

# Aspectos inmunológicos

M. Serrano\* / N. G. A. Picardo\*

J. L. Rodríguez - San Román\*\* / S. Rull\*

Es hoy indudable de que la hepatitis crónica y aún las formas agudas, cursen con alteraciones inmunológicas que abarcan los distintos campos del sistema inmune. No se puede precisar, en muchos casos, de forma categórica, si estos trastornos son la causa o la consecuencia del daño del parénquima hepático, ya que no siempre puede demostrarse la existencia de un agente etiológico inicial. De hecho, son más profundas las alteraciones inmunitarias que acompañan a las formas de hepatitis crónica activa (HCA), en las que la enfermedad se puede presentar sin que se haya podido demostrar la mediación de una causa primaria. De cualquier forma, existen evidencias por las que puede asegurarse, independientemente del comienzo de la lesión hepática, que ciertos mecanismos inmunopatológicos cooperan de una forma activa en la perpetuación de las hepatitis crónicas<sup>12, 28, 30, 31, 39, 41</sup>.

Analizaremos aquí las alteraciones del sistema inmune que hoy se aceptan en la evolución de las hepatopatías, así como las distintas hipótesis en cuanto a la patogenia de la lesión hepática en la HCA.

## Inmunidad celular (fig. 1)

Los distintos autores que han estudiado este aspecto, coinciden en señalar una alteración cuantitativa en los diferentes subtipos linfocitarios circulantes, pero no existe un acuerdo total, fundamentalmente debido a que las técnicas de estudio, según se utilicen unas u otras, cuantifican subtipos diferentes<sup>6, 9, 24</sup>. Algunos trabajos dirigidos hacia estos aspectos indican una disminución de los linfocitos T en todas las formas de HCA independientemente de la presencia o no de HBsAg<sup>32, 42</sup>, mientras que otros dan más importancia a la linfopenia T en las HCA con HBsAg positivo, e indican valores normales o muy discretamente deprimidos en las formas con HBsAg negativo<sup>9, 24</sup>. Incluso diferenciando las HCA con y sin cirrosis, encuentran en la HCA sin cirrosis un aumento de los linfocitos T y en presencia de cirrosis establecida una disminución de los mismos<sup>9</sup>.

Hay sin embargo menos discrepancias en cuanto se refiere a señalar un aumento cuantitativo del sistema B,

que a su vez, según indican Katz y cols<sup>18</sup>, podría actuar deprimiendo la respuesta T. Por otra parte, una disminución de las células T supresoras permite que los linfocitos B, productores de inmunoglobulinas, aumenten, estableciéndose así un círculo que establecería una perpetuación del desequilibrio en las subclases linfocíticas.

En cuanto a la función linfocitaria en relación a la lesión hepática, existen evidencias de sensibilización de linfocitos T frente a una lipoproteína específica de membrana y resultan ser citotóxicos para los hepatocitos aislados "in vitro" del propio paciente<sup>28, 32, 40, 46</sup>. Este fenómeno podría producirse bien por una alteración estructural de la lipoproteína de membrana debida al agente etiológico, o bien a una pérdida del reconocimiento de la mencionada proteína por el propio sistema inmune, transformándose por tanto en autoantígeno<sup>15</sup>. Estas células T activadas o sensibilizadas frente a las propias células hepáticas podrían inducir una reactividad aumentada de los linfocitos K, productores de la respuesta citotóxica mediada por anticuerpos específicos<sup>7</sup>.

En el análisis "in vitro" de los linfocitos de un paciente con hepatopatía crónica, se puede hallar una positividad del test de MIF (factor de la inhibición de la migración de macrófagos) así como del test de LIF (factor de la inhibición de la migración de leucocitos), frente a la lipoproteína de membrana organoespecífica, relacionándose muy estrechamente con la positividad de los test de citotoxicidad<sup>32, 46</sup>.

Por otra parte, la infiltración linfocítica que se observa en el estudio histopatológico de las HCA, da una imagen "in vivo" de lo que puede demostrarse "in vitro" por los tests de citotoxicidad.

En aquellos casos de HCA en los que puede demostrarse la participación del HBsAg como agente etiológico, también se encuentran positivities de los tests funcionales linfocitarios, evidenciando sensibilizaciones al HBsAg por los test de MIF, LIF y test de transformación linfoblástica (TTL)<sup>4, 32</sup>.

Como complemento a todo ello, son los estudios que se están llevando a cabo sobre la función de los macrófagos en la génesis de la lesión hepática y su interdependencia con las células T<sup>11</sup>.

## Inmunidad humoral (fig. 1)

La evidencia más directa de la exaltación del sistema B es la existencia de hipergammaglobulinemia en la gran mayoría de los enfermos afectos de HCA, indepen-

\* Departamento de Medicina Interna.

\*\* Departamento de Digestivo.  
Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

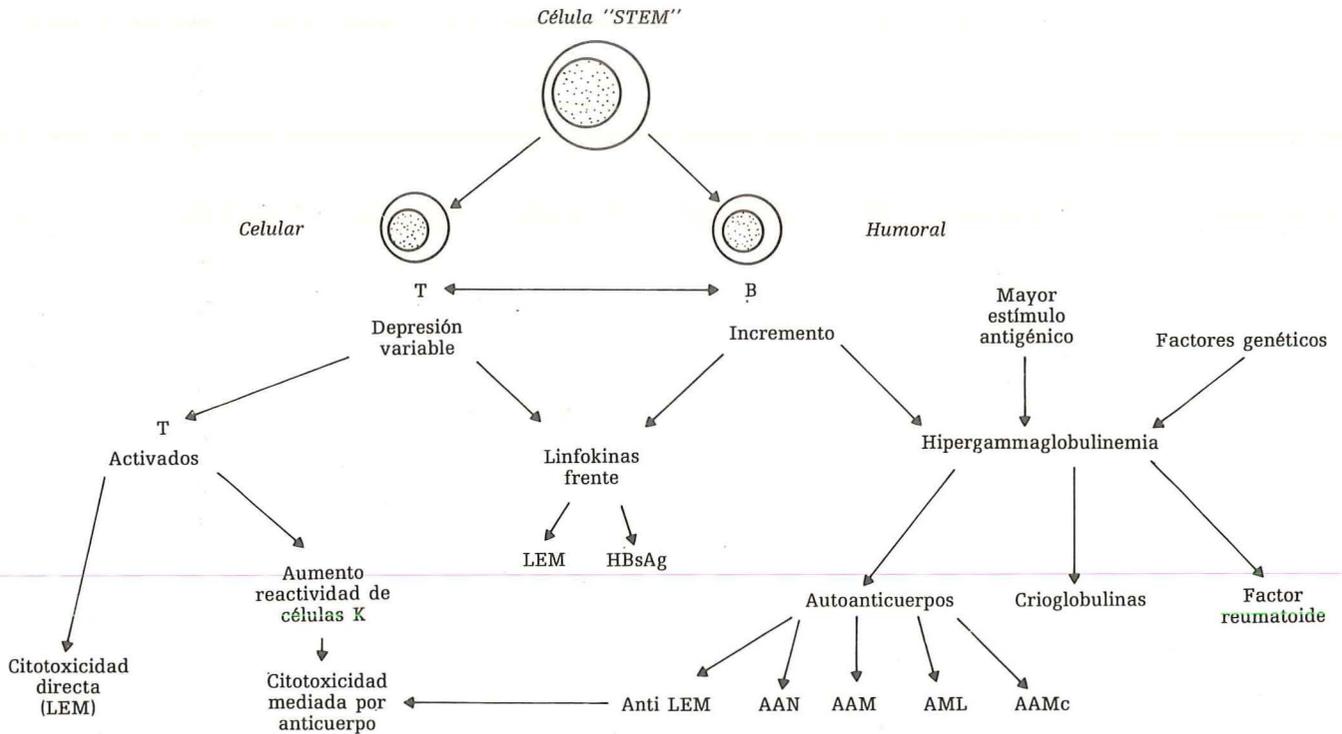


Fig. 1—Esquema de diversas alteraciones inmunológicas que acompañan a la hepatitis crónica activa en algunos casos. LEM: lipoproteína específica de membrana de los hepatocitos; HBsAg: antígeno de superficie del virus B de la hepatitis; AAN: anticuerpos antinucleares; AAM: anticuerpos antimitocondriales; AML: anticuerpos antimúsculo liso; AAMc: anticuerpos antimicrosomales.

dientemente de su etiología, a veces hasta valores superiores a los de la albúmina plasmática. Esta hipergammaglobulinemia que se constata en estos pacientes puede ser expresión de uno, dos o tres de los siguientes mecanismos productores:

a) Ha sido ya mencionado el incremento cuantitativo de los linfocitos B, productores de inmunoglobulinas. En general, se acepta que en esta exaltación desempeña un importante papel la disminución paralela que tiene lugar en el subtipo de células T supresoras.

b) Estímulo antigénico aumentado, como sucede en los casos más evolucionados con circulación colateral, en los que el déficit que existe en células de Kupffer, y la parte de circulación entérica que evita el paso por el hígado hace que no se produzca el suficiente "secuestro" antigénico, determinando una mayor estimulación del sistema productor de anticuerpos<sup>21</sup>.

c) Por último, señalar el posible significado patogénico que en ciertos casos de HCA, comporta la hipergammaglobulinemia. En efecto, en la hepatitis crónica activa "lupoide" y en otras formas, en las que es posible demostrar una etiología por drogas (oxifenacetina) o virus, el incremento en la fracción gammaglobulínica del suero refleja la presencia de autoanticuerpos antitumorales que dan una idea del mantenimiento autoagresivo de la enfermedad. Entre los familiares de enfermos con hepatitis lupoide, es frecuente encontrar cifras elevadas de gammaglobulina, e incluso otros casos de hepatitis lupoide, como expresión de un defecto genético que afecta al sistema inmune, muy posiblemente en relación con los loci de histocompatibilidad en el cromosoma 6, como más adelante se señalará<sup>5, 20, 32, 39</sup>.

En cuanto a las subclases de inmunoglobulinas que se encuentran elevadas, no hay acuerdo unánime, algunos

autores señalan elevación de la IgG mientras otros encuentran incremento en IgG, IgA e IgM<sup>4, 40</sup>.

La presencia de autoanticuerpos antitumorales plantea un problema en el fundamento patogénico de la HCA ya que los anticuerpos detectables (antinucleares, antimúsculo liso, antimitocondriales y antimicrosomales) no son específicos de órgano y parecen más bien un fenómeno colateral que un mecanismo autoagresivo<sup>10</sup>.

La proporción de estos anticuerpos que cada autor detecta en las diferentes formas de HCA es variable, pues depende mucho de la sensibilidad de la técnica y del valor que se den a los títulos hallados. Efectivamente, son frecuentes a títulos bajos y su presencia en títulos altos ha dado origen a que algunos autores hagan una subclasificación de las HCA<sup>26</sup>.

La detección de anticuerpos antinucleares (AAN) y antimúsculo liso (AML) parece que es más propio de las HCA denominadas "lupoides", mucho más frecuentes entre mujeres jóvenes y en ocasiones, acompañadas de fenómeno LE positivo, y es más frecuente su asociación con manifestaciones sistémicas: artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerodermia, etc.,<sup>16, 26, 35, 47</sup> (fig. 2).

Sin embargo, la presencia de anticuerpos antimitocondriales (AAM) es más problemática, pues existen AAM homogéneos propios de la cirrosis biliar primaria de la que aquí no nos ocuparemos, y otros AAM heterogéneos que se presentan en una forma de HCA llamada "de transición", por la confusión clínica a la que a veces se presta con la cirrosis biliar primaria. Estos AAM heterogéneos no reaccionan únicamente con las mitocondrias, sino que presentan reacción cruzada con un antígeno propio del pseudolupus medicamentoso<sup>26, 40</sup> (fig. 2).

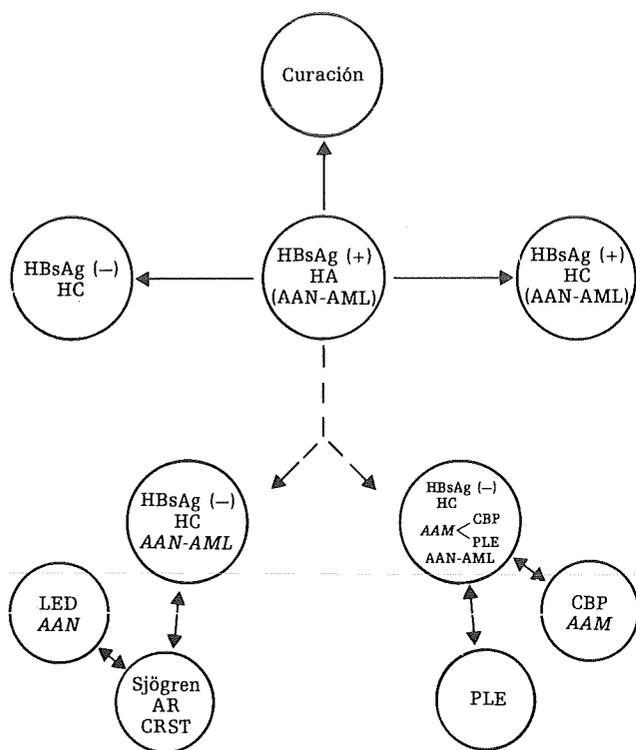


Fig. 2.—Modificado de McSween y Berg (1976). HA: hepatitis aguda; HC: hepatitis crónica; HBsAg: antígeno de superficie del virus B de la hepatitis; AAN: anticuerpos antinucleares; AML: anticuerpos anti-músculo liso; AAM: anticuerpos antimitocondriales. Los paréntesis indican su posible aparición a títulos bajos y el subrayado, su presencia característica en cada entidad. PLE: pseudolupus medicamentoso; CBP: cirrosis biliar primaria; LED: lupus eritematoso diseminado; AR: artritis reumatoide; CRST: Calcinosis cutis, Esclerodermia, Raynaud, Telangiectasias.

Otros anticuerpos son los antimicrosomales (AAM) cuya significación aún no se conoce bien y que podrían ser el marcador de otro subtipo de hepatitis crónica activa <sup>22, 39, 44</sup>.

Otro dato de inmunidad humoral que no es infrecuente en la HCA es la presencia de crioglobulinas de diversos subtipos, pudiéndose presentar éstas en cualquier estadio de la evolución, produciendo a veces por sí mismas patología sistemática <sup>17, 33, 36, 37, 43</sup>.

Según las últimas investigaciones llevadas a cabo por diversos autores, se han podido diferenciar dos antígenos distintos que inducen respuesta inmunitaria en la HCA. Uno de ellos, mencionado en el apartado anterior es la proteína específica hepática (LEM) y el segundo descrito recientemente es otro ligado a la membrana del hepatocito pero distinto al anterior. El primero se detecta en HCA HBsAg (+) y HBsAg (-) y el segundo únicamente en HBsAg (-) <sup>15, 29, 45</sup>.

Es frecuente hallar un test de látex positivo, detectando así el factor reumatoide, no forzosamente implicado en la producción de patología articular <sup>35, 48</sup>.

Hay, por último, otros dos datos que suelen ir unidos. Se trata de la detección de complejos inmunes circulantes y disminución de las tasas séricas de complementos <sup>19</sup>. En efecto, se ha demostrado repetidamente circulación plasmática de complejos inmunes conteniendo antígeno Australia, así como depósitos de estos complejos en diferentes lugares produciendo una patología

inespecífica (glomerulonefritis, artritis del pródromo hepático, poliarteritis nodosa, aneigitis, etc.), aunque no guarda relación la gravedad de la hepatopatía con la presencia de complejos inmunes <sup>2, 3, 8, 32</sup>.

## HLA y hepatitis crónica

Ha sido ya comentada la duda que se plantea a la mayoría de los autores sobre si los fenómenos de autoinmunidad son primarios, sobre los cuales se desarrolla una hepatitis crónica o bien si son secundarios a una alteración antigénica hepática.

Por los estudios que se han llevado a cabo en el campo de la genética, sobre los antígenos mayores de histocompatibilidad situados en el cromosoma 6, se puede afirmar que existen evidencias de una predisposición hacia fenómenos de autoagresión que abarcan el complejo entorno de la respuesta inmune.

En general, se acepta una mayor incidencia de HLA A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub>, así como de B<sub>8</sub> y B<sub>12</sub> <sup>1, 12, 20, 25, 27, 28, 31, 38</sup>. En realidad, el control de respuesta inmune radica en el locus Ir, que aunque también se halla situado en el cromosoma 6, no guarda tan estrecha relación con los locus A y B.

Existe una relación comprobada entre el HLA-B<sub>8</sub> y la hepatitis crónica activa con HBsAg negativo. La incidencia de HLA-B<sub>8</sub> sólo es estrictamente significativa sobre el grupo control en la HCA con fenómenos de autoagresión <sup>23, 27, 34</sup>.

Se han atribuido los fenómenos de autoinmunidad a una pérdida de la función del locus Ir, pero si esto fuera así, lo que en realidad sucedería sería un déficit en la respuesta inmunológica global más que una exaltación de la misma <sup>13</sup>. Otro mecanismo al que se ha responsabilizado de la autoagresión ha sido a una pérdida de la capacidad supresora de los linfocitos T. A los genes que gobiernan esta respuesta supresora se les ha llamado Is. Una disfunción de estos genes conduciría a un trastorno de las células T supresoras, facilitándose con ello una mayor síntesis de anticuerpos contra los propios antígenos (lipoproteína de membrana organoespecífica) y por tanto, se da lugar a autoagresión <sup>13</sup>.

## Hipótesis patogenéticas

El estado de los conocimientos actuales permiten afirmar la existencia de dos mecanismos patogenéticos que cooperan al desarrollo o mantenimiento de las HCA (fig. 3).

1. **Factores exógenos:** virus, o drogas menos frecuentemente, que llevan a cabo la lesión primaria de la cual el hígado puede recuperarse, o de persistir la causa lesional avanzar hacia la cronicidad, o bien incidir sobre proteínas específicas de membrana (lipoproteínas), alterando su estructura antigénica y por tanto, despertando una respuesta inmunitaria celular y humoral <sup>44</sup>. La negatividad en la detección de HBsAg en suero (o en cortes hepáticos por inmunofluorescencia), y la ausencia de antecedentes de enfermedad hepática aguda no descartan la puesta en marcha del mecanismo lesional por factores exógenos aun en el caso de hepatitis "lupoides".

2. **Factores genéticos:** responsables de la respuesta inmune individual que pueden determinar la evolución de la enfermedad. Como hipótesis puede enunciarse la siguiente: la disminución de la función Ir (responsable

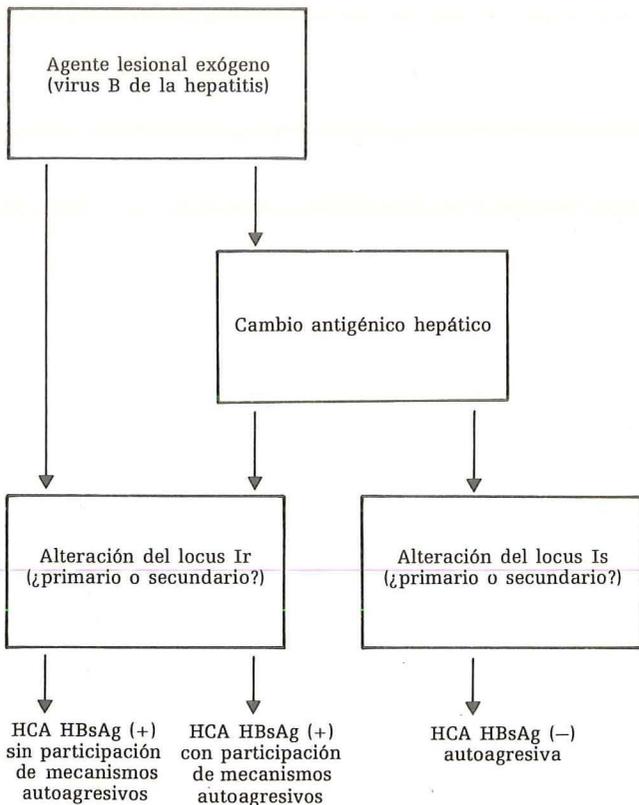


Fig. 3.—Hipótesis patogénica en la perpetuación de las hepatitis producidas por el virus B de la hepatitis (ver texto).

de la respuesta inmunitaria) podría conducir hacia la cronicidad de las hepatitis con déficit inmunitario manteniendo presente el HBsAg durante toda la evolución; mientras que la disfunción Is (responsable de la función supresora de las células T) conduciría a una respuesta exagerada de anticuerpos que anularían la causa primaria y perpetuarían la lesión por mecanismos puramente autoagresivos, evolucionando con negatividad del HBsAg<sup>1, 13, 32</sup>.

Lógicamente, ambos mecanismos se dan imbricados entre sí, de forma que existen rasgos autoagresivos en hepatitis crónicas independientemente de que persista o no el agente etiológico inicial, aunque por los estudios llevados a cabo hasta la actualidad, existen bases para afirmar que las mayores alteraciones en cuanto al aspecto autoagresivo se encuentran en aquellas hepatitis crónicas activas en las que no se puede demostrar al agente lesional primario.

## Bibliografía

1. Bach FH. *Major histocompatibility and its relationship to autoimmune disease*. En "Autoimmunity: genetic, immunologic, virologic and clinical aspects", p. 3. Editado por Talal N. Academic Press. New York. 1977.
2. Bajtai M, Ambrus M, Paal M. *Hepatitis B antigenemia associated with progressive cirrhosis and membranous glomerulonephritis*. Lancet. 1, 102, 1975.
3. Bizosko WJ, Nazarewica T, Krawczynski K. *Glomerulonephritis associated with hepatitis B surface antigen immune complexes in children*. Lancet 2, 477, 1974.

4. Cabarcos Cazón A. *Papel de la inmunidad humoral y celular en el condicionamiento evolutivo de la hepatitis B*. Rev Med Univ Navarra. 23, 51, 1979.
5. Cavell B, Leonhardt T. *Hereditary hypergammaglobulinemia and lupoid hepatitis*. Acta Med Scand, 177, 751, 1975.
6. Chess L, Schlossman SF. *Human lymphocyte subpopulations*. Adv Immunol. 25, 213, 1977.
7. Cochrane AMG, Moussouris A, Thomson AO, Eddleston ALWF, Williams R. *Antibody dependent cell mediated (K-cell) cytotoxicity against isolated hepatocytes in chronic active hepatitis*. Lancet 1, 441, 1976.
8. Cogan MG, Graber ML, Connor DG. *Chronic active hepatitis and membranous glomerulonephritis*. Am J Gastroenterol. 68, 386, 1977.
9. Colombo M, Vernace SJ, Paronetto F. *T and B lymphocytes in patients with chronic active hepatitis (CAH)*. Clin Exp Immunol. 30, 4, 1977.
10. Eddleston ALWF. *Aetiological factors in immune-mediated liver disease. Immunological aspects of the liver and gastrointestinal tract*. Editado por Ferguson A y McSween RNM. MTP Press Ltd. Lancaster. 1976.
11. Ferluga J, Allison AC. *Role of mononuclear infiltrating cells in pathogenesis of hepatitis*. Lancet 2, 310, 1978.
12. Galbraith RM, Eddleston ALWF, Smith MGM. *Histocompatibility antigens in active chronic hepatitis and primary biliary cirrhosis*. Brit Med J. 3, 604, 1974.
13. Gershon RK. *Suppressor T cell dysfunction as a possible cause for autoimmunity*. En "Autoimmunity: genetic, immunologic, virologic and clinical aspects", p. 171. Editado por Tatal N. Academic Press. New York. 1977.
14. Golding PL, Smith M, Williams R. *Multisystem involvement in chronic liver disease. Studies on the incidence and pathogenesis*. Am J Med. 55, 772, 1973.
15. Hopf V, Karl Herman M, Arnold DW. *Detection of a liver membrane autoantibody in HBsAg (-) chronic active hepatitis*. New Eng J Med. 294, 578, 1976.
16. Hurtado Fernández-Llamazares A, Betancor León P, Pera J, Schüller Pérez A. *Síndrome de Sjögren y hepatopatía*. Med Clin. 69, 511, 1977.
17. Jori GP, Buonanno G, D'Onofrio F. *Incidence and immunochemical features of serum cryoglobulin in chronic liver disease*. Gut 18, 245, 1977.
18. Katz SI, Parker D, Turk JL. *B-cell suppression of delayed hypersensitivity reactions*. Nature 251, 550, 1974.
19. Kourilsky O, Leroy C, Peltre AP. *Complement and liver cell function in 53 patients with liver disease*. Am J Med. 55, 783, 1973.
20. Lindberg J, Lindholm A, Iwarson S. *Genetic factors in the development of chronic active hepatitis*. Lancet 1, 67, 1977.
21. Maortua M, Rull S, Ortiz de Landázuri E. *Mecanismos etiopatogénicos de la hipergammaglobulinemia en la cirrosis hepática*. Rev Clin Esp (en prensa).
22. Martín C, Armengol R, Martínez-Vázquez JM, Guardia J. *Valor diagnóstico de los anticuerpos antitejido en Medicina Interna*. Med Clin. 67, 432, 1976.
23. Mazilli MC, Trabace S, Raimondo FD, Visco G, Gandini E. *HLA and chronic active hepatitis*. Digestion 15, 278, 1977.
24. McFarlane IG, Eddleston ALWF, Williams R. *Lymphocyte subpopulations in chronic liver disease*. Clin Exp Immunol. 30, 1, 1977.
25. McKay IR, Morris PJ. *Association of autoimmune active chronic hepatitis with HL-A<sub>1,8</sub>*. Lancet 2, 793, 1972.
26. McSween RNM, Berg PA. *Autoimmune diseases of the liver*. En "Immunological aspects of the liver and gastrointestinal tract."

Editado por Ferguson A y McSween RNM. MTP Press Ltd. Lancaster. 1976.

27. Meyer Zum Büschenfelde KH. *Inmunología del hígado*. XIII Congreso Mundial de Gastroenterología. Madrid. 1978.
28. Meyer Zum Büschenfelde KH. *Inmunología hepática*. Rev Esp Enf Ap Digest. LIII, 173, 1978.
29. Meyer Zum Büschenfelde KH, Manns M, Hütteroth TH, Hopf V, Arnold W. *I.M-Ag and LSP-two different target antigens involved in the immunopathogenesis of chronic active hepatitis?* Clin Exp Immunol. 37, 205, 1979.
30. Mistilis SP, Blackburn CRB. *Active chronic hepatitis*. Am J Med. 48, 484, 1970.
31. Page AR, Sharp HL, Greenberg LJ, Yunis EJ. *Genetic analysis of patients with chronic active hepatitis*. J Clin Invest. 56, 530, 1975.
32. Paronetto F. *Immune mechanisms in liver disease*. En "Immunological aspects of the liver and gastrointestinal tract", p. 319. Editado por Ferguson A y McSween RNM. MTP Press Ltd. Lancaster. 1976.
33. Peici T, Gitlin N. *Immune complex disease of the kidney with chronic hepatitis and cryoglobulinemia*. Lancet 2, 873, 1969.
34. Picardo NGA, Conchillo F. *Hepatitis crónica activa*. Rev Esp Enf Ap Digest. 54, 203, 1978.
35. Picardo NGA, Corzo Robles JJ, Baravalle Luque E, Ortiz de Landázuri E. *Hepatitis crónica activa, con positividad de HBsAg y factor reumatoide con déficit selectivo de C4*. XIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna. Junio 1978.
36. Roux MEB, Christensen AF, Arana RM, Doniach D. *Paraproteins with antibody activity in acute viral hepatitis and chronic autoimmune liver diseases*. GUT 15, 376, 1974.
37. Serrano M, Pérez Ortolá R. *Implicaciones inmunopatológicas de las crioglobulinas*. Med Clin (en prensa).
38. Scott BB, Rajah SM, Losowsky MS. *Histocompatibility antigens in chronic liver disease*. Gastroenterology 72, 122, 1977.
39. Sherlock S. *Chronic hepatitis*. En "Gastroenterology III". 268. Editado por Bockus HL. Saunders Co. Philadelphia. 1976.
40. Sherlock S. *The immunology of liver disease*. Am J Med. 49, 693, 1970.
41. Sherlock S. *Chronic hepatitis*. GUT 15, 581, 1974.
42. Simjee AE, Hamilton-Miller JMT, Thomas HC, Brumfitt W, Sherlock S. *Antibodies to Escherichia Coli in chronic liver diseases*. GUT 16, 871, 1975.
43. Summerskill WHJ. *Chronic active liver disease*. Gastroenterology 66, 450, 1974.
44. Smith MGM, Williams R, Walker G, Rizzero G, Doniach D. *Hepatic disorders associated with liver-kidney microsomal antibodies*. Brit Med J. 2, 80, 1974.
45. Tage-Jensen U, Arnold W, Dietrichson O, Hardt F, Hopf V, Meyer Zum Büschenfelde KH, Nielsen JO. *Liver-cell membrane autoantibody specific for inflammatory liver diseases*. Brit Med J. 1, 206, 1977.
46. Thomson AD, Cochrane MAG, MacFarlane IG, Eddleston ALWF, Williams R. *Lymphocyte cytotoxicity to isolated hepatocytes in chronic active hepatitis*. Nature 252, 721, 1974.
47. Wands JR, Albert E, Isselbacher KJ. *Arthritis associated with chronic active hepatitis*. Gastroenterology 69, 1.286, 1975.
48. Ziegenfuss JF, Miller J, Rossman D. *Rheumatoid factor and australia antigen*. New Eng J Med. 284, 1.104, 1971.

# OBRAS DE INTERES

BIBLIOTECA

nt

## NT MEDICINA

### ABORTO Y CONTRACEPTIVOS (3.ª edic.)

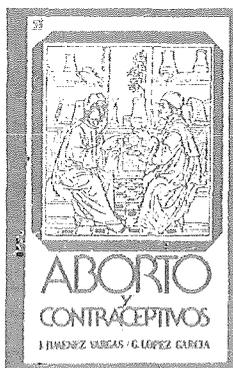
J. Jiménez Vargas y G. López García  
1979/192 págs. 300 ptas.

En esta tercera edición corregida y aumentada se explican los hechos biológicos y métodos naturales del control de la natalidad, siendo estudiados el aborto bajo su aspecto clínico y los anticonceptivos, especialmente la píldora.

## TEMAS NT

### LA ULTIMA EDAD

Diego Díaz Domínguez  
1976/160 págs. 215 ptas.



### EL SUEÑO Y SUS TRASTORNOS

Luis M.º Gonzalo  
1975/192 págs. 215 ptas.

### MANUAL SOBRE EL ABORTO

Dr. J.C. Willke y esposa  
1975/192 págs. 215 ptas.

### PERSONALIDAD Y CEREBRO

Juan Jiménez Vargas  
1976/200 págs. 215 ptas.

EUNSA

EDICIONES UNIVERSIDAD DE NAVARRA, S. A.  
Plaza de los Saucos, 1 y 2 - Apdo. 396 - Tel. (948) 256850\*  
BARAÑAIN - PAMPLONA (España)