

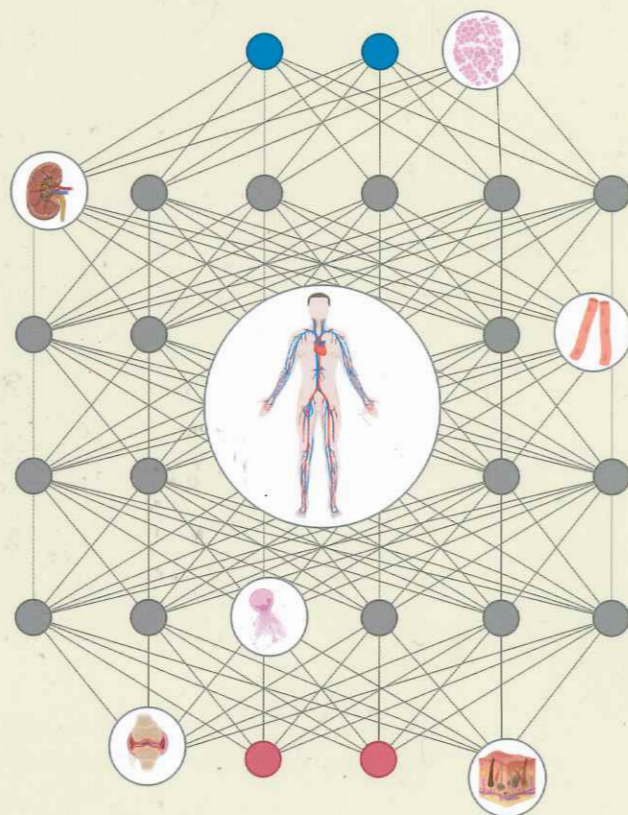
INMUNOLOGÍA PARA REUMATÓLOGOS

COORDINADORES

Marina Rull Gabayet

Diana Gómez Martín

Daniel Xavier Xibillé Friedmann



PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com



INMUNOLOGÍA PARA REUMATÓLOGOS

Coordinadores:

Marina Rull Gabayet
Diana Gómez Martín
Daniel Xavier Xibillé Friedmann



PERMANYER
www.permanyer.com

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.




© 2024 Permanyer
Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permayer@permayer.com


© 2024 Permanyer México
Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
mexico@permayer.com



www.permayer.com

 Impreso en papel totalmente libre de cloro

Edición impresa en México

 Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

ISBN: 978-84-10072-28-2
Ref.: 7845AX231

Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.
La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevaran a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

Autores

Beatriz Alcalá Carmona

*Unidad de Investigación Especializada en Autoinmunidad
Departamento de Inmunología y Reumatología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México*

Estefanía Alcántara Alonso

*Hospital Regional 1.º de Octubre
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
Ciudad de México*

Luis Manuel Amezcua Guerra

*Departamento de Inmunología
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Sistema Nacional de Investigadores, nivel 3
Académico de la Academia Nacional de Medicina
Ciudad de México, México*

Juan Pablo Bátiz Andrade

*Clínica de Investigación en Reumatología y Obesidad
Hospital San Javier
Guadalajara, Jalisco*

José Carlos Crispín

*Departamento de Inmunología y Reumatología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México*

Sergio Durán Barragán

*Clínica de Investigación en Reumatología y Obesidad
Departamento de Clínicas Médicas
Universidad de Guadalajara
Guadalajara, Jalisco*

Patricia Clark

*Unidad de Epidemiología Clínica
Hospital Infantil Federico Gómez-Facultad de Medicina
Sistema Nacional de Investigadores e Investigadoras SNII,
CONACHyT
Universidad Nacional Autónoma de México
Ciudad de México*

Janette Furuzawa Carballeda

*Departamento de Cirugía Experimental
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México*

Daniel García Cerda

*Departamento de Inmunología y Reumatología
Hospital General de Occidente
Zapopan, Jalisco*

Ignacio García de la Torre

*Departamento de Inmunología y Reumatología
Hospital General de Occidente
Universidad de Guadalajara
Guadalajara, Jalisco*

Diana Gómez Martín

*Departamento de Inmunología y Reumatología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México*

Roberto F. González Amaro

*Facultad de Medicina - CICSaB
Universidad Autónoma de San Luis Potosí
San Luis Potosí, S.L.P.*

Marco Alejandro Jiménez Ochoa

*Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos
UMAE Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social
Ciudad de México*

Guadalupe Lima

*Departamento de Inmunología y Reumatología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México*

Luis Llorente

*Departamento de Inmunología y Reumatología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México*

Constantino López Macías

*Unidad Médica de Investigación en Inmunoquímica
UMAE Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social
Ciudad de México*

José Luis Maravillas Montero

*Laboratorio de Inmunobiología de Células B
Red de Apoyo a la Investigación
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador
Zubirán
Universidad Nacional Autónoma de México
Ciudad de México*

Jesús Martínez Barnetche

*Centro de Investigación Sobre Enfermedades Infecciosas (CISEI)
Instituto Nacional de Salud Pública (INSP)
Cuernavaca, Morelos*

Elena Berenice Martínez Shio

*Laboratorio de Inmunología
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí
San Luis Potosí, S.L.P.*

Lucía Méndez-Sánchez

*Unidad de Epidemiología Clínica
Hospital Infantil Federico Gómez-Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
Sistema Nacional de Investigadores e Investigadoras SNII,
CONACHYT
Ciudad de México*

José Luis Montiel Hernández

*Investigación, Laboratorio de Citocinas y Autoinmunidad
Facultad de Farmacia
Universidad Autónoma del Estado de Morelos
Cuernavaca, Morelos*

Adriana Elizabeth Monsiváis Urenda

*Laboratorio de Inmunología
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí
San Luis Potosí, S.L.P.*

José Moreno Rodríguez

*Unidad de Investigación en Enfermedades Autoinmunes
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital Juárez de México
Ciudad de México*

Yadisley Mujica Faife

*Medicina Molecular
Facultad de Medicina y Facultad de Farmacia
Universidad Autónoma del Estado de Morelos
Cuernavaca, Morelos*

Perla del Carmen Niño Moreno

*Facultad de Ciencias Químicas - CICSaB
Universidad Autónoma de San Luis Potosí
San Luis Potosí, S.L.P.*

Vianney Francisco Ortiz Navarrete

*Departamento de Biomedicina Molecular
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (CINVESTAV)
Ciudad de México*

Jocelyn Carolina Pérez Lara

*Departamento de Biomedicina Molecular
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (CINVESTAV)
Ciudad de México*

Raúl Fernando Reyes Huerta

*Laboratorio de Inmunobiología de Células B
Universidad Nacional Autónoma de México
Ciudad de México*

Florencia Rosetti

*Departamento de Inmunología y Reumatología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México, México*

Rosa Rubio

*Departamento de Inmunología y Reumatología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México, México*

Karina Santana de Anda

*Departamento de Inmunología y Reumatología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México*

José Jiram Torres Ruiz

*Departamento de Inmunología y Reumatología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México*

Mónica Vázquez Del-Mercado

*Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca
Guadalajara, Jal.*

Rubi Esmeralda Velez Burboa

*Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca
Guadalajara, Jal.*

Daniel Xavier Xibillé Friedmann

*Departamento de Reumatología
Hospital General de Cuernavaca
Servicios de Salud de Morelos
Cuernavaca, Morelos*

Abreviaturas

AA	anticuerpos antinucleares	CANDLE	dermatosis con lipodistrofia crónica atípica	ERAP	aminopeptidasa residente de retículo endoplásmico
AARDA	Asociación Americana de Enfermedades Autoinmunes y Relacionadas	CAR-T	células T con receptores quiméricos de antígenos	ES	esclerodermia
Ac	anticuerpos	CBP	colangitis biliar primaria	ESd	esclerodermia difusa
Acac	anticuerpos anticitocinas	CCECC	carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello	ESI	esclerodermia limitada
aCL	anticardiolipinas	CCM	carcinoma de células de Merkel	EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
ACR	<i>American College of Rheumatology</i> , Colegio Americano de Reumatología	CD19	proteína membranal de célula T 19	FARME	fármacos antirreumáticos
AD	autosómica dominante	CD34	glucoproteína transmembrana CD34		modificadores de la enfermedad
ADAMT	adamalinas	CD4+	células con expresión del correceptor CD4, células cooperadoras	Fcg R	dominio celular Fcg R
ADNbc	ADN bicatenario	CD8+	células con expresión del correceptor CD8, células citotóxicas	FGF	factor de crecimiento fibroblástico
ADNmc	ADN monocatenario	CDm	célula dendrítica mielóide	FR	factor reumatoide
Ag	antígeno	CDp	célula dendrítica plasmocitoide	GM-CSF	factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos
AGB	agammaglobulinemia de Bruton	células CAAR T	<i>chimeric auto-antigen receptor T cells</i>	HFD	dieta alta en grasas
AINE	antiinflamatorios no esteroides	células CAR	linfocitos con receptores de antígeno quiméricos	HLA	antígeno leucocitario humano
AIRE	regulador autoinmune, <i>autoimmune regulator</i>	c-Fms	receptor del factor estimulante de colonias de macrófagos	HLA-DM	antígeno leucocitario humano locus DM
ALPS	síndrome linfoproliferativo autoinmune	CINCA	síndrome neurológico, cutáneo articular infantil crónico	HMGb1	proteínas de alta movilidad del grupo 1
ALX	agammaglobulinemia ligada al X	c-Kit+	receptor tirosina cinasa	hsCRP	proteína C reactiva de alta sensibilidad
ANCA	anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos	CLIP	péptido asociado a la cadena invariante de clase II	HSP70	proteína de choque térmico 70
anti-cN1A	anti-5'-nucleotidasa 1A anticitosólica	CMV	citomegalovirus	ICAP	Consenso Internacional de los Patrones de Anticuerpos
anti-HMGCR	anti-hidroximetilglutaril coenzima A reductasa	COA	osteoartritis clásica	IDCV	inmunodeficiencia común variable
anti-MBG	anti-membrana basal glomerular	COX-2	ciclooxigenasa 2	IFI	inmunofluorescencia indirecta
anti-MDA5	anti-proteína 5 asociada a la diferenciación antimelanoma	CPA	célula presentadora de antígenos	IFN	interferón
anti-NXP2	anticuerpos antinucleares de proteína de matriz	CPCNP	carcinoma de pulmón de células no pequeñas	Ig	inmunoglobulina
anti-RBP	<i>anti-RNA binding protein</i>	CPCP	carcinoma de pulmón de células pequeñas	li	cadena invariante
anti-SAE	anti-enzima activadora modificadora tipo ubiquitina	CSF	factor estimulante de colonias	iJAK	inhibidores de JAK
anti-SRP	anti-partícula de reconocimiento de señal	CTLA-4	proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos	IL	interleucina
anti-TIF-1 γ/α	anti-factor intermediario de transcripción-1 γ/α	DADA2	adenosina desaminasa 2	IL-1Ra	antagonista del receptor de IL-1
anti-β2-GP1	anti-beta-2 glucoproteína 1	DAMP	patrones moleculares asociados a daño	ILC3	células innatas linfoides tipo 3
APC	célula presentadora de antígenos	DAS28-PCR	<i>Disease Activity Score 28</i> -proteína C reactiva	ILT (receptores)	<i>immunoglobulin-like transcript receptors</i>
APECED	<i>autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ecto-dermal dystrophy</i>	DC	células dendríticas	IMC	índice de masa corporal
APs	artritis psoriásica	DM	dermatomiositis	IOA	osteoartritis inflamatoria
APS-1	síndrome poliendocrino autoinmune tipo 1	DM2	diabetes tipo 2	IPCI	inhibidores de puntos de control inmunitario
AR	artritis reumatoide	DMARD	fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad	IPEX	síndrome de desregulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al X, <i>immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked</i>
AR	autosómica recesiva	DP	doble positivo	irAE	efectos adversos relacionados con la inmunidad, <i>immune related Adverse Events</i>
ATF4	factor de transcripción activador 4	DT1	diabetes tipo 1	IRF	factor regulador de interferón
AxSpA	espondiloartritis axial	EAE	encefalomiелitis autoinmune experimental	JAK	cinasas de la familia Janus
BAPX1	homólogo 1 de la proteína homeobox gaita	EGPA	granulomatosis eosinofílica con poliangeítis	JAK-STAT (vía)	cinasas Janus-transductores de la señal y activadores de la transcripción
BCR	receptor de linfocitos B, <i>B cell receptor</i>	EII	errores innatos de la inmunidad	KIR	<i>killer immunoglobulin-like receptors</i>
BMP	proteína ósea morfogénica	EM	esclerosis múltiple	LAG-3	<i>lymphocyte activation gene 3</i>
BTK	tirosina cinasa de Bruton	EMTC	enfermedad mixta del tejido conjuntivo	LAMP	patrones moleculares
C-ANCA	anticuerpo anti-citoplasma de neutrófilos citoplásmico				inmunostimulantes asociados al estilo de vida
				LCSA	lupus cutáneo subagudo

Índice

Abreviaturas.....	V
Prólogo.....	1
Marina Rull Gabayet, Diana Gómez Martín y Daniel Xavier Xibillé Friedman	
<i>Capítulo 1</i>	
Generalidades del sistema inmunitario: estructura, compartimentalización y funciones.....	2
Diana Gómez Martín y Karina Santana de Anda	
<i>Capítulo 2</i>	
Inmunidad innata en enfermedades reumáticas.....	6
Elena Berenice Martínez Shio y Adriana Elizabeth Monsiváis Urenda	
<i>Capítulo 3</i>	
El sistema del complemento en las enfermedades autoinmunes.....	12
Luis Manuel Amezcua Guerra	
<i>Capítulo 4</i>	
Inflamación en el contexto inmunológico.....	16
José Luis Montiel Hernández y Yadisley Mujica Faife	
<i>Capítulo 5</i>	
Red de citocinas.....	22
Luis Llorente y Guadalupe Lima	
<i>Capítulo 6</i>	
Procesamiento y presentación antigénica.....	26
Vianney Francisco Ortiz Navarrete y Jocelyn Carolina Pérez Lara	
<i>Capítulo 7</i>	
El papel de los linfocitos B y los anticuerpos en las enfermedades reumatológicas.....	32
Raúl Fernando Reyes Huerta y José Luis Maravillas Montero	
<i>Capítulo 8</i>	
Respuesta celular y su papel en las enfermedades reumatológicas.....	38
José Carlos Crispín	
<i>Capítulo 9</i>	
Tolerancia, autoinmunidad y autoinflamación.....	42
José Moreno Rodríguez	

Capítulo 10

- Autoanticuerpos en enfermedades reumatológicas: patogenicidad y traducción clínica52
Mónica Vázquez-Del Mercado y Rubi Esmeralda Velez Burboa

Capítulo 11

- Autoinflamación y enfermedades autoinflamatorias inmunomediadas58
José Jiram Torres Ruiz y Beatriz Alcalá Carmona

Capítulo 12

- Autoinmunidad, errores innatos de la inmunidad e infección64
Jesús Martínez Barnetche

Capítulo 13

- Inmunosenescencia y cambios en el sistema inmunitario relacionados con la edad y su impacto en las enfermedades reumatológicas68
Sergio Durán Barragán y Juan Pablo Bátiz Andrade

Capítulo 14

- Obesidad e inflamación74
Daniel Xibillé Friedmann y Estefanía Alcántara Alonso

Capítulo 15

- El microbioma intestinal y su relación con el sistema inmunitario y las enfermedades reumatológicas ...82
César Pacheco-Tena, José Moreno-Rodríguez y Susana Aideé González-Chávez

Capítulo 16

- Inmunopatogénesis de la osteoartritis degenerativa90
Janette Furuzawa Carballeda

Capítulo 17

- Osteoinmunología: ciencia en constante evolución96
Patricia Clark y Lucía Méndez-Sánchez

Capítulo 18

- Biomarcadores inmunológicos en enfermedades reumáticas102
Ignacio García de la Torre y Daniel García Cerda

Capítulo 19

- Terapia inmunomoduladora en reumatología: Mecanismos de acción y traducción clínica108
Diana Gómez Martín y Beatriz Alcalá Carmona

Capítulo 20

- Inhibidores de puntos de control inmunitarios y enfermedades reumatológicas114
Rosa Rubio y Florencia Rosetti

Capítulo 21

- El futuro de la inmunoterapia en reumatología120
Marco Alejandro Jiménez Ochoa y Constantino López Macías

Capítulo 22

- Nuevas terapias en enfermedades inmunomediadas: terapia celular y génica124
Roberto F. González-Amaro y Perla del Carmen Niño-Moreno

Terapia inmunomoduladora en reumatología: Mecanismos de acción y traducción clínica

Diana Gómez Martín y Beatriz Alcalá Carmona

En las últimas décadas han existido diversos acontecimientos considerados como parteaguas en el horizonte terapéutico de las enfermedades reumatológicas, tales como el empleo de los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) o los inhibidores de las cinasas Janus (JAK). Sin embargo, el horizonte terapéutico actual se ha visto enriquecido gracias al avance en el conocimiento sobre el esquema fisiopatogénico de estas patologías. En este capítulo revisaremos los mecanismos inmunomoduladores de los principales tratamientos empleados en enfermedades reumatológicas, con especial énfasis en aquellos que han mostrado mejor traducción clínica.

CITOCINAS EN EL ESQUEMA FISIOPATOGÉNICO DE LAS ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS: EL IMPACTO TERAPÉUTICO DE SU BLOQUEO

El modelo jerárquico en artritis reumatoide: el papel del bloqueo del TNF y la IL-6

El esquema fisiopatogénico de la artritis reumatoide (AR) involucra diversos elementos que confluyen en la pérdida de tolerancia periférica con la producción de diversos autoanticuerpos, proceso inflamatorio a nivel de la membrana sinovial, hiperplasia sinovial y destrucción ósea y del cartílago articular. Dentro de estos diversos elementos, tanto de la inmunidad innata como adaptativa, el papel de las citocinas se ha destacado como un elemento común. En la actualidad se considera que existe un modelo jerárquico, en el cual aún no tenemos bien definida dicha jerarquía para cada uno de estos procesos patogénicos. Sin embargo, la evidencia científica, tanto en modelos animales como en humanos, sugiere que existe un desequilibrio entre las citocinas proinflamatorias y las supresoras. Cabe destacar que una gran diversidad de evidencia en modelos animales de artritis ha sugerido el

papel predominante de algunas de estas citocinas, como las de la familia de la interleucina (IL) 17, las cuales no han tenido traducción clínica, puesto que su bloqueo específicamente en AR no ha sido superior a placebo (metotrexato)¹. Sin embargo otras citocinas como el TNF- α y la IL-6 cuentan con evidencia en la patogénesis de la AR y su bloqueo en la actualidad es parte del tratamiento estándar de esta patología. El TNF se encuentra presente en la mayoría de las biopsias sinoviales de pacientes con AR y su inhibición suprime la patología articular en modelos animales de artritis².

Los fibroblastos sinoviales se consideran el elemento celular clave dentro de la patogénesis de la AR, siendo capaces de inducir hiperplasia sinovial y daño articular. En pacientes con AR estas células muestran un fenotipo invasor, caracterizado por mayor proliferación asociada a la inducción de oncogenes como *RAS* y *MYC* y a la expresión de proteínas de sobrevida como la proteína de choque térmico 70 (HSP70) y la sentrina. Son activadas por citocinas, tales como el TNF- α y la IL1- β , posterior a lo cual estos fibroblastos sinoviales amplifican la respuesta inflamatoria a nivel sinovial mediante la producción de mayor cantidad de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL1 β e IL-6) para mantener un ciclo de retroalimentación positiva, mediante el cual se induce la producción de enzimas involucradas en la degradación del cartílago articular, tales como metaloproteinasas de matriz (MMP), agreganasas y catepsinas. Así mismo, el TNF induce la destrucción ósea al promover la osteoclastogénesis por medio de la activación de la vía del ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B (RANKL)³. Esta citocina promueve la activación leucocitaria y endotelial, la activación de fibroblastos sinoviales, la sensibilización de receptores nociceptivos y la angiogénesis, lo que explica que el 70% de los pacientes con AR responden a su bloqueo, particularmente en etapas tempranas.

Existen cinco bloqueadores del TNF aprobados para AR: infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab. Varían en cuanto a su estructura, pero comparan múltiples mecanismos, tales como la citotoxicidad inducida por anticuerpos o complemento hacia las células que