Characterization of cell mediated immunity in long-term survivors from gastric or colorectal cancer. Am J Surg 1984; 147:334-338.

19. Feo-Figarella E, Morillo F, Blanca I, Bianco NE. Failure of cell mediated effector mechanisms in lung cancer. J Nat Cancer Inst 1984; 73:1-6.

20. Bianco NE. Clinical immunology as a new especiality in public health. A model for developing countries. Bull Pan Am Health Organ 1982; 16: 65-70.

#### Fe de erratas

En el último número publicado (Vol. 3. Núm. 4, octubre-diciembre), en el trabajo titulado "Polimorfismo genético del sistema de antígenos Ia humano", de A. Núñez-Roldán, se deslizaron varios errores tipográficos, no imputables al autor del mismo, en la transcripción del resumen en inglés. Para subsanar ese error, publicamos integro de nuevo el resumen en inglés, tal y como debería aparecer.

#### The polymorphism of the Ia human antigenic system

In the first part of the paper it is stressed the complexity of the system which is based on the simultaneous presence of an allelic polymorphism with an isotopic diversity. Later in a brief historical review it is shown how three allelic series were described using serological methods. The serology was also used to demonstrate: a) the similarity with the murine Ia system, b) the existence of linkage disequilibrium of the allelic series and c) the confirmation of a new series called SB, described previously by cellular methods. The presence of several allelic series raised the question about their expression on one or several mo-

lecules. The serology could not help to answer this question. Instead, biochemical methods like bidimensional electrophoresis used on molecules extracted from homozygous cells and mutant cell lines, helped to demonstrate the existence of several genes codifying different Ia molecules. Fine structural studies showed the similarity of Ia-E/C with DR and Ia-A with MT/MB. On the other hand, cellular analysis evidenced a diverse distribution of the Ia-molecules: the monoclonal antibody IVD2 (anti-MB) was positive preferentially with B cells, instead the monoclonal antibody 109d6 (anti-MT3) was positive preferentially on monocytes.

In the second part of the paper, genetic and immunochemical studies are described in which monoclonal antibo-

dies recognizing distinct epitopes are used. From these studies come out that the epitope 109d6 is present in both DR4 and DR7 cells. Nonetheless in DR4 cells, the epitope 109d6 is located on DR molecule and in DR7 cells it is found on MT/MB molecule. Familiar studies confirmed the presence of the same epitope on different molecules. From these data it is concluded the existence of interloci determinants, i.e. Ia genes share DNA segments codifying the same antigenic determinants. In this paper it is strongly suggested that this phenomenon is caused by a gene conversion mechanism. It is also postulated the possibility that a continuously acting gene conversion mechanism could give rise to a homogeneity of the human Ia system.