



## **PROGRAMA**

**Miércoles 16 de julio de 2014**

**18:00 horas**

Auditorio de la Academia Nacional de Medicina

### ***IN MEMORIAM JUAN URRUSTI SANZ***

**Coordinador:** Silvestre Frenk Freund

Silvestre Frenk Freund

Armando Mansilla Olivares

Luciano Domínguez Soto

### **SIMPOSIO:**

**ESTADO DEL ARTE DEL CONOCIMIENTO EN INMUNOLOGÍA EN 2014**

**Coordinador:**

Julio Granados Arriola

#### **Introducción**

Julio Granados Arriola

#### **Inmunología en la aterosclerosis**

Gilberto Vargas Alarcón

#### **Inmunología del vitíligo**

Alejandro Ruiz Argüelles

#### **Avances en la fisiopatogenia del asma bronquial**

Luis Manuel Terán Juárez

#### **Linfocitos T reguladores y enfermedad**

Roberto F. González Amaro

#### **Discusión**



Inicia la sesión en punto de las 18:00 hrs. con la presentación del video de Protección Civil. Posterior a la presentación de la mesa de honor, el Dr. Enrique Ruelas presidente de la ANM da la bienvenida a la Academia de Medicina y la palabra al Dr. Silvestre Frenk Freund para que coordine el *In Memoriam* del Dr. Juan Urrusti Sanz (1927-2014). El Dr. Frenk menciona a los ponentes de este homenaje, y da la bienvenida a los familiares y recuerda que hace una semana fue el *In Memoriam* del Dr. Ernesto Díaz del Castillo y ahora es del Dr. Juan Urrusti, retoma el relato de la puesta en marcha del Hospital de Pediatría y neonatología del IMSS y que existió una simbiosis entre los Drs. Urrusti y Díaz del Castillo. Señala que el Dr. Urrusti robusteció el área con jóvenes pediatras de reciente formación, algunos de ellos los menciona, comenta también sobre los capítulos escritos, publicaciones nacionales e internacionales, y donde el Dr. Frenk también fue co-autor. La labor de Urrusti fue de editor en jefe de la revista de pediatría, años más tarde fueron los editores fundadores de los archivos de investigación médica y hoy día de los Archives of Medical Research. Fue profesor titular de bioquímica entre los años 1956-57. Antes fue de clínica de pediatría. Años más tarde fue el editor de la Rev. Salud Pública de México. Siempre estuvo apoyando la figura de los médicos familiares, con apoyo de Don Ernesto. El Dr. Urrusti ingresó a la ANM en 1975 y desde 1990 como socio titular. Fue parte de varios comités y participó en casi todas las actividades editoriales de la academia. Desde 1998 Urrusti dirigió el programa para actualización y desarrollo del PRONADAMEG. Siempre vivió una congruencia en su vida desde su llegada de España, era apasionado, como defensor de sus derechos y de ser médico. Juan era un ser sobrio, sencillo, comprensivo y gran lector entre otras virtudes que menciona. Los años que tuvieron sus consultorios médicos, les ayudó al sustancioso intercambio científico. Termina deseándole la paz.

Le sigue en la palabra el Dr. Armando Mansilla. Recuerda las facciones del Dr. Urrusti y las describe, y comenta que como académico era insustituible dejando una estela de respeto y admiración de sus acciones así como de amistad, bondad y servicio. Lo describe como un hombre que dedicó su vida a la ciencia médica, a sus pacientes y a la ANM, menciona que siempre será admirado con respeto y recuerda los pensamientos y poemas del Dr. Gregorio Maraón y lee parte de lo dicho por este autor. Recuerda al joven Urrusti siempre leyendo y estudiando, y cuando dirigió el PRONADAMEG y cuando



estuvo en el comité normativo de médicos generales. Menciona las actividades que organizó como el congreso de Zacatecas con gran éxito en Mayo del 2009. Como hombre de ciencia, tenía una mente privilegiada, menciona como amaba la música, literatura y pintura así como la política y gran destreza en la gramática y lengua española. Señala parte de las enseñanzas que le dejó. Siempre estuvo ávido de su aprendizaje. No cabe duda lo que ha representado el Dr. Urrusti para la ANM. Recuerda cuando varios médicos platicaban sobre diferentes temas de la ANM así como de la ciencia y medicina nacional y cultura universal. Recuerda cuando trabajaba en el IMSS y habla también de la compañera de vida del Dr. Urrusti, continúa enfatizando en los éxitos que tuvo sobre todo en la academia. Le dice que ha dejado una huella indeleble en la mente y los corazones.

Sigue el Dr. Luciano Domínguez quien comenta que el Dr. Urrusti nació en 1927 y murió en 2014. Nunca dudo en participar en este *In Memoriam* por la amistad que persistió entre ellos. Cuando revisó el CV del Dr. Urrusti se dio cuenta de las grandes cualidades académicas y científicas y que siempre fue humilde y modesto para ello; lo que siempre dejaba relucir en las sesiones era sus preguntas científicas, así como los profundos conocimientos de la lengua española. Su labor con el boletín siempre fue excelsa. Su vida académica ya fue mencionada. Lamenta no haber conocido al Dr. Urrusti antes de cuando ocurrió, por la amistad que se generó posteriormente. Recuerda las charlas y que arreglaban el mundo, y siempre recuerda y extraña dichas pláticas, como ejemplo fue la preocupación de cuando su esposa tuvo un accidente en Morelia, por lo que Juan viajaba cada semana para visitarla y los problemas de salud que tenía Juan les preocupaba a sus amigos. Recuerda que era una delicia platicar con él pues se evidenciaba la vasta cultura que merecía. Era un hombre de enorme valía, y por sus cualidades culturales fue dictaminador en varios comités al respecto. Presenta fotos de diferentes etapas de su vida y las cuales presenta desde niño hasta los últimos días de su vida así como con su familia. Y finaliza presentando un video con imágenes de la familia antes de dar por terminada la exposición

El Dr. Ruelas agradece al coordinador y ponentes y recuerda también anécdotas de Juan Urrusti y procede a la entrega, a su esposa, de la medalla conmemorativa *In Memoriam* a Dr. Juan Urrusti.



Posteriormente inicia la sesión en punto de las 19:00 hrs. con la presentación del video de Protección Civil. El Dr. Javier Mancilla secretario general de la ANM quien comenta que el Dr. Enrique Ruelas presidente de la misma se incorporará más adelante. Da la palabra al D5. Julio Granados Arriola para que coordine el simposio titulado “Estado del arte del conocimiento en inmunología en 2014”. El Dr. Granados toma la palabra y presenta a los ponentes así como los temas que abordaran dando una breve descripción de cada uno de los mismos.

Le sigue en la palabra el Dr. Gilberto Vargas Alarcón para presentar el tema “Inmunología en la aterosclerosis”. Inicia definiendo la aterosclerosis la cual se considera una respuesta inflamatoria crónica de la pared arterial que comienza por alguna forma de lesión de la célula endotelial. En los inicios era considerada asociada al metabolismo de los lípidos y hoy día tiene más relación con las funciones reguladas del endotelio y menciona todas estas funciones, de tal manera que el endotelio tiene el control de la presión arterial con diferentes propiedades como en las glicoproteínas, actividad anti-trombótica, anti proliferativa, fibrinólisis, hemostasia etc. Cuando hay daño endotelial, provoca una respuesta protectora que lleva a la producción de moléculas de adhesión celular, los miocitos y linfocitos T que se adhieren a la superficie “pegajosa” de las células endoteliales, migran hacia el espacio subendotelial, luego los macrófagos atrapan LDL-colesterol oxidado, ocasionando células espumosas ricas en lípidos y se forma la estría lipídica y placa aterosclerótica. Presenta fotografías del endotelio normal y uno alterado cuyas alteraciones llevan a un aumento de la permeabilidad lo que permite la adhesión y disminuye la vasodilatación que compromete el control hemodinámico. Presenta que este daño es la entrada de partículas LDL en el espacio y se pegan a los monocitos y leucocitos así como otras moléculas como VCAM-1 e ICAM-1. Esta adhesión, de cuando entra el monocito, se transforma en macrófago y por medio de receptores comienza a producir diferentes factores todos ellos en la producción de la placa. Además de macrófagos se han identificado otras células como las dendríticas, neutrófilos, ILC2, NKT, B-1, entre otras. Cada célula tiene una función en el sitio de la lesión, y da como ejemplo una de ellas. Se forma la estría lipídica los monocitos penetran la íntima y se transforman en macrófagos y, finalmente en células espumosas ricas en colesterol. La estría sigue creciendo formando el



núcleo lipídico que queda asilado por la formación progresiva de una cubierta fibrosa. La acumulación de los lípidos en esta formación del centro lipídico, da como resultado la muerte celular (apoptosis). Muestra imágenes de una arteria normal y el rompimiento, con su respectiva explicación, de la placa aterosclerótica. Así mismo señala que los macrófagos activados producen citosinas, que reclutan más monocitos y células T en la íntima, inducen la producción de factor de crecimiento e inducen la síntesis de formas reactivas de oxígeno que pueden oxidar LDL. Los LDL oxidados contienen grandes cantidades de ésteres de colesterol y cuando los macrófagos están llenos de éstos, secretan citoquinas (IL6, PCR, TNF-a) que inducen la inflamación vascular, el reclutamiento de células y el debilitamiento de la capa fibrosa. Recientemente existen otros macrófagos que existen en el sitio de la lesión como los M1 que producen entre otras cosas como interferón gama TNF alfa, los M2 que producen IL 4, IL10, IL13 entre otros y los Mox que son oxidados por fosfolípidos y los M4 con marcador de plaquetas que también se encuentran en el sitio de la lesión. Comenta sobre la cantidad de células T en la placa aterosclerótica pero dada las citosinas se ha esclarecido el papel que juegan estas células en el placa y menciona lo que realizan así como la nueva detección de Th17 y ofrece una descripción detallada de cada una de ellas. También habla del mastocito como célula presentadora del antígeno y describe en que células interfiere y lo que producen con su acción. El macrófago produce metaloproteasas, habla de la formación y que cuando están activados llevan a un aumento de producción TF que provoca reclutamiento de monocitos y plaquetas, coagulabilidad aumentada que facilita la trombosis y mayor predisposición a la rotura de la placa que produce trombosis oclusiva. Menciona también los riesgos cardiovasculares como hiperlipidemia, hipertensión, tabaco, toxinas, etc. Y finaliza mencionando los tres procesos de la aterosclerosis que son el oxidativo, inflamatorio y trombótico.

Continúa el Dr. Alejandro Ruiz Argüelles con el tema “Inmunología del vitiligo” quien además de agradecer comenta y presenta publicaciones del, señala con fotos de microscopía donde desaparecen los melanocitos y la preocupación actual de si el vitiligo es mediado por penetración de anticuerpos y apoptosis y se dieron a la tarea de buscar y responder a esta pregunta. Estudiaron 15 pacientes y 10 personas sanas y les midieron linfocitos, anticuerpos séricos contr amelanocitos, marcadores de apoptosis, etc. Presenta los resultados donde las células B y T y NK no fueron diferentes en ambos grupos. Los



anticuerpos encontrados si vieron diferencias, principalmente por la técnica de BLOT con anticuerpos de la proteína tirosinasa. Después en la piel, se encontraron proteínas anti apoptóticas y presenta una foto de microcopía señalando lo dicho. Cuando hacen el modelo *in vitro* entre apoptosis y penetración encontraron una correlación de casi el 70%. Concluyen que la enfermedad si puede ser mediada por apoptosis. Después estudiaron más la cinética de la respuesta autoinmune, y por inmuno-histoquímica buscan los infiltrados linfoides paralesionales en biopsias de pacientes con vitiligo, y lo encontrado fue que más de la mitad de las células son las dendríticas y desaparecen con la etapa tardía de la enfermedad y las células T aumentan. Por ello se plantearon si el daño primario del melanocito conduce a una exposición antigénica a células dendríticas dando una respuesta de anticuerpos que es responsable de la apoptosis de melanocitos y que pueden perpetuarse en un círculo vicioso. Continúa explicando otro estudio en 127 pacientes con vitiligo para hacer una prueba diagnóstica que pueda pronosticar la evolución de la enfermedad, los resultados muestran que hay una diferencia entre pacientes que progresaron a actividad con los que estuvieron quiescentes, y muestra la curva ROC de especificidad y sensibilidad donde si existió diferencia (estos hallazgos también los publicaron) como predictores para la progresión de la enfermedad. Otro estudio es en 5 pacientes para probar la inmunoterapia con anticuerpos CD20, dieron rituximab a 500 mg endovenosamente, los siguieron por varios criterios durante 6 meses. Los resultados reportados es mejoría franca en 3 pacientes, una menor en un caso y sin cambios en un paciente. Presenta fotos histológicas de lo observado con reducción de infiltrados linfoides, aumento de melanocitos y correlación con hallazgos clínicos. El recuento de células B se ve que en el segundo mes disminuyeron notablemente durante el seguimiento de seis meses, con ello concluyen que si los HLA DRB1\*04 estaban involucrados y no encontraron asociación entre estos 5 pacientes. Esto lo publican como estudio piloto y hoy día lo están haciendo en 38 pacientes para probar este tratamiento así también como encontrar el marcador que pueda predecir la respuesta.

Continúa con el tema “Avances en la fisiopatogenia del asma bronquial” El Dr. Luis Manuel Terán Juárez quien inicia comentando los fenotipos de asma existente y las pruebas que realizan para determinarlo. Señala que el asma afecta a 300 millones de personas que padecen la enfermedad y cada vez es más, se han realizado estudios en todo el mundo incluyendo México con una



incidencia del 7%. Hay muchos factores de su causa, y presenta gráficos del INER donde el 50 % de los pacientes que llegaron fue por asma, lo mismo se ve en urgencias como causa número uno. Presenta el mecanismo fisiopatogénico del asma, donde influyen los mastocitos, basófilos y los procesos inflamatorios que origina, después se decía que las células Th2 participaban con citosinas, presentando imágenes histopatológicas. Más recientemente se habla de las diferentes citosinas y desde el punto de vista terapéutico se han buscado bloqueadores de citosinas pero no con buenos resultados. Hoy día está funcionando un anticuerpo monoclonal anti Ig-E (omalizumab) y al parecer es uno de los pocos que han tenido éxito. Después se vio que algunas células participan así como las Th17. Presenta fotografías de broncoscopías con las pruebas cutáneas que realizaban, así como las biopsias bronquiales que tomaban y hoy día con el análisis de microarreglos lo que encontraron fue la identificación de CXCL13 cuya función es activar y reclutar linfocitos B y TFH. De allí hicieron un modelo animal encontrando que esta molécula se expresa más durante el asma. Presenta imágenes de inmuno histoquímica. En los aspectos terapéuticos se preguntaron si neutralizan esta molécula que sucedería en los ratones, y se observa que desaparece el proceso inflamatorio, esto lo hacen en diferentes tejidos presentando como se modifica este proceso inflamatorio. La siguiente pregunta es como sucede como una nueva modalidad terapéutica y observaron que el anticuerpo si funciona. Esto lo publicaron y considera que puede ser un potencial terapéutico para el futuro. Presenta la infraestructura con la que cuenta el INER y espera que se logre curar el asma en el futuro.

El último tema sobre “Linfocitos T reguladores de la enfermedad” es presentado por el Dr. Roberto F. González Amaro. Quien además de agradecer presenta un panorama sobre los linfocitos T y las perspectivas en el futuro. En 1970 se describió por primera vez los linfocitos T supresores encontrando que cuando se les eliminaban de los animales comenzaban con múltiples problemas inflamatorios y autoinmunes. A partir de ello se generó un “boom” de diversos grupos para conocer la regulación de estas células. En ese entonces era imposible caracterizarlos y se les dice “S” en lugar de supresión. Los grupos de investigación que persistieron estudiando, volvieron a caracterizarlos correctamente y son los linfocitos T reguladores (1995). Posteriormente los linfocitos t reguladores modulan la respuesta inmune tienen importancia pues la modulación es en contra de: Antígenos propios (enfermedades autoinmunes);





Antígenos de patógenos (enfermedades infecciosas); antígenos tumorales (enfermedades neoplásicas); alérgenos (enfermedades alérgicas) y aloantígenos (rechazo de trasplantes). A partir de allí, se ha generado una serie de publicaciones al respecto. Comenta que las diferentes células de actividad inmuno reguladora, los T reg son heterogéneos y existen 12 poblaciones fundamentales y presenta cuales son ellos como los naturales nTreg y hoy día se conocen con diferentes nombres y los menciona. Estas subpoblaciones de linfocitos se pueden caracterizar por citometría de flujo multiparamétrica y FACS, de allí han oído describir lo que sucede en enfermedades como lupus eritematoso, en la enfermedad autoinmune como la de Graves. En como los medicamentos tienen un efecto sobre los T reguladores en nefritis lúpica, o en artritis reumatoide, y que esta molécula CTLA-4-Ig disminuye la función de estos linfocitos T reguladores. Así concluyen que los linfocitos nT<sub>REG</sub> tienen un papel clave en la patogenia de las enfermedades autoinmunes en la ausencia congénita de linfocitos nT<sub>REG</sub> genera autoinmunidad (síndrome IPEX); que los pacientes con enfermedades autoinmunes presentan alteraciones en el número y/o función de los linfocitos nT<sub>REG</sub>. Que en modelos animales de autoinmunidad, la administración de linfocitos nT<sub>REG</sub> previene, mejora o cura como pueden ser una herramienta terapéutica para re-arreglar el desbalance autoinmune y con ello reducir la aterosclerosis, como ejemplo, o en pacientes con trasplante de células de cordón umbilical, o la terapia con interleucina 2 disminuye las manifestaciones de vasculitis, o su efecto en diabetes tipo I, es así que como herramienta terapéutica esperan que sea exitoso.

Comienza la sesión de preguntas, comentarios y discusión, para ello el Dr. Luis Felipe Flores pregunta sobre la posibilidad de hablar de la inmunoterapia a profilaxis como en la aterosclerosis y describe su pregunta con detalle, y otra es sobre atuximab y el origen de que el melanocito se vuelva un blanco de patogenia de autoinmunidad y si sus estudios lo ha realizado con familiares y lo que ha sucedido con el seguimiento a largo plazo. Le responden que en la aterosclerosis busca efectivamente la prevención, hasta hoy el mayor conocimiento es sobre la terapia y el control de las células reguladoras. También responden que no se sabe el origen del daño del melanocito. Así como aún no han visto efectos a largo plazo, pues continúa el estudio. El Dr. Granados pregunta sobre el vitiligo más enfermedad autoinmune en la tiroides y pregunta si esto da una diferencia al respecto y cuantas células activadas son reguladas por primera vez. Se responde que de los cinco pacientes no se





observó y que no se sabe cuántas células en esta relación, pero se dice que muy pocas son suficientes para controlar a muchas, y que además aparecen otros fenómenos y describen algunos de ellos. Otra respuesta es cuantas células se pueden generar en un tubo de ensaye y se puede multiplicar hasta 400 veces. El Dr. Cruz reflexiona sobre el tema de la inflamación y su relación con diabetes y obesidad, y como ésta regula a estas enfermedades, se le responde que en el síndrome metabólico hay una deficiencia de estas células T reguladoras y si esto influye en la progresión de la enfermedad se debe determinar en el futuro pero al parecer se indica que si participan en la patogenia inflamatoria de fenómenos inflamatorios de bajo grado. También se le responde que los modelos animales están ayudando a dilucidar lo que están realizando y describen sobre los trabajos recientes que han realizado con gran detalle. Por internet preguntan sobre la factibilidad de tratamiento de enfermedades autoinmunes con la inmunoterapia y se responde que esto se ha demostrado y cuál es la probabilidad mediante una inmunoterapia se elimine la enfermedad pero se desarrolle una enfermedad autoinmune. Responden que no se puede dar el caso de enfermedades autoinmunes pero si se pondría al paciente en riesgo de enfermedades infecciosas. Se pregunta si el asma del niño y del adulto son similares o no. Y describen que de acuerdo a lo que se considere pero que los anticuerpos que actualmente se usan en asma severos es muy útil. Dr. Martín García comenta sobre un péptido que trata sobre los depósitos amiloides y pregunta que hay sobre ello. Se responde que hay muchos de ellos y actualmente muchos están bajo estudio, pero los que han tenido éxito son los que se presentaron en la sesión. El Dr. Mancilla felicita por la sesión y que hay que voltear la mirada hacia la medicina individualizada, pues cada persona tiene un riesgo de enfermedad muy particular. El coordinador agradece a todos los presente y ponentes y da la palabra al Dr. Enrique Ruelas quien comenta que esta una de las sesiones que se planearon para la celebración del aniversario 150 y que su llegada tarde a la sesión obedece a que recibió a un grupo de médicos yo soy 17, comenta sobre su charla y la visión apartidista y central de dicho grupo, y muy clara para defender los derechos de los médicos. Es así que los exhortó en continuar con la visión centrada como hoy día están. La opinión de la ANM es no prejuzgar a los 16 médicos actualmente en proceso de juicio y también que la ANM debe defender a los buenos médicos de los malos juicios, y también se ha realizado un llamado a los jueces y que hace dos semanas, se solicitó a un académico para encabezar un comité que analice éste y muchos otros casos de lo que



debe ser la posición de la ANM desde el punto de vista jurídico. También anunció la nueva página web de la ANM y que en un par de semanas se podrá tener acceso a la misma felicita al grupo que lo realizó. El Dr. Enrique Ruelas agradece al auditorio, académicos y ponentes, así como al coordinador de la sesión y da por terminada la sesión a las 20:30

Atentamente:

Dra. Elsa Sarti.  
Secretaria Adjunta de la ANM.

*"No te fíes del amigo nuevo ni del enemigo viejo" James Kelly (1729 - 1777) Dramaturgo y poeta inglés.*