

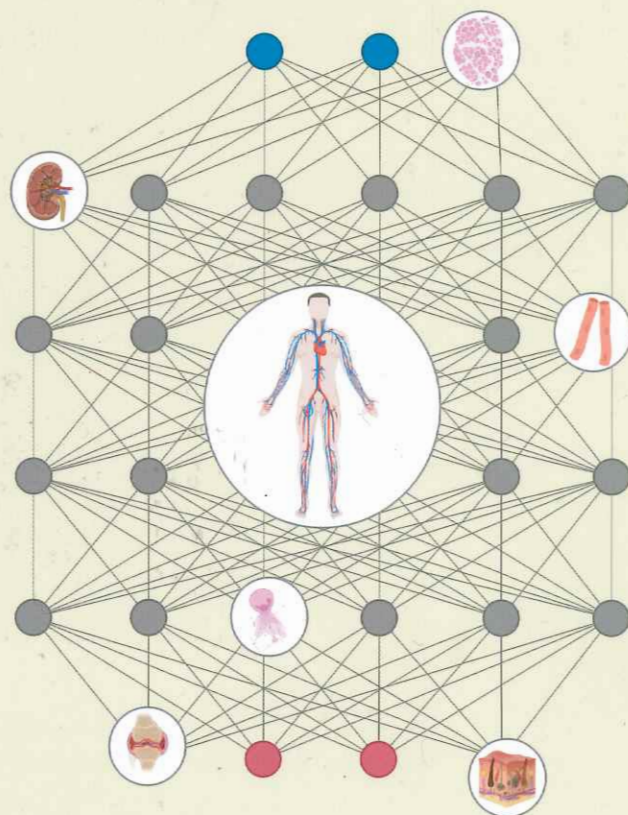
# INMUNOLOGÍA PARA REUMATÓLOGOS

COORDINADORES

Marina Rull Gabayet

Diana Gómez Martín

Daniel Xavier Xibillé Friedmann



PERMANYER MÉXICO  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)



# INMUNOLOGÍA PARA REUMATÓLOGOS

Coordinadores:

**Marina Rull Gabayet**  
**Diana Gómez Martín**  
**Daniel Xavier Xibillé Friedmann**



**PERMANYER**  
[www.permanyer.com](http://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

<b>AA</b>	anticuerpos antinucleares	<b>CANDLE</b>	dermatosis con lipodistrofia crónica atípica	<b>ERAP</b>	aminopeptidasa residente de retículo endoplásmico
<b>AARDA</b>	Asociación Americana de Enfermedades Autoinmunes y Relacionadas	<b>CAR-T</b>	células T con receptores quiméricos de antígenos	<b>ES</b>	esclerodermia
<b>Ac</b>	anticuerpos	<b>CBP</b>	colangitis biliar primaria	<b>ESd</b>	esclerodermia difusa
<b>Acac</b>	anticuerpos anticitocinas	<b>CCECC</b>	carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello	<b>ESI</b>	esclerodermia limitada
<b>aCL</b>	anticardiolipinas	<b>CCM</b>	carcinoma de células de Merkel	<b>EULAR</b>	<i>European League Against Rheumatism</i>
<b>ACR</b>	<i>American College of Rheumatology</i> , Colegio Americano de Reumatología	<b>CD19</b>	proteína membranaral de célula T 19	<b>FARME</b>	fármacos antirreumáticos
<b>AD</b>	autosómica dominante	<b>CD34</b>	glucoproteína transmembrana CD34		modificadores de la enfermedad
<b>ADAMT</b>	adamalinas	<b>CD4+</b>	células con expresión del correceptor CD4, células cooperadoras	<b>Fcg R</b>	dominio celular Fcg R
<b>ADNbc</b>	ADN bicatenario	<b>CD8+</b>	células con expresión del correceptor CD8, células citotóxicas	<b>FGF</b>	factor de crecimiento fibroblástico
<b>ADNmc</b>	ADN monocatenario	<b>CDm</b>	célula dendrítica mielóide	<b>FR</b>	factor reumatoide
<b>Ag</b>	antígeno	<b>CDp</b>	célula dendrítica plasmocitoide	<b>GM-CSF</b>	factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos
<b>AGB</b>	agammaglobulinemia de Bruton	<b>células CAAR T</b>	<i>chimeric auto-antigen receptor T cells</i>	<b>HFD</b>	dieta alta en grasas
<b>AINE</b>	antiinflamatorios no esteroides	<b>células CAR</b>	linfocitos con receptores de antígeno quiméricos	<b>HLA</b>	antígeno leucocitario humano
<b>AIRE</b>	regulador autoinmune, <i>autoimmune regulator</i>	<b>c-Fms</b>	receptor del factor estimulante de colonias de macrófagos	<b>HLA-DM</b>	antígeno leucocitario humano locus DM
<b>ALPS</b>	síndrome linfoproliferativo autoinmune	<b>CINCA</b>	síndrome neurológico, cutáneo articular infantil crónico	<b>HMGb1</b>	proteínas de alta movilidad del grupo 1
<b>ALX</b>	agammaglobulinemia ligada al X	<b>c-Kit+</b>	receptor tirosina cinasa	<b>hsCRP</b>	proteína C reactiva de alta sensibilidad
<b>ANCA</b>	anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos	<b>CLIP</b>	péptido asociado a la cadena invariante de clase II	<b>HSP70</b>	proteína de choque térmico 70
<b>anti-cN1A</b>	anti-5'-nucleotidasa 1A anticitosólica	<b>CMV</b>	citomegalovirus	<b>ICAP</b>	Consenso Internacional de los Patrones de Anticuerpos
<b>anti-HMGCR</b>	anti-hidroximetilglutaril coenzima A reductasa	<b>COA</b>	osteoartritis clásica	<b>IDCV</b>	inmunodeficiencia común variable
<b>anti-MBG</b>	anti-membrana basal glomerular	<b>COX-2</b>	ciclooxigenasa 2	<b>IFI</b>	inmunofluorescencia indirecta
<b>anti-MDA5</b>	anti-proteína 5 asociada a la diferenciación antimelanoma	<b>CPA</b>	célula presentadora de antígenos	<b>IFN</b>	interferón
<b>anti-NXP2</b>	anticuerpos antinucleares de proteína de matriz	<b>CPCNP</b>	carcinoma de pulmón de células no pequeñas	<b>Ig</b>	inmunoglobulina
<b>anti-RBP</b>	<i>anti-RNA binding protein</i>	<b>CPCP</b>	carcinoma de pulmón de células pequeñas	<b>li</b>	cadena invariante
<b>anti-SAE</b>	anti-enzima activadora modificadora tipo ubiquitina	<b>CSF</b>	factor estimulante de colonias	<b>iJAK</b>	inhibidores de JAK
<b>anti-SRP</b>	anti-partícula de reconocimiento de señal	<b>CTLA-4</b>	proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos	<b>IL</b>	interleucina
<b>anti-TIF-1 <math>\gamma/\alpha</math></b>	anti-factor intermediario de transcripción-1 $\gamma/\alpha$	<b>DADA2</b>	adenosina desaminasa 2	<b>IL-1Ra</b>	antagonista del receptor de IL-1
<b>anti-<math>\beta</math>2-GP1</b>	anti-beta-2 glucoproteína 1	<b>DAMP</b>	patrones moleculares asociados a daño	<b>ILC3</b>	células innatas linfoides tipo 3
<b>APC</b>	célula presentadora de antígenos	<b>DAS28-PCR</b>	<i>Disease Activity Score 28</i> -proteína C reactiva	<b>ILT (receptores)</b>	<i>immunoglobulin-like transcript receptors</i>
<b>APECED</b>	<i>autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ecto-dermal dystrophy</i>	<b>DC</b>	células dendríticas	<b>IMC</b>	índice de masa corporal
<b>APs</b>	artritis psoriásica	<b>DM</b>	dermatomiositis	<b>IOA</b>	osteoartritis inflamatoria
<b>APS-1</b>	síndrome poliendócrino autoinmune tipo 1	<b>DM2</b>	diabetes tipo 2	<b>IPCI</b>	inhibidores de puntos de control inmunitario
<b>AR</b>	artritis reumatoide	<b>DMARD</b>	fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad	<b>IPEX</b>	síndrome de desregulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al X, <i>immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked</i>
<b>AR</b>	autosómica recesiva	<b>DP</b>	doble positivo	<b>irAE</b>	efectos adversos relacionados con la inmunidad, <i>immune related Adverse Events</i>
<b>ATF4</b>	factor de transcripción activador 4	<b>DT1</b>	diabetes tipo 1	<b>IRF</b>	factor regulador de interferón
<b>AxSpA</b>	espondiloartritis axial	<b>EAE</b>	encefalomiелitis autoinmune experimental	<b>JAK</b>	cinasas de la familia Janus
<b>BAPX1</b>	homólogo 1 de la proteína homeobox gaita	<b>EGPA</b>	granulomatosis eosinofílica con poliangeítis	<b>JAK-STAT (vía)</b>	cinasas Janus-transductores de la señal y activadores de la transcripción
<b>BCR</b>	receptor de linfocitos B, <i>B cell receptor</i>	<b>EII</b>	errores innatos de la inmunidad	<b>KIR</b>	<i>killer immunoglobulin-like receptors</i>
<b>BMP</b>	proteína ósea morfogénica	<b>EM</b>	esclerosis múltiple	<b>LAG-3</b>	<i>lymphocyte activation gene 3</i>
<b>BTK</b>	tirosina cinasa de Bruton	<b>EMTC</b>	enfermedad mixta del tejido conjuntivo	<b>LAMP</b>	patrones moleculares
<b>C-ANCA</b>	anticuerpo anti-citoplasma de neutrófilos citoplásmico				inmunostimulantes asociados al estilo de vida
				<b>LCSA</b>	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 clínica .....52  
Mónica Vázquez-Del Mercado y Rubi Esmeralda Velez Burboa

*Capítulo 11*

- Autoinflamación y enfermedades autoinflamatorias inmunomediadas .....58  
José Jiram Torres Ruiz y Beatriz Alcalá Carmona

*Capítulo 12*

- Autoinmunidad, errores innatos de la inmunidad e infección .....64  
Jesús Martínez Barnetche

*Capítulo 13*

- Inmunosenescencia y cambios en el sistema inmunitario relacionados con la edad y su impacto en las enfermedades reumatológicas .....68  
Sergio Durán Barragán y Juan Pablo Bátiz Andrade

*Capítulo 14*

- Obesidad e inflamación .....74  
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 degenerativa .....90  
Janette Furuzawa Carballeda

*Capítulo 17*

- Osteoinmunología: ciencia en constante evolución .....96  
Patricia Clark y Lucía Méndez-Sánchez

*Capítulo 18*

- Biomarcadores inmunológicos en enfermedades reumáticas .....102  
Ignacio García de la Torre y Daniel García Cerda

*Capítulo 19*

- Terapia inmunomoduladora en reumatología: Mecanismos de acción y traducción clínica .....108  
Diana Gómez Martín y Beatriz Alcalá Carmona

*Capítulo 20*

- Inhibidores de puntos de control inmunitarios y enfermedades reumatológicas .....114  
Rosa Rubio y Florencia Rosetti

*Capítulo 21*

- El futuro de la inmunoterapia en reumatología .....120  
Marco Alejandro Jiménez Ochoa y Constantino López Macías

*Capítulo 22*

- Nuevas terapias en enfermedades inmunomediadas: terapia celular y génica .....124  
Roberto F. González-Amaro y Perla del Carmen Niño-Moreno

# Generalidades del sistema inmunitario: estructura, compartimentalización y funciones

Diana Gómez Martín y Karina Santana de Anda

## INTRODUCCIÓN

El sistema inmunitario permite a un organismo vivo discriminar entre lo «propio» y lo «no propio» y en general se puede dividir en dos tipos de respuesta, dependiendo de la especificidad y la rapidez de acción: inmunidad innata y adaptativa<sup>1</sup>.

La principal función del sistema inmunitario es la función de defensa contra patógenos, sin embargo recientemente se ha identificado una estrecha relación del sistema inmunitario con prácticamente todos los sistemas del organismo, así como otras múltiples funciones que tienen que ver con la reproducción y reparación, entre otras. Adicionalmente, se han identificado funciones inmunológicas por parte de células que propiamente no pertenecen al sistema inmunitario como los fibroblastos y las células endoteliales, así mismo, también se ha identificado cómo el estado inflamatorio del microambiente es importante para definir el tipo de respuesta que se monta contra un antígeno o patógeno<sup>2</sup>.

## ESTRUCTURA DEL SISTEMA INMUNITARIO: LA RELEVANCIA DE LOS ELEMENTOS CELULARES COMO LA BASE

Las células del sistema inmunitario se han clasificado en dos grandes grupos: aquellas implicadas en la inmunidad innata y las implicadas en la inmunidad adaptativa.

Las células del sistema inmunitario innato se caracterizan por tener una reacción rápida, mientras que las del sistema inmunitario adaptativo tienen una respuesta retardada y mucho más especializada y es por ello que puede tardar varios días en montarse, además de estar encaminadas a crear memoria inmunitaria.

Las células inmunitarias innatas incluyen a los granulocitos (polimorfonucleares), mastocitos, macrófagos y células dendríticas. Los mastocitos se caracterizan por liberar rápidamente gránulos de histamina y heparina. Los granulocitos comprenden a un grupo de tres células: neutrófilos, basófilos

y eosinófilos, los cuales se diferencian por el contenido de sus gránulos. Los neutrófilos tienen una importancia especial, ya que representan aproximadamente la mitad de las células blancas en sangre periférica de los humanos y tienen la habilidad de fagocitar y eliminar patógenos, además de secretar mediadores inflamatorios como citocinas y péptidos antimicrobianos solubles, los neutrófilos pueden también sufrir la extrusión de trampas extracelulares de neutrófilos (NET); las NET están compuestas de ADN y proveen una barrera física mediante la cual los patógenos son atrapados y se previene su diseminación, pero también pueden ser una fuente de autoantígenos.

Similar a los neutrófilos, los macrófagos son células fagocíticas capaces de ingerir y destruir patógenos; a diferencia de los neutrófilos, los macrófagos residen en los tejidos y tienen una vida relativamente larga.

Las células dendríticas son capaces de internalizar y destruir patógenos mediante fagocitosis, sin embargo su papel más importante es el de activar células del sistema inmunitario adaptativo. Tanto a las células dendríticas como a los macrófagos se les conoce como células presentadoras de antígeno (APC).

Las células capaces de presentar antígenos pueden subclasificarse en APC profesionales o no profesionales, ambas procesan y presentan (por degradación proteosómica) el péptido del patógeno mediante un receptor llamado complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), del cual existen dos tipos: MHC tipo I y tipo II. Generalmente las proteínas de un patógeno intracelular (virus) se unen al MHC tipo I y las proteínas de patógenos extracelulares (bacterias y parásitos) se unen al MHC tipo II.

Las principales células del sistema inmunitario adaptativo son los linfocitos B y T. Las células T en general se clasifican en dos grupos, dependiendo si expresan receptor CD4 o CD8 en su superficie, los cuales juegan un papel importante en la sinapsis inmunitaria entre el receptor de la célula T y el MHC. Las células T CD8 son conocidas como linfocitos T citotóxicos por su capacidad de secretar gránulos citotóxicos y perforinas durante la sinapsis inmunitaria induciendo apoptosis