
MOLECULAS DE HISTOCOMPATIBILIDAD Y ENFERMEDADES ASOCIADAS

Esther Ocaña Pérez.

Complejo Hospitalario de Jaén.

1. Moléculas de Histocompatibilidad

Las moléculas de histocompatibilidad, que en humanos se denominan **moléculas HLA**, fueron inicialmente conocidas por su participación en el rechazo de tejidos y órganos trasplantados. Sin embargo, estas moléculas tienen otras funciones, entre las que se incluyen llevar a cabo la respuesta inmune, sin la cual no sería posible la defensa de los organismos frente al ataque de agentes extraños. Las moléculas HLA se encuentran insertas en las membranas celulares, están formadas por dos glicoproteínas unidas entre sí por interacciones de naturaleza no covalente. Las moléculas de HLA clásicas son de dos tipos: clase I y clase II. Ambos tipos de moléculas se diferencian tanto en la estructura como en las funciones que desempeñan en la respuesta inmune.

Las **moléculas HLA de clase I**, poseen una cadena mayor altamente variable denominada, cadena pesada, mientras que la cadena más pequeña, *cadena ligera*, corresponde a la $\beta 2$ *microglobulina* que es invariable en todos los individuos. Figura 1. La parte extracelular de la cadena pesada posee tres dominios, α -1, α -2 y α -3; los α -1 y α -2 conforman la hendidura o sitio de unión a los péptidos y tiene una composición muy variable en aminoácidos, siendo el dominio α -3 muy constante. Las moléculas HLA de clase I se encuentran en la mayoría de las células del organismo.

Las **moléculas HLA de clase II**, poseen dos cadenas, α y β muy similares en tamaño y muy variables en sus dominios extracelulares α -1 y α 2 y β 1 y β 2, pues conforman el sitio de unión a los péptidos, al igual que las moléculas HLA de clase I Figura 1. Las moléculas de histocompatibilidad clase II se encuentran en la mayoría de las células inmunocompetentes (células dendríticas, linfocitos B, macrófagos y linfocitos T activados)

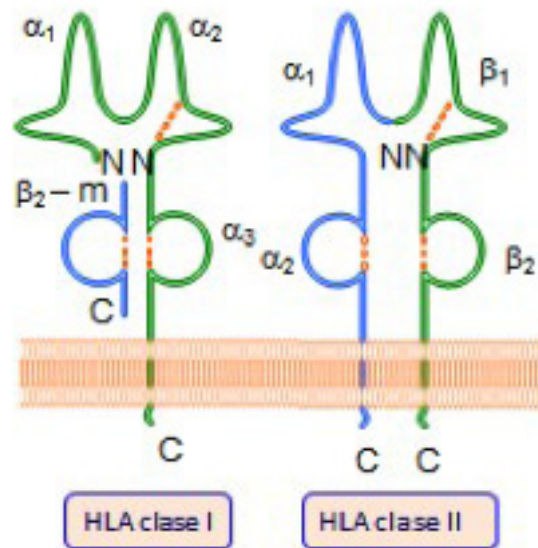


Figura 1: Estructura de las moléculas de histocompatibilidad. www.inmunologíaonline.es.

Además de las moléculas HLA clásicas, existe otro grupo de moléculas de histocompatibilidad clase I no clásicas, HLA-G, HLA-E y CD1, que se caracterizan por ser muy poco polimorfas.

2. Complejo Mayor de Histocompatibilidad

Las moléculas HLA están codificadas por un conjunto de genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6 que se denomina *Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC)* y contiene más de 220 genes con funciones diferentes Figura 2. Las moléculas HLA de clase I se encuentran codificadas por los genes A, B y C, que dará lugar a la cadena pesada de las moléculas HLA-A, HLA-B y HLA-C, mientras que el gen que codifica la cadena de la B2-microglobulina se encuentra en el cromosoma 15. Las cadenas alfa y beta de las moléculas HLA de clase II están codificadas por los genes DR, DP y DQ.

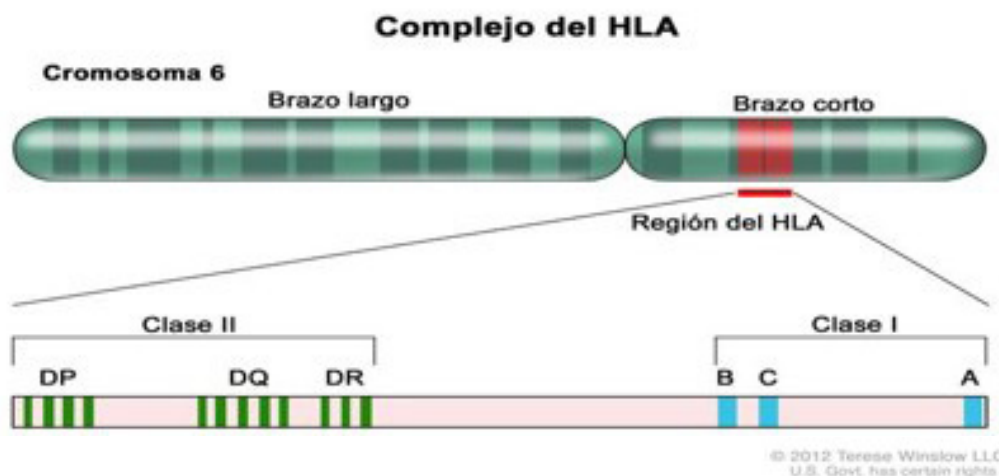


Figura 2: Complejo MHC. Cromosoma 6 humano con amplificación de la región de MHC. Se muestra las ubicaciones específicas de los locus para los alelos HLA de clase I (A,B,C) y clase II (DR,DP y DQ). www.cancer.gov.

Los genes del MHC se caracterizan por ser altamente polimórficos, con un elevadísimo número de alelos, actualmente se conocen 9749 alelos diferentes para clase I y 3274 para clase II, este gran polimorfismo genético da lugar a una elevada diversidad de moléculas de histocompatibilidad.

Otra característica de los genes del MHC es la codominancia. Los genes del MHC se caracterizan por heredarse de forma codominante de padres a hijos. El conjunto de genes que se heredan en conjunto de un progenitor se denomina haplotipo, por lo que cada célula (excepto las células germinales) poseerá un haplotipo paterno y otro materno. Como existen tres genes Clase-I (HLA-A, HLA-B y HLA-C) y cada persona hereda un juego de cada progenitor, cualquier célula de un individuo podrá expresar 6 tipos diferentes de moléculas MHC-I. En el locus de Clase-II, cada individuo hereda un par de genes HLA-DP (DPA1 y DPA2, que codifican las cadenas α y β), un par de genes HLA-DQ (DQA1 y DQA2, para las cadenas α y β), un gen HLA-DR α (DRA1) y uno o dos genes HLA-DR β (DRB1 y DRB3, -4 o -5). Así, un individuo heterocigoto puede heredar 6 u 8 alelos de Clase-II, tres o cuatro de cada progenitor. Figura 3.

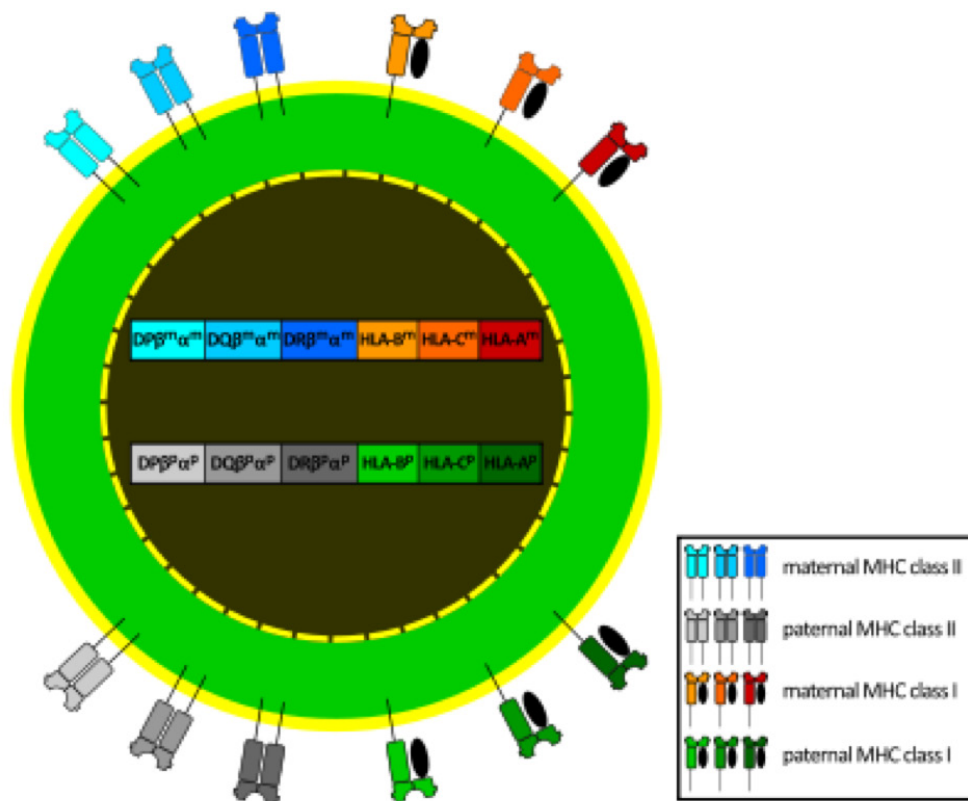


Figura 3: Expresión codominante de los genes del MHC.

3. Nomenclaturas de los genes del MHC

Cada nombre de alelo HLA tiene un número único correspondiente a un máximo de cuatro grupos de dígitos separados por dos puntos. Todos los alelos reciben al menos un nombre de cuatro dígitos. En la Figura 4 se representa las recomendaciones actuales de nomencla-

tura de los alelos HLA. La difusión de nuevos nombres y secuencias de alelos es de suma importancia en el ámbito clínico y por medio de la obra del Grupo de Informática HLA y en colaboración con el Instituto Europeo de Bioinformática, somos capaces de proporcionar el acceso público a los datos a través de los sitios web <http://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/> y <http://hla.alleles.org>. Estas actualizaciones regulares aseguran que las nuevas secuencias se transmitan a la comunidad científica y a los profesionales que trabajan en estudios de histocompatibilidad.

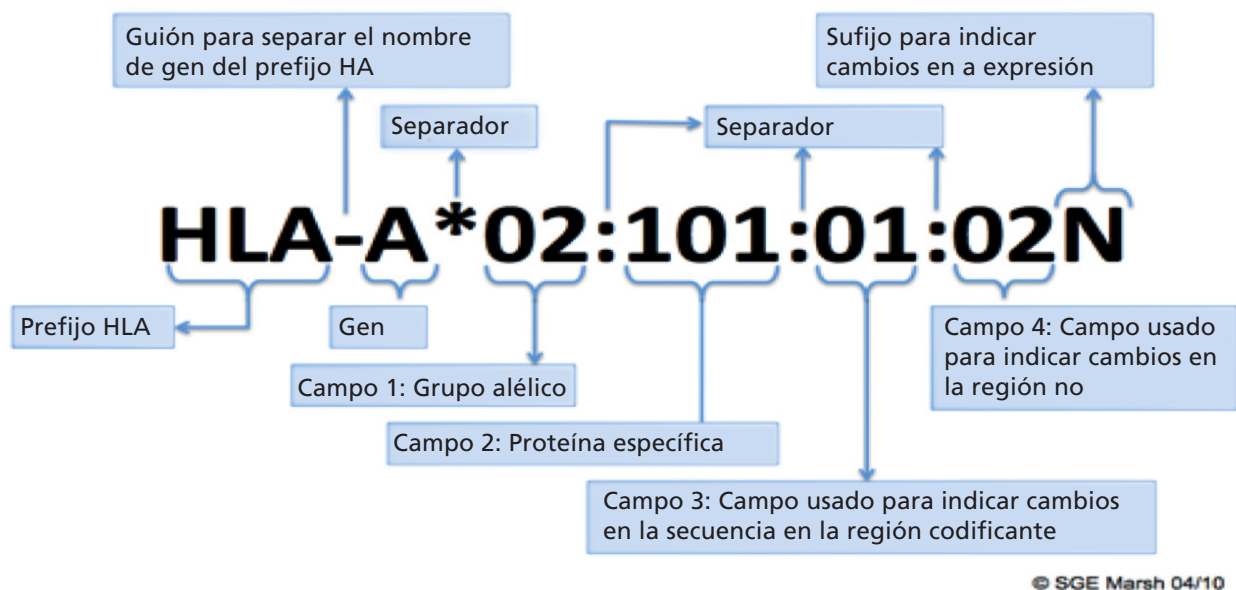


Figura 4: Nomenclatura de los genes del MHC. Modificada de <http://hla.alleles.org/nomenclature/index.html>.

4. Métodos de análisis de las moléculas de histocompatibilidad

Al análisis que se realiza en el Laboratorio de Inmunología para conocer el tipo de moléculas de histocompatibilidad o los alelos génicos de un determinado individuo, se le denomina **tipaje HLA**. Este tipaje se hace utilizando bien métodos serológicos o de biología molecular (genéticos), ó ambos si se requiere.

El **método serológico**, se realiza para identificar los tipos de molécula HLA presentes en las membranas celulares de los linfocitos, siendo el método más utilizado el *test de microlinfo-citotoxicidad* mediada por complemento. Éste se realiza enfrentando los linfocitos a estudiar a una batería de anticuerpos monoclonales específicos para cada uno de las moléculas HLA posibles. Posteriormente se añade complemento de tal manera que en los pocillos en los que se encuentren los anticuerpos específicos con las moléculas HLA de un individuo determinado, se producirá lisis celular que es visualizada al microscopio. Para identificar las células muertas y vivas, se usan los fluorocromos naranja de acridina y bromuro de etidio. El primero, tiñe a las células de rojo, y nos indica cuales están muertas ya que se fija al ADN y el segundo tiñe las células vivas de color verde brillante.

El alto grado de polimorfismo del sistema HLA no puede ser completamente analizado por las técnicas serológicas por lo que se ha tenido que recurrir a *técnicas de biología molecular*. Las técnicas de biología molecular requieren la extracción de ADN, que generalmente se obtiene a partir de muestras de sangre periférica, aunque se podría utilizar otro material biológico, como células de la mucosa bucal, células de cordón umbilical, etc. Posteriormente se procede a la amplificación de un segmento de ADN por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los métodos más difundidos que utilizan la PCR incluyen la amplificación de ADN con *primers de secuencia específica (PCR-SSP)*, y la amplificación de ADN seguida de la hibridación con sondas de oligonucleótidos de secuencia específica (PCR-SSOP).

En el caso de la técnica PCR-SSP se procede al montaje de diversas reacciones de PCR para cada locus, utilizándose en cada una de ellas un conjunto de primers o cebadores, en número variable, cuyas secuencias discriminan las diferentes variantes que puede presentar el locus, de forma tal que sólo se produce reacción de amplificación cuando el ADN contiene el alelo que corresponde al grupo de primers de la reacción particular. En cambio, el método SSOP incluye la amplificación del ADN de una región dada, su unión a un soporte sólido y desnaturalización, y la adición de sondas marcadas con biotina, digoxigenina o P_{32} , entre otros. El perfil obtenido será característico de cada alelo y se detectará por quimioluminiscencia o autorradiografía. Otros métodos como la secuenciación del ADN han sido utilizados para evaluar la histocompatibilidad, y han permitido el conocimiento de nuevos alelos.

5. Moléculas de histocompatibilidad y enfermedad

La importancia del laboratorio de histocompatibilidad en los programas de trasplante de órganos sólidos o de progenitores hematopoyéticos es llevar a cabo la tipificación HLA para determinar el grado de compatibilidad que exhibe la pareja receptor/donador para el trasplante. Pero otras de las funciones del laboratorio de histocompatibilidad es realizar el análisis de determinadas moléculas o productos génicos de HLA que se asocian a diferentes enfermedades.

El extraordinario polimorfismo de las moléculas HLA y sus genes está ayudando a comprender por qué unas personas desarrollan unas enfermedades y otras no. Así, desde hace varias décadas se sabe que el padecimiento de ciertas enfermedades se asocia con el incremento en la frecuencia de un determinado alelo HLA. Esta asociación cuando tiene un valor estadísticamente significativo, se viene considerando como un *factor de susceptibilidad* o un marcador de riesgo a padecer una determinada enfermedad. Esto puede cifrarse estadísticamente como "riesgo relativo" (RR) y da una idea de la mayor o menor probabilidad que tiene un sujeto a padecer una determinada enfermedad si presenta dicho marcador o alelo HLA con respecto a aquellos individuos que no lo tienen. El riesgo relativo (RR) se puede calcular dividiendo la proporción del número de pacientes con y sin antígeno entre la proporción de ese antígeno en controles normales, el RR se refiere pues a cuanto más

probablemente una persona manifestará una enfermedad particular si está presente un antígeno HLA específico; mientras mayor es el RR más significativa es la asociación. Desde un punto de vista diagnóstico mientras más alto es el RR, más útil puede ser el tipaje HLA para establecer el diagnóstico.

Entre las enfermedades asociadas a antígeno HLA se incluyen la susceptibilidad a agentes infecciosos, un gran número de trastornos mediados por el sistema inmunológico como las enfermedades autoinmunes y algunas otras situaciones clínicas. Sin embargo, en ninguna de estas la asociación estadística es absoluta, lo cual es indicador de que algunos otros genes, así como factores ambientales, desempeñan su papel en el mecanismo fisiopatológico de las mismas. Por ejemplo, la mayor asociación HLA-enfermedad conocida la presenta la espondilitis anquilosante con el HLA-B27.

Son varias las ideas que se discuten para intentar explicar la fenomenología de asociación:

1. La hipótesis de la semejanza molecular en la que se postula que la estructura de agentes infecciosos es similar a los antígenos HLA, por lo que puede existir reactividad cruzada.
2. La hipótesis del receptor, en la cual ciertos antígenos HLA, pueden actuar como receptores específicos para agentes infecciosos y que tal evento se ligue con el estado de enfermedad.
3. La hipótesis del antígeno HLA modificado por antígenos extraños, estimulando el reconocimiento por células inmunológicamente activas.
4. Es plausible pensar en la presencia de genes localizados dentro del sistema HLA que no le pertenecen, pero que sean los que produzcan la enfermedad. Es posible que más de un mecanismo de los propuestos esté involucrado.

A continuación vamos a describir algunas de las asociaciones HLA-enfermedad más utilizadas en la práctica clínica.

Espondilitis anquilosante y HLA B27

Se sabe que la espondilitis anquilosante (EA) y otras enfermedades relacionadas, tienen un fuerte componente genético. Una teoría es que un desencadenante ambiental hará que las personas con ciertos genes para la EA la desarrollen. Este disparador, sin embargo, no se ha encontrado, aunque existen varias teorías que dicen que los microbios, tales como bacterias intestinales, podrían estar involucrados en la patogénesis de la enfermedad. El HLA B27 se encuentra en el 5-10 % de la población y se suele asociar a diferentes patologías autoinmunes. Alrededor del 90 % de los pacientes con EA tienen HLA B27 positivo. El HLA B27 también está presente en el 50 % de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal con espondilitis y psoriasis vulgar con espondilitis, uveítis anterior aguda aislada, espondiloartropatías idiopáticas y sinovitis enteropática.

Diferentes alelos de HLA B27 tienen diferentes fuerzas de asociación a la EA, lo que hace

que las pruebas genéticas sean más útiles que las pruebas serológicas. El HLA-B*27:02 y B*27:05 están fuertemente asociados. Recientemente se pensaba que B*27:06 y B*27:09 eran protectoras pero se han reportado un número de casos en pacientes que tienen estos alelos. En los últimos cinco años, un número de nuevos genes se han descubierto que parecen contribuir a la susceptibilidad de la EA. Estos incluyen el receptor de la interleucina-23 (IL-23R) y la proteína aminopeptidasa del retículo endoplásmico (ERAP1). EL ERAP1 juega un papel en la descomposición de las proteínas en el cuerpo en moléculas más pequeñas conocidas como péptidos. El gen interactúa con HLA-B27 para afectar a cómo estos péptidos se presentan al sistema inmune. Este es un proceso esencial para el montaje de una respuesta inmune a la invasión de patógenos, pero cuando va mal, puede resultar en que es el sistema inmune el que causa inflamación y daña el tejido.

Enfermedad de Behcet y HLA B51

La enfermedad de Behcet es una enfermedad reumática crónica que causa una inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis), caracterizada por un curso de remisiones y recaídas de úlceras orales, úlceras genitales, lesiones de la piel y lesiones oculares. Puede afectar a las arterias y las venas de casi cualquier sistema y se ha demostrado que involucran los sistemas gastrointestinales y neurológicos. La molécula HLA B51 es el factor de riesgo más fuertemente asociado a la enfermedad de Behcet y ha demostrado una fuerte asociación en pacientes de Asia y Turquía, aunque la asociación de pacientes de raza caucásica es mucho más débil. Esto ha llevado a la búsqueda de otros genes que pueden ser los verdaderos marcadores de la enfermedad. Un estudio ha encontrado una posible asociación con HLA-B*57:01. Otros genes del MHC que pueden estar involucrados incluyen MICA, aunque esto se debe a un desequilibrio de unión con HLA B51 y los genes del factor de necrosis tumoral. Otros sistemas genéticos no MHC se cree que también participan en la enfermedad Behcet como el gen de la interleucina-1 y mutaciones en el gen de la fiebre mediterránea familiar (MEFV).

Coriorretinopatía en perdigonada (birdshot)

La coriorretinopatía en perdigonada es una forma rara de uveítis posterior bilateral, que representa del 1 al 3 % de todos los casos de uveítis. Es la enfermedad con la asociación más fuerte a un antígeno HLA clase I, con más del 95 % de los pacientes portando el antígeno HLA-A29. Se ha estimado que el riesgo relativo de los portadores de HLA-A29 de desarrollar coriorretinopatía en perdigonada estaría entre 50 y 250. El HLA-A*29:02, que es el alelo A29 más frecuente en la población caucásica, es también el alelo más frecuentemente asociado con coriorretinopatía en perdigonada en caucásicos. Sin embargo, la enfermedad ha sido observada también en pacientes caucásicos con HLA*29:01. La coriorretinopatía en perdigonada es extremadamente rara en Asia donde el alelo HLA-A*29 más frecuente es A*29:01. Se desconoce el mecanismo por el cual el HLA-A29 confiere susceptibilidad a coriorretinopatía en perdigonada. Algunas razones propuestas incluyen mimetismo molecu-

lar antígeno-específico después de una infección o una posible intervención del antígeno-S de retina. La presencia de HLA-A*29 por sí sola no es suficiente para un diagnóstico de coriorretinopatía en perdigonada, ya que hay casos de pacientes que no tienen el HLA-A*29. De hecho, la prevalencia de HLA-A*29 en la población caucásica (alrededor del 7 %) es mucho mayor que la frecuencia de la enfermedad y es probable, como con muchas enfermedades asociadas al HLA, que otros factores estén involucrados. No obstante, la fuerte asociación sugiere que las pruebas genéticas para HLA-A*29, son más útiles que las pruebas serológicas, como herramienta de apoyo al diagnóstico

Diabetes mellitus insulina dependiente

La diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID) se caracteriza por ser un tipo de diabetes autoinmune que incluye la presencia de algunos autoanticuerpos: anti-islotos pancreáticos, anti-glutamato dextracarboxilasa, anti-tirosina fosfatasa y anti-insulina, además de niveles bajos de péptido C y una susceptibilidad genética característica. El hecho de que el 50 % de los gemelos homocigóticos y que el 15-20 % de los hermanos de un diabético con su mismo HLA padezca también la enfermedad, indica claramente que hay una serie de factores genéticos en el origen de ésta enfermedad. Hasta la fecha, al menos 15 regiones cromosómicas se han relacionado con el desarrollo de la enfermedad, especialmente en la región HLA clase II. Se observó que la mayoría de los pacientes DMID son DR3 ó DR4 y que los individuos DR2 estaban «protegidos». Sin embargo, el hecho de que el 38 % de la población general sea DR3 ó DR4 indica que debe haber otros factores. Se ha visto posteriormente que el 95 % de los pacientes DR4 que tenían un alelo DQB1*0302 eran diabéticos, mientras que los DR4 con alelo DQB1*0301 no lo eran. Estos datos sugieren que son más importantes las moléculas HLA DQ en la susceptibilidad a la diabetes y que la asociación con DR descrita en un principio se debía al desequilibrio de ligamiento (asociación entre alelos) existente entre los genes HLA DR y HLA DQ. Más del 90 % de los pacientes de raza caucásica con DMID tienen los haplotipos DRB1*03:01, DQA1*05:01, DQB1*02:01 (DR17, DQ2) o DRB1*04:01, DQA1*03:01, DQB1*03:02 (DR4, DQ8), particularmente donde la edad de inicio es de menos de 15. Los pacientes heterocigotos para estos haplotipos corren un mayor riesgo de susceptibilidad. La resistencia a DMID es conferida por algunos alelos DQ6 (DQA1*01:02, DQB1*06:02, que confieren protección en poblaciones caucásicas).

Psoriasis vulgar

La psoriasis vulgar es la forma más común de las psoriasis. Es una enfermedad inflamatoria crónica, inmune mediada, de la piel que se manifiesta como elevaciones o placas de la piel que contienen pus. Estudios poblacionales han demostrado que la psoriasis vulgar tiene un componente genético, observándose que familiares de pacientes con la enfermedad corren mayor riesgo de desarrollar la enfermedad que la población general. Otros estudios, han mostrado que el gen que más se asocia con la predisposición a psoriasis vulgar, y responsable probablemente de entre un 35 al 50 % de los riesgos hereditarios, es el HLA-

C*06. Aproximadamente el 87 % de los pacientes con psoriasis vulgar son portadores de este gen. Otros genes no HLA que han mostrado asociación, son polimorfismos funcionales en los genes de los factores que controlan la inflamación como TNF α .

Artritis reumatoide

Se ha indicado que varios loci genéticos contribuyen al riesgo de desarrollar artritis reumatoide (AR). De estos, el HLA-DRB1 es el más importante y aporta 30-50 % del riesgo de susceptibilidad genética en general. Inicialmente se pensaba que la asociación era con el HLA-DR4, pero estudios posteriores han demostrado una asociación entre AR y múltiple alelos HLA-DRB1 que comparten secuencias comunes en las posiciones 70-74 en la secuencia. Esto ha llevado a la hipótesis del *epítipo compartido*. Los aminoácidos en estas posiciones influyen en el enlace peptídico y en el contacto entre el MHC y receptor de linfocitos T. Los epítipos compartidos que confieren un mayor riesgo son por lo tanto las secuencias de aminoácidos: QKRAA, QRRAA, RKRAA y RRRRAA. Los alelos HLA-DRB1 con una de estas secuencias incluyen el HLA-DRB1*01:01, HLA-DRB1*01:02, HLA-DRB1*04:01, HLA-DRB1*04:04, HLA-DRB1*04:05, HLA-DRB1*04:08, HLA-DRB1*10:01, HLA-DRB1*13:03, HLA-DRB1*14:02 y HLA-DRB1*14:06. Hay un efecto aditivo de genes tal que pacientes homocigotos o de heterocigosidad compuesta para los alelos de susceptibilidad a la enfermedad están en mayor riesgo de desarrollarla. Los alelos que no comparten ninguna de estas secuencias están asociados con protección frente a la AR y son el HLA-DRB1*03, HLA-DRB1*04:03, HLA-DRB1*04:07, HLA-DRB1*07, HLA-DRB1*08 y HLA-DRB1*09. Un número de otros genes candidatos, que tienen un efecto mucho más pequeño que el HLA-DRB1 y la fosfatasa de tirosina tipo 22 no receptor-PTPN22, también han sido descritos.

Enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca es un trastorno inflamatorio del intestino delgado con un componente autoinmune y hereditario. Se caracteriza por diarrea, distensión abdominal, poco aumento de peso y baja estatura. La enfermedad celíaca es una condición permanente, y es la completa exclusión del gluten de la dieta el único tratamiento efectivo conocido. Esto es efectivo en más del 95 % de los casos.

Los antígenos DQ2 y DQ8 de HLA de clase II son los principales factores de riesgo que predisponen a individuos con enfermedad celíaca y representan más del 35 % del riesgo genético. Cerca del 90 % de los pacientes con enfermedad celíaca expresan las moléculas HLA-DQ2, la mayoría del resto expresan la molécula HLA-DQ8. Hay un efecto correspondiente a la dosis de gen o "efecto dosis -gen" de modo que los pacientes homocigóticos para los genes DQ2 o DQ8 o que son heterocigotos para los genes DQ2 y DQ8 tienen una mayor susceptibilidad a la enfermedad. Los péptidos de gluten deaminados se unen fuertemente a HLA-DQ2 y DQ8 presentando un complejo HLA-péptido de gluten que activa células T CD4+ que producen citocinas proinflamatorias, incluyendo el interferón gamma, que conduce directamente a la remodelación del tejido y aplanamiento de la mucosa intestinal. En la actualidad se considera que la mejor prueba genética de HLA para la enfermedad celíaca

incluye pruebas de HLA-DQA1 junto a las pruebas tradicionales de HLA-DQB1. La molécula DQ2, y en particular la combinación de la molécula HLA-DQA1*05:01-DQB1*02:01, es la más asociada a la enfermedad celíaca. Un pequeño porcentaje de pacientes celíacos expresan el genotipo DQA1*02:01-DQB1*02:02. Los alelos DQ8 asociados con la enfermedad celíaca son DQA1*03-DQB1*03:02. Se ha demostrado que las pruebas genéticas de HLA-DQ2 y DQ8 complementarias a las de histología son importantes para ayudar a confirmar el diagnóstico, especialmente en aquellos pacientes con manifestaciones clínicas atípicas.

BIBLIOGRAFÍA

De Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum.* 2009; 61(10):1287-965.

Reveille JD. An update on the contribution of the MHC to AS susceptibility. *Clin Rheumatol.* 2014; 33(6):749-57.

Sally SW, Petersen J, Law SC, Dudek NL, Nel HJ, Loh KL, et al. A molecular basis for the association of the HLA-DRB1 locus, citrullination, and rheumatoid arthritis. *J Exp Med.* 2013; 210(12):2569-82.

Stankov K, Benc D, Draskovic D. Genetic and epigenetic factors in etiology of diabetes mellitus type 1. *Pediatrics.* 2013; 132(6):1112-22.

Tsai S, Santamaria P. MHC Class II Polymorphisms, Autoreactive T-Cells, and Autoimmunity. *Front Immunol.* 2013; 4:321.

Tsui FW, Tsui HW, Akram A, Haroon N, Inman RD. The genetic basis of ankylosing spondylitis: new insights into disease pathogenesis. *Appl Clin Genet.* 2014; 7:105-15.

Vives-Pi M, Takasawa S, Pujol-Autonell I, Planas R, Cabre E, Ojanguren I, et al. Biomarkers for diagnosis and monitoring of celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(4):308-13

Zucchiatti I, Miserocchi E, Sacconi R, Bandello F, Modorati G. HLA-A29-Positive Uveitis: Birdshot Chorioretinopathy, What Else? *Case Rep Ophthalmol.* 2013;4(3):287-93

<<http://inmunologiaenlinea.es/>>

<<http://hla.alleles.org/>>

<<http://www.allelefrequencias.net/>>

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi (*Residente*), R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, A. Peña (*Residente*), M. Rodríguez (*Presidente*), N. Rico, MC. Villà.

ISSN 1887-6463 – Marzo 2016 (recibido para publicación Abril 2015).