



Facultad de Ciencias Médicas

“Raúl Dorticós Torrado”

Cienfuegos

V festival de ciencias medicas

Título: “La versatilidad del macrófago”.

Autores:

Evelyn Delgado Rodríguez ¹

Aitana Blanco Morejón¹

Daniela de la Caridad Cedeño Díaz²

Email: evedr1500@gmail.com

Tutores:

Dra. Milagros León Regal ³

Dra. Lizette Rodríguez Fernández⁴

¹ Estudiantes de 2do año de Medicina. Alumna Ayudante en Cirugía Pediátrica. Facultad de Ciencias Médicas “Raúl Dorticós Torrado”. Cienfuegos.

² Estudiantes de 2do año de Medicina. Alumna Ayudante en Psiquiatría Infantil. Facultad de Ciencias Médicas “Raúl Dorticós Torrado”. Cienfuegos

³ Doctora en Medicina. Especialista 2do Grado en Fisiología normal y patológica. Profesora Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos.

⁴ Especialista de segundo grado de Higiene y Epidemiología. Máster en Salud Pública. Jefe Departamento Higiene y Epidemiología. Profesora asistente. Investigador agregado. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos

Correo autor principal: evedr1500@gmail.com Teléfono autor principal: 53282745

Cienfuegos 2020

Año 63 de la Revolución

RESUMEN

El Sistema Inmune Innato (SII) constituye la primera línea de defensa del huésped, puesto que sus mecanismos preexistentes se activan de manera rápida y precede a la respuesta adaptativa. Los macrófagos forman parte de la barrera celular del Sistema Inmune Innato. Por su importancia se consideró útil realizar una revisión bibliográfica con el objetivo de describir las principales características morfofuncionales de los macrófagos así como profundizar su activación funcional. Se consultaron un total de 19 artículos a través de las bases de datos de Scielo, MEDLINE, LILACS y PubMed. En la actualidad son numerosos los estudios que refieren la importancia del macrófago como célula activa en la reparación tisular en hígado y pulmones, la tolerancia durante y luego de trasplantes de órganos, en los procesos cancerígenos o en el Síndrome Hemofagocítico.

Palabras clave: INMUNOLOGÍA, HUÉSPED, CÉLULA, MACRÓFAGOS.

ABSTRACT

The Innate Immune System (IBS) constitutes the host's first line of defense, since its pre-existing mechanisms are activated rapidly and precede the adaptive response. Macrophages are part of the cellular barrier of the Innate Immune System. Due to its importance, it was considered useful to carry out a bibliographic review in order to describe the main morphofunctional characteristics of macrophages as well as to deepen their functional activation. A total of 19 articles were consulted through the Scielo, MEDLINE, LILACS and PubMed databases. At present there are numerous studies that refer to the importance of the macrophage as an active cell in tissue repair in liver and lungs, tolerance during and after organ transplants, in cancer processes or in Hemophagocytic Syndrome.

Key words: IMMUNOLOGY, HOST, CELL, MACROPHAGES.

INTRODUCCIÓN

Se postula que el Sistema Inmune existe por la presencia de la agresión endógena y exógena. Sus principales funciones son la defensa contra microorganismos y la inmunovigilancia contra la emergencia de tumores o de enfermedades autoinmunes y alérgicas. Desde el punto de vista funcional se puede clasificar como sistema inmune innato y sistema inmune adquirido, aunque ambos funcionan de manera integrada.¹

El Sistema Inmune Adquirido, tanto humoral (mediado por anticuerpos secretados por los linfocitos B) como celular (mediada por linfocitos T), reconoce diferentes tipos de antígenos, genera respuestas óptimas para la defensa contra diferentes microorganismos, a su vez esta respuesta puede ser recordada lo que la hace más eficaz y precoz frente a reiteradas exposiciones del mismo agente patógeno.¹

Por otro lado el Sistema Inmune Innato (SII) constituye la primera línea de defensa del huésped, puesto que sus mecanismos preexistentes se activan de manera rápida y precede a la respuesta adaptativa. El SII posee una especificidad limitada, es decir, puede no distinguir diferencias finas entre grupos de microorganismos. Sus principales componentes son las barreras físicas y químicas (epitelios y enzimas), células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos), células Natural Killers (NK), sistema de complemento, citoquinas y receptores tipo Toll²; cada uno de los cuales participa en distintas funciones; centrándose esta revisión en la versatilidad de los macrófagos.

En 1908 Elie Metchnikoff fue galardonado con el Premio Nobel por su descubrimiento en cuanto a las células fagocíticas. Este destacado investigador describió, en estas células, la capacidad de defensa frente a agentes extraños, la funcionalidad para eliminar células moribundas en el hospedero y diferenciar lo propio de lo ajeno. Sus experimentos consistieron en estimular a sus células inmunológicas y estudiar su reacción ante la invasión de sustancias impropias de las mismas. Con esto observó la aparición de unas células con características especiales que se “comían” estas estructuras. Este descubrimiento no se hizo evidente hasta algunos años más tarde, con los descubrimientos de Paul Ehrlich relacionados con la inmunidad humoral y los anticuerpos.^{3,4}

En la actualidad numerosos estudios han descrito las moléculas implicadas en el proceso fagocítico, así como cambios en el perfil inflamatorio y metabólico de los

macrófagos tras la ingestión del material celular de desecho, estudios llevados a cabo in vitro o en modelos de inflamación. Sin embargo, recientemente un grupo de investigación del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares de España, ha identificado por primera vez subtipos de macrófagos basándose en su capacidad fagocítica en diversos tejidos in vivo, en condiciones homeostáticas. ⁵

Problema científico

¿Cuáles son las características y funciones del macrófago en diferentes contextos?

Justificación de la investigación:

Este trabajo les permitirá tanto a los estudiantes como a los profesionales de la salud conocer las características y funciones del macrófago, así como su importancia como célula fagocítica.

OBJETIVOS

- Describir las características y funciones de los macrófago.
- Profundizar las vías de activación y la clasificación de los macrófagos.

DESARROLLO

Características de los macrófagos

Los macrófagos son células fagocíticas que se encuentran como monocitos circulantes o macrófagos tisulares. Sus principales funciones son la fagocitosis, presentación de antígenos, degradación de los mismos, lisis bacteriana y secreción de citosinas; es por ello que constituye un nexo entre la inmunidad innata y adquirida.¹ Se derivan de la médula ósea, a partir de células pluripotenciales estimuladas por Interleucina 3 (IL3); constituyendo las células con mayor plasticidad del sistema hematopoyético por su ubicación en todos los tejidos del cuerpo. Su origen inmediato lo constituyen las células monocíticas al salir de los capilares sanguíneos, las mismas sufren cambios morfológicos y funcionales, tales como: aumenta de 5 a 10 veces su tamaño, los organelos se incrementan en número y complejidad, adquieren capacidad fagocítica, comienza la producción de enzimas líticas y secreción de sustancias solubles.^{3, 4, 6, 7}

A microscopía óptica se observan como células polimorfas (fusiformes, estrelladas, ovaladas) en correspondencia del lugar en que se encuentran y los componentes que lo rodean. En técnicas de coloración con hematoxilina/eosina su citoplasma se tiñe intenso y se encuentran gran cantidad de vacuolas (se identifican supravitalmente con rojo neutro). El núcleo es irregular con una o dos hendiduras prominentes y una región densa heterocromática. A microscopía electrónica se observan membranas plasmáticas con contorno inconstante que se proyecta en forma de pequeños pseudópodos entre los cuales se forman depresiones; el Retículo Endoplasmático Rugoso y el Aparato de Golgi están muy desarrollados y las mitocondrias tienen forma de bastoncillos corto. La condición de citoplasma granular se la confiere las diversas vacuolas fagosomas (lisosomas), cuerpos multivesiculares y cuerpos residuales que contiene.⁷

Activación y clasificación de los macrófagos

Los monocitos se convierten en los tejidos en macrófagos residentes con un fenotipo determinado por el microambiente celular, la matriz extracelular, los productos de secreción y moléculas de superficie de células vecinas. Dicha especialización contribuye al desarrollo de su heterogeneidad, la cual se ha definido como la propiedad de los macrófagos de expresar amplios rasgos de fenotipos morfológicos y funcionales. Los fagocitos son regulados circadianamente y mediante distintos repertorios de

receptores, opsonizadores y factores de transcripción de cada tejido; los macrófagos fagocíticos expresan CD206 que está unido a la expresión de Interleucina 1b. ^{5,6} Por ello el fagocito es una fuente de la heterogeneidad del macrófago que actúa junto con factores derivados del tejido para preservar la homeostasis.

Los macrófagos activados en comparación con los no activados tienen la capacidad de reconocer y destruir células singénicas neoplásicas; además en respuesta a la inflamación o la infección microbiana in vivo, a linfocinas in vitro, secretan altas cantidades de proteínasas neutras que incluyen el activador de plasminógeno, y colagenasas. Los macrófagos o histocitos activados por la Interleucina 2 (IL2) y el Interferón Gamma (IFN γ) son conocidos como M1; IFN γ estimula la actividad tumoricida inespecífica de los histocitos, incrementa las reacciones citocidas contra microorganismos intracelulares y genera un aumento en la expresión de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad clase 2 (MHC2), CD86 y de la presentación antigénica asociada con células T Helper 1.⁶

Otros factores activadores de Macrófagos (AM) son los Interferones tipo 1 y el Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT- α), induciendo al macrófago a controlar el crecimiento bacteriano y presentar funciones tumoricidas. ^{5,8}

La activación macrofagocítica se define en dos estados uno iniciador, donde exhiben un aumento en la expresión del MHC 2, la presentación antigénica y el consumo de oxígeno en respuesta al interferón gamma. Cuando estos responden a un estímulo secundario alcanzan su segundo estado de activación denominado complejo, definido por un alto consumo de oxígeno, la inhibición de parásitos intracelulares facultativos, la lisis de células tumorales y una máxima secreción de mediadores de la inflamación que incluyen (FNT- α), la prostaglandina 2, IL-1 α , Interleucina 6 (IL6) y productos reactivos del oxígeno y óxido nítrico.⁵ Los linfocitos T Helper 2 así como la Interleucina 4 (IL4) e Interleucina 10 (IL10) promueven la desactivación, para limitar la inflamación durante la reparación de tejidos. ^{6,8}

De manera general los macrófagos presentan una forma activada que mejora sus capacidades microbicidas. El proceso de activación está dado por un momento inicial donde aumenta el consumo de oxígeno y un segundo momento denominado complejo en el cual no solo se eleva aún más este parámetro sino que permite la participación en

el proceso inflamatorio y la función fagocítica sobre estructuras parasitarias o neoplásicas. (Figura 1 y 2)

Los macrófagos pueden ser activados alternativamente, los denominados M2, están relacionados con la inmunorregulación y remodelación de tejidos. La IL4 y la Interleucina 13 (IL13) activan a los M2a, los M2b son promovidos por la exposición a complejos inmunes y agonistas de los TLRs, la IL10 y los glucocorticoides estimulan a los M2c.⁵

Los cambios que inducen las IL4 y IL13 sobre los M2a favorece la presentación antigénica de lípidos, glicolípidos, carbohidratos de microorganismos y disminuye el de cuerpos apoptóticos (por una estimulación de receptores no opsónicos). En monocitos humanos la IL4 regula positivamente la expresión de lectinas hMGN, esto favorecen el reconocimiento de glicoproteínas galactosiladas en células cancerosas y de compuestos glicosilados presentes en la superficie de helmintos. Los M2a regulan el sistema de la IL1 lo que contrarrestan sus acciones pro inflamatoria inhibiendo su producción.⁶

Estudios han demostrado que la IL4 junto con dexametasona aumenta la expresión de estabilina 1 que funciona mediando la endocitosis del acLDL involucrada en la respuesta contra patógenos y asociado a la progresión del asma.⁶

Otros histocitos del tipo M2a participan en procesos de reparación tisular, fibrogénicos, síntesis de colágeno y pueden tener acciones antiinflamatorias mediante la producción de poliaminas que inhiben la expresión de NOS2 y la síntesis de citosinas pro inflamatorias en mononucleares humanos.⁶

Los M2b o tipo II tienen su génesis por la exposición a complejos inmunes agonistas CD64 opsonizados con Inmunoglobulina G (IgG) como primera señal, y a ligando de los TLRs como el LPS o el ácido lipoteicoico y de CD40 o CD44 (ácido hialurónico de bajo peso molecular), como segunda señal estimuladora que influencia la producción de citosinas. Se caracterizan por promover la diferenciación de Thelper2, la exacerbación de patologías como: asma, infecciones con helmintos, muerte y encapsulación de parásitos producción de anticuerpos y cambios de isotipo de IgG hacia IgG1.^{6,8}

La IL10 y el TGF- β y glucocorticoides son considerados moléculas inductoras del fenotipo M2c pero no comparten mecanismos de señalización intracelular y regulación génica

que den explicación al solapamiento de sus efectos. La IL 10 inhiben la producción de citosinas proinflamatorias, la liberación de óxido nítrico y las actividades antimicrobiales de los macrófagos. Los glucocorticoides antagonizan la producción de Interleucina6, Interleucina1 β , TNF α , y Prostaglandina 2 (PG2); y actúan cooperando con esta inhibición. El TGF β actúa como activador proinflamatorio estimulando la producción de interleucina6, TNF α e Interleucina1 β ; mientras que en otras inhibe la producción de interleucina1 α , Interleucina1 β y TNF α ; esto depende del estado de diferenciación del fagocito mononuclear. ^{6,8}

Es decir la vía mediante la cual los macrófagos sean activados será la que defina la manera de referirnos a los mismos, siendo los M1 los que respondan a las acciones de IL2 y IFN γ , denominadas clásicas; mientras los M2 serán activados por diferentes mediadores y en correspondencia del mismo se le asignará un subtipo (M2a, M2b y M2c). A diferencia de los primeros los M2 tienen función inmunorreguladora, siendo capaces de inhibir a los mediadores que activan a los M1.

Papel del macrófago como célula fagocítica

La heterogeneidad funcional del macrófago le hace tener un papel central en disímiles patologías y en la recuperación de tejidos.

Síndrome Hemofagocítico

El Síndrome Hemofagocítico (SHF) también conocido como Linfocitosis Hemofagocítica (HLH) está causado por una respuesta inadecuada del sistema inmunológico a un desencadenante de origen infeccioso, neoplásico, reumatológico, lo que da lugar una reacción inflamatoria exagerada. Esta respuesta produce tormenta de citosinas responsables del cuadro clínico. El SHF constituya un síndrome clínico asociado a gran variedad de causas subyacentes que conducen al mismo fenotipo inflamatorio característico. ^{9,10}

La HLH puede aparecer en cualquier edad siendo su forma primaria más frecuente en la infancia. Su aparición se ha relacionado con infecciones virales, por hongos, bacterias, parásitos (leishmaniasis), el virus Epstein Barr (VEB) es el desencadenante común tanto para el SHF primario como secundario. Cualquier estimulación intensa de la inmunidad celular puede desencadenar una forma secundaria de SHF (asociado a enfermedades reumáticas se denomina Síndrome de Activación Macrofágica). ^{9,10}

La fisiopatología de la enfermedad se describe como un cuadro inflamatorio grave producido por activación y proliferación de linfocitos y macrófagos quienes secretan gran cantidad de citosinas; proceso que se ve precipitado por un desencadenante infeccioso sobre un sistema inmune disfuncional, ya sea por defecto primario (genético) o secundario (enfermedades o tratamientos inmunomoduladores). La función citotóxica de las células CD-8 y de las NK en un estado fisiológico permitiría por una sumatoria de procesos (degranulación, granzimas y perforinas) la lisis celular; la retirada deficiente de las células afectadas estimularía la presentación antigénica de las células dendríticas perpetuando la activación linfocitaria T, esto a su vez produce grandes cantidades de Interferón Gamma (INF- γ); lo que traería como consecuencia la activación macrofágica produciéndose así hemofagocitosis y liberación de citosinas inflamatorias (TNF- α , IFN- α , IL-6- IL-18, IL-12) persistiendo así la presentación antigénica y producción de Linfocitos T.. La función citotóxica se encuentra disminuida o ausente tanto en formas primarias como secundarias, encontrándose la diferencia en la persistencia en el tiempo para la forma primaria.^{9,11}

De esta forma se crea un círculo vicioso inflamatorio y de citosinas liberadas, que activan al linfocito T y por consiguiente al macrófago, mismo que protagoniza el proceso hemofagocítico o de digestión de hematíes, leucocitos y plaquetas y sus precursores, lo que traduce que la médula ósea sea uno de los órganos más afectados durante la enfermedad.

Ateroesclerosis

La acumulación de lípidos en la íntima arterial constituye el fenómeno central para la formación de la placa de ateroma. Precisamente este depósito anómalo está relacionado con los macrófagos mismos que tienen la capacidad de fagocitar o endocitar a las lipoproteínas que contiene colesterol (LDL).^{12,13}

Esta propiedad se convierte en arma letal cuando los receptores específicos del histocito capturan LDL modificadas, es decir que sufrieron un proceso oxidativo (dado por las células del epitelio vascular) que impide la función normal del macrófago, lo que trae como consecuencia la formación de las células espumosas, al acumularse estas estructuras lipídicas. A su vez estas LDL oxidadas inducen respuestas inmunológicas y

promueven la formación de factor tisular por parte del macrófago lo que trae consigo actividades pro-tromboticas.^{3, 12}

El histocito puede elaborar enzimas que degradan las estructuras de la matriz extracelular que impedían el contacto de componentes trombogénicos de la placa de ateroma con la sangre en caso de ruptura. Sin embargo el macrófago puede sintetizar Apolipoproteína E (Apo E) mismo que unida a la HDL favorece el catabolismo lipídico, generando así una salida de estrés de colesterol de la placa.^{12,13}

Las bibliografías revisadas afirman que el macrófago constituye un enemigo oculto, al encontrarse en la capa más interna del sistema vascular y facilitar procesos ateroscleróticos, sin obviar su participación contraria, con la formación de la Apo E.

Inflamación intestinal

Al inflamarse la mucosa intestinal los macrófagos de esta región se activan y comienzan la secreción de IL1, IL6, FNT- α y moléculas coestimuladoras de células T. Además estimula el reclutamiento de otras células inflamatorias como eosinófilos y mastocitos, reacciona contra antígenos lumbinales y actúa como un efector potente. Tras cesar el estímulo inflamatorio los macrófagos sufren apoptosis o regresan a su estado fisiológico para contribuir con el restablecimiento de la homeostasis y reparación tisular.^{14,15}

Tabaquismo

Los pulmones de los mamíferos depositan en los bronquiolos contaminantes solidos o líquidos que tienden a precipitarse; para limpiar todos estos elementos el pulmón cuenta con un sistema físico y químico. Dentro del mecanismo químico (compuesto por distintos tipos celulares) se encuentra el macrófago alveolar. Este último produce agentes pro inflamatorio y antiinflamatorio, entre los cuales se incluye: el ácido araquidónico, metabolitos de la ciclooxigenasa, la vía de la lipooxigenasa además de citosinas, modulando así la función de los linfocitos y promoviendo la migración y replicación de los fibroblastos.^{16,17}

El macrófago alveolar presenta receptores que promueven el aumento de la fagocitosis de cuerpos extraños que están marcados por anticuerpos. Sin embargo, sin necesidad de ser reconocido por sus receptores membranales pueden ser endocitadas partículas pequeñas y solubles. Esto es posible cuando las partículas ultra finas aglomeradas son

administradas por la vía intratraqueal o cuando se inhalan altas concentraciones de partículas.¹⁶

La cantidad de cuerpos extraños inhalados tiene como repercusión principal el aumento de células fagocitarias; en fumadores el papel inmunitario de los macrófagos es deficiente aunque logran acumularse gran velocidad. El depósito del material particulado en el pulmón induce una inflamación sistémica, la cual incluye estimulación de la médula ósea. Esta respuesta ósea está relacionada con la liberación por parte de los macrófagos alveolares interleucina 1 β , IL-6, IGMCSF. De dicha manera los macrófagos pueden migrar al sitio de lesión y acumularse en los espacios pulmonares.^{16,18}

Reparación tisular

La plasticidad de los macrófagos le permite participar activamente en la amortiguación de inflamación y reparación de tejidos. Según la Universidad Complutense de Madrid los amplificadores locales de la activación de macrófagos mediados por el receptor IL-4 R α promueve la reparación de tejidos del pulmón, cavidad peritoneal e hígado tras la infección parasitaria o bacteriana.¹⁸

En el pulmón la señal local la constituye una proteína llamada Surfactante – A (SP – A), mismo que constituye un componente de una sustancia lipoproteica presente en los alvéolos que impide el pulmón colapse cuando exhalamos; en la cavidad peritoneal y el hígado el amplificador local sería C1q (parte de nuestro sistema inmune innato). Incrementan la producción de estos amplificadores locales las citosinas IL-4, IL-13 al aumentar la expresión de receptores para los mismos en los macrófagos. Este sistema de amplificación permite la activación efectiva de los macrófagos para frenar la lesión y favorecer la reparación tisular. Así mismo la desregulación del programa de reparación contribuye al desarrollo de enfermedades tales como fibrosis.^{5,18}

Tolerancia a trasplantes

Han sido identificados una serie de macrófagos supresores que son requeridos en la inducción de la tolerancia en transplante de órganos. Fenotípicamente estos macrófagos expresan la Integrina CD11b, el factor receptor CD115 de macrófagos estimuladores de colonias, bajos niveles de la glicoproteína Ly6C y la lectina tipo C (DC-SIGN). Funcionalmente brindan mecanismos de acción que revelan a los

macrófagos DC-SIGN como inhibidores de los Linfocitos T CD8 y su proliferación además promueven la expansión de los CD4, Foxp3 y T reguladores. Los macrófagos supresores DC-SIGN son inducidos por sus precursores monocíticos debido a una supresión parcial de la producción de IFN γ local. Estos macrófagos son necesarios para la expresión de IL-10, quien también induce la tolerancia.¹⁹

Se ha demostrado un aumento significativo en el número de células CD11b⁺ DC-SIGN⁺ en tejidos de trasplante de riñón no rechazado. Además existen resultados que indican un incremento del número de estos macrófagos en células renales de pacientes con carcinoma en relación con riñones saludables de control, lo que sugiere que la expresión de DC- SIGN está asociada con la tolerancia inmune.¹⁹

Los macrófagos, células del sistema inmune innato cuya función principal es la de fagocitar, tienen un papel preponderante en la aparición de diversas enfermedades, la reparación tisular y la tolerancia a trasplante; posibilidad así conferida por su heterogeneidad. Sus características morfológicas así como las vías de activación serán quienes definan su clasificación en tipo 1 o 2, incluyendo también las citoquinas secretadas por este integrante de las barreras celulares.

CONCLUSIONES

Los macrófagos son células que se encuentren circulantes (monocitos) o en los tejidos; sus principales funciones son la fagocitosis, presentación de antígenos, degradación de los mismos, lisis bacterianas y secreción de citosinas.

En los últimos años, un número sustancial de trabajos ha revelado una gran heterogeneidad de macrófagos en los tejidos, basada en su origen embrionario y en la capacidad de mantenimiento de estas células durante la vida adulta. Como consecuencia, hay conceptos novedosos que son inherentes al macrófago, como la heterogeneidad, plasticidad o microambiente tisular.

En la actualidad son numerosos los estudios que refieren la importancia del macrófago como célula activa en la reparación tisular en hígado y pulmones, la tolerancia durante y luego de trasplantes de órganos, en los procesos cancerígenos o en el Síndrome Hemofagocítico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Toche P. Visión panorámica del sistema inmune. Rev. Med. Clin. [Internet]. 2012 [citado 25 Oct 2019]; 23(4): [aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0716864012703358?token=CFF8945864569746AE8BB7B6B8398FB53274022745B90DA81FCB253957EE0AB62CAB921508B6F959C1E50349A5FF7B89>
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Células y tejidos del Sistema inmunitario en: Inmunología celular y molecular. 8va.ed. México: Edición Elsevier. 2015
3. Parada Puig R. Macrófagos: características, formación, tipos, funciones. Lifeder [Internet]. 2019 [citado 25 Oct 2019]. Disponible en: <https://www.lifeder.com/macrofagos/amp/>
4. Basurto Ponce JA. Macrófagos. [Tesis Doctoral]. Universidad Técnica de Manabí; 2017.
5. González NA, Quintana JA, García- Silva S, Mazariegos M, González de la Aleja A, Nicolás-Ávila JA, et al. Phagocytosisimprints heterogeneity in tissue- resident macrophages. J. Exp. Med. [Internet]. 2019 Abr [citado 25 Oct 2019]; 214(5): [aprox. 24 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/28432199/>
6. Duque Correa MA, Rojas López M. Activación alternativa del macrófago: La diversidad en las respuestas de una célula de la inmunidad innata ante la complejidad de los eventos de su ambiente. Inmunología. [Internet]. 2007 Abr-Jun [citado 25 Oct 2019]; 26(2): [aprox. 14 p.]. Disponible en: <https://www.inmunologia.org>
7. Monserrat Sanza J, Gómez Lahoz M, Sosa Reina D, Prieto Martín A. Introducción al sistema inmune. Componentes celulares del sistema inmune innato. Rev Medicine. [Internet]. 2017 Ene [citado 25 Oct 2019]; 12(2): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541216302311>
8. Arpa Toribio L. Mecanismos moleculares que regulan la activación clásica y alternativa en los macrófagos. [Tesis Doctoral]. España: Universidad de Barcelona; 2008.

9. Astiarraga I, González-Granado LI, Allende LM, Alsina L. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz. *An Pediatr (Barc)*. [Internet]. 2018 [citado 25 Oct 2019]; 89(2): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.05.003>
10. Dávila Dupont D, Peá López IR. Síndrome hemofagocítico. *Casos Clínicos*. 2019 Mar- Abr; 62(2): 15-21.
11. Brisse E, Wouters CH, Matthys P. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: A heterogeneous spectrum of cytokine driven immune disorders. *Rev Cytokine Growth Factor*. 2015; 26: 80-163.
12. Echeverri D, Fontanilla M, Buitrago L. El macrófago en enfermedad vascular ¿El enemigo oculto? *Rev. Col. Cardiol*. [Internet]. 2004 May-Jun [citado 25 Oct 2019]; 11(3): [aprox. 10 p.]. Disponible en: www.scielo.org.co/rcca
13. Fuster V, Sanz J. Visualización de la guerra macrofágica arterial con resonancia magnética nuclear, tomografía de emisión de positrones y tomografía computarizada. *Rev Esp cardiol* [Internet]. 2009 [citado 25 Oct 2019]; 62(Supl 2): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-content/articulo/13139338/>
14. Bargalló García A. Alteraciones en el funcionalismo de los macrófagos del sistema (Gut- associated lymphoid tissue). Relación con la translocación bacteriana y el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea sobre un modelo de cirrosis experimental. [Tesis Doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2015.
15. Bernardo D. Subpoblaciones de macrófagos en el intestino humano. *Mucosal Immunol*. 2018 Jul; 11(4): 1114-1126.
16. Falcón Rodríguez CI, García Alonso LI, Segura Medina P. Evaluación morfológica de los macrófagos alveolares después de la inhalación de partículas finas. *Morfovirtual*. [Internet]. 2016 [citado 25 Oct 2019]; 20(1): [aprox. 12 p.]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/327023357_EVALUACION_MORFOLOGICA_DE_LOS_MACROFAGOS_ALVEOLARES_DESPUES_DE_LA_INHALACION_A_PARTICULAS_FINAS

17. Aberdein JD, Cole J, Bewley MA, Marriott HM, Dockrell DH. Alveolar macrophages in pulmonary host defence the unrecognized role of apoptosis as a mechanism of intracellular bacterial killing. Clin Exp Immunol. 2013; 174: 193-202.
18. Plasticidad de los macrófagos <https://www.agenciasinc.es/Noticias/La-plasticidad-de-los-macrofagos-repara-tejidos-del-pulmon-e-higado>
19. Conde P, Rodríguez M, Van der Touw W, Jimenez A, Burns M, Miller J, et al. DC-SIGN Macrophages Control the Induction of transplantation tolerance. Inmunología. [Internet]. 2015 Sep [citado 25 Oct 2019]; 34(3): [aprox. 45 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/26070485>

ANEXOS

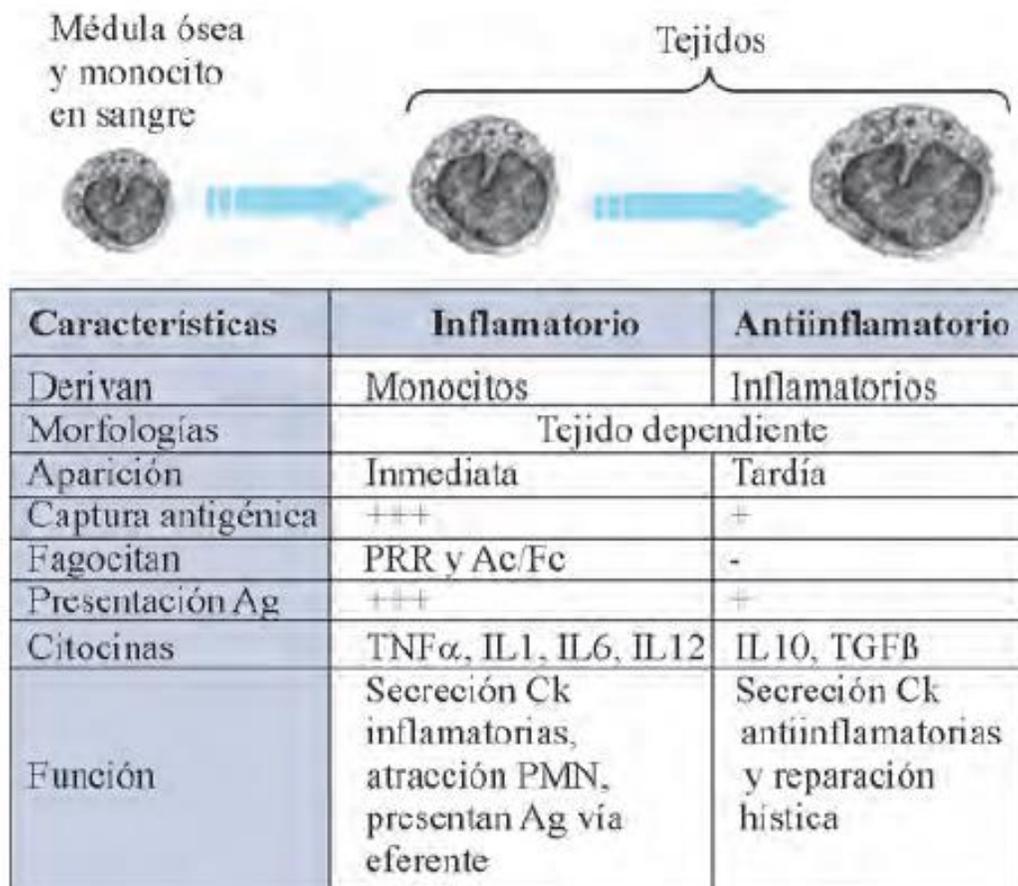


Fig 1. Dinámica de los macrófagos (M ϕ . Ag: antígeno; PRR: receptores de reconocimiento de patrones; Ac: anticuerpos; Fc: región cristalizable del Ac; Ck: citosinas; PMN: neutrófilos

Imagen tomada de la bibliografía Pérez Martín Oliver Germán. *Inmunología en el humano sano*. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas, 2017. Pág 88

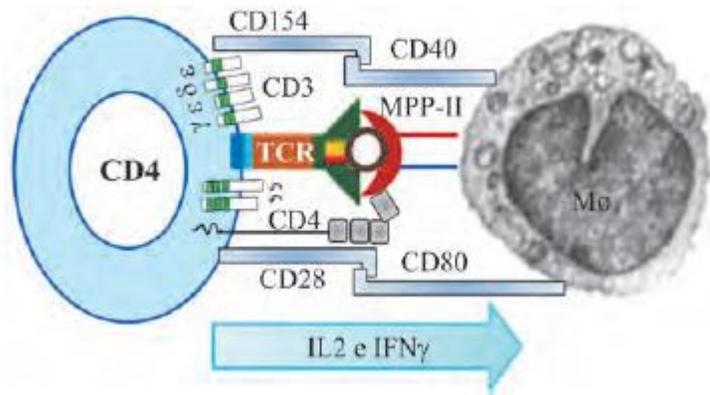


Fig. 2 Activación de macrófagos (Mφ)

Imagen tomada de la bibliografía Pérez Martín Oliver Germán. *Inmunología en el humano sano*.

La Habana: Editorial de Ciencias Médicas, 2017. Pág 64