

Participación de las células fagocíticas en la patología de la tuberculosis*

Dr. Oscar Rojas-Espinosa**

Introducción

Se ha hablado de la participación de factores genéticos en la susceptibilidad o resistencia a la tuberculosis. En el pasado, en los Estados Unidos de Norteamérica (un país en donde la segregación racial es aparente), se observaba que la población negra era comparativamente más susceptible al desarrollo de formas severas de tuberculosis que la población blanca. Esta diferencia era aparentemente "genética" en la susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad, sin embargo, era difícil de establecer dadas las diferentes condiciones socio-económicas en que vivían dichas poblaciones de individuos.¹ En la actualidad ya no se habla de tales diferencias en susceptibilidad quizá porque los individuos más resistentes en ambas poblaciones se han seleccionado a través del tiempo o quizá porque la población negra ha mejorado en sus condiciones de vida (incidentalmente, la tuberculosis sigue afectando a la población norteamericana, en 1975 se hablaba de alrededor de 30,000 casos nuevos por año en una población de 214 millones de personas).^{2,3} De cualquier modo, la participación de factores genéticos en la susceptibilidad o resistencia a la tuberculosis es un hecho que ha sido demostrado por el grupo de Max B. Lurie en el modelo de la tuberculosis experimental en el conejo. A lo largo de más de 30 años, Lurie logró establecer colonias o familias de conejos resistentes y de conejos susceptibles al desarrollo de la tuberculosis (no necesariamente a la infección con el

bacilo), así como colonias de resistencia o susceptibilidad intermedias.^{4,5} Los conejos de las familias susceptibles (familias C, F y sus híbridos CF) sobrevivían poco tiempo (121 días, 132 y 141, respectivamente) después de su infección con una dosis estandarizada de *Mycobacterium bovis* (Ravenel) y requerían de un número bajo de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (C, 70 ± 14 bacilos; FC 79 ± 9) para permitir el desarrollo de un tubérculo pulmonar. Los conejos de las familias resistentes, en cambio, sobrevivían largos periodos de tiempo (A, 539 días; T, 422) después de la infección con el *M. bovis* y requerían de mayores dosis de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv para permitir el desarrollo de un tubérculo (familia T, 1065 ± 138 bacilos). Otras características de resistencia y susceptibilidad de estas familias de conejos se muestran en la Tabla I.

Aparte de estas características, los conejos resistentes a la infección con los bacilos de tuberculosis (familias A y T) desarrollaban un estado de hipersensibilidad retardada (*vide infra*) hacia el bacilo de la tuberculosis (y hacia el virus de la vaccinia) en forma más rápida que los conejos de las familias susceptibles (F y C). Quizá el rápido desarrollo de la hipersensibilidad celular en los conejos resistentes fue la causa de que los macrófagos de estos conejos mostraran una más eficiente capacidad para inactivar el bacilo de la tuberculosis *in vivo* o para resistir su efecto lesionante *in vitro*, pero seguramente estas observaciones estimularon las investigaciones de Lurie y Dannenberg, y posteriormente del grupo de Danneberg, sobre la participación de los macrófagos en la evolución de la tuberculosis.^{6,7} De los hallazgos fundamentales de este último grupo, y de sus conceptos sobre la patogenia de la tuberculosis, trata el presente trabajo.

* Trabajo financiado por la Dirección de Investigación Científica y Tecnológica del IPN y por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, México.

** Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional, México, D.F.

Tabla 1. Características de resistencia y susceptibilidad a la tuberculosis en familias de conejos*

Característica:	Familias	
	Resistentes (A, T)	Susceptibles (C, F)
<i>Bacilos de la tuberculosis:</i>		
Atrapamiento bacilar en el pulmón	4 +	2 +
Inactivación inicial de los bacilos inhalados	3 +	1 +
Inhibición de la acumulación posterior del bacilo	4 +	2 +
Drenaje de los bacilos a los ganglios traqueobronquiales	4 +	1 +
<i>Histopatología:</i>		
Velocidad de movilización de células mononucleares en las lesiones pulmonares tempranas	3 +	1 +
Velocidad de maduración de las células epiteloides	4 +	1 +
Inflamación neumónica	1 +	4 +
Inflamación intersticial	4 +	1 +
Maduración de las lesiones caseosas	4 +	2 +
<i>Macropatología:</i>		
Núm. de tubérculos 5 semanas después de la inhalación de bacilos <i>M. tuberculosis H37Rv</i>	1 +	4 +
Tamaño de los tubérculos	2 +	4 +
Diseminación de la enfermedad a otros órganos	1 +	4 +
Velocidad de regresión de las lesiones	4 +	1 +

* Lurie y Dannenberg, Bacteriol. Rev. 29, 466-476: 1965.

Relación entre la inmunidad celular y la activación de macrófagos

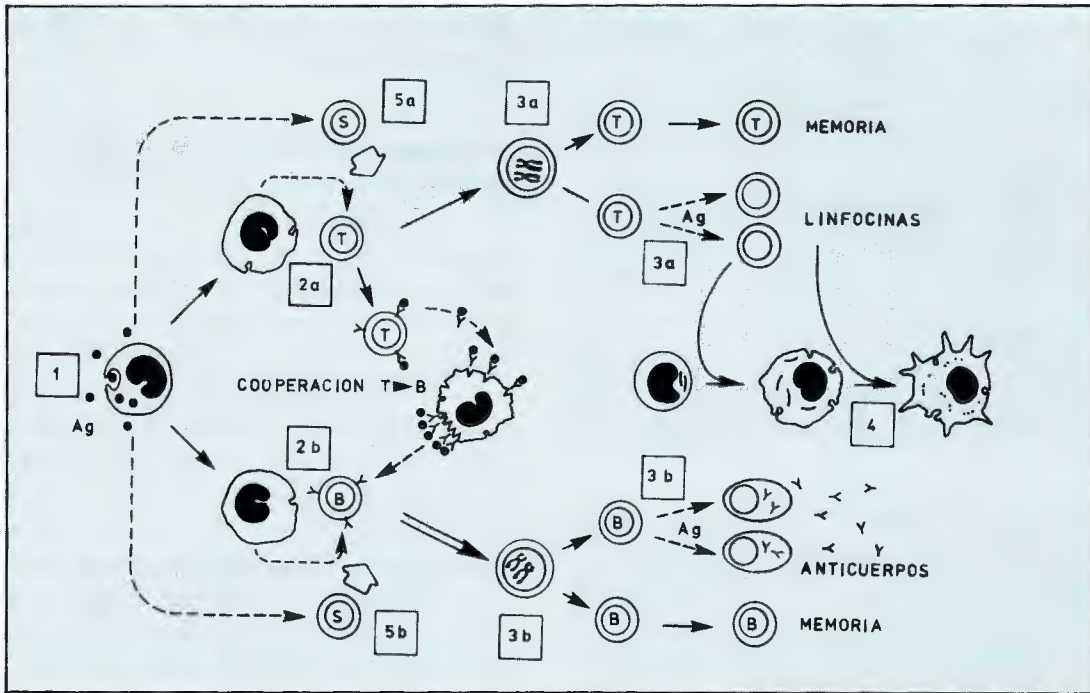
La respuesta inmune de tipo celular (aquella en la que están directamente involucrados los linfocitos T cuya funcionalidad depende del timo) es de primordial importancia para el control de enfermedades infecciosas causadas por microorganismos con hábitos de vida intracelular (virus, micobacterias, algunos protozoarios, etc.). El papel de los linfocitos T en esta forma de respuesta inmune está ya bien establecido,^{8, 9} pero la función de los macrófagos es particular relevancia ya que son estas células las efectoras finales de la muerte del parásito. Los estudios de Mackaness nos han enseñado que son los macrófagos

activados los mediadores de la resistencia adquirida en contra de los parásitos intracelulares.^{10, 11} La activación de los macrófagos ocurre como consecuencia de la activación de los linfocitos T, a través de mediadores solubles llamados colectivamente linfocinas¹² (Fig. 1). Cuando un linfocito T con receptores para un antígeno determinado hace contacto con ese antígeno, sufre una compleja serie de cambios morfológicos y bioquímicos, que culminan con la división celular. Algunas de las células resultantes de esta división celular (aquellas que son continuamente estimuladas por el antígeno) funcionan como células efectoras de la inmunidad celular y son productoras de linfocinas. Las células hijas que escapan a la posterior estimulación antigénica recirculan como célu-

Figura 1. En la mayoría de los casos, la captación y el procesamiento apropiado del antígeno por los macrófagos [1] es un requisito para la inducción de una respuesta inmune dirigida hacia ese antígeno. Después del procesamiento del antígeno, los macrófagos estimulan a las células linfoides de las series T y B que poseen receptores para el antígeno en cuestión [2a y 2b]. El resultado de esto es la alteración bioquímica de las células reactivas T y B que conduce primero a su transformación blastoide y luego a su división celular [3a y 3b]. Cuando el proceso de división celular ocurre en presencia del antígeno o de los productos de su metabolismo, los linfocitos completan su ciclo de divisiones al mismo tiempo que se diferencian en células de la inmunidad celular (linfocitos T "activados") [3a] o humoral (plasmocitos) [3b], productoras de linfocinas o de anticuerpos, respectivamente. Son precisamente los linfocitos T activados, a través de algunas de sus linfocinas, los responsables de la activación de los macrófagos. Los macrófagos

activados destruyen más eficientemente a los microorganismos que ingieren y son el principal mecanismo de control de las infecciones causadas por parásitos de vida intracelular [4].

La inducción (y la expresión) de la inmunidad celular y de la inmunidad humoral se modula por diversos mecanismos de regulación dentro de los cuales se encuentra un sistema de células supresoras [5a y 5b] en el que participan células con características de los linfocitos T (linfocitos T supresores, T_s) y células adherentes cuya identidad aún no está bien establecida. Algunos componentes antigénicos pueden estimular preferentemente a la población de células supresoras, otros a las células efectoras y en fin, otros a ambos tipos celulares. El resultado global sobre la repuesta inmune estará en función del efecto predominante (supresión, inducción). La estimulación de las células supresoras puede interferir finalmente con la activación de las células macrófágicas disminuyendo considerablemente su eficiencia.



las de memoria. Son estas células las responsables de la llamada respuesta inmune secundaria celular que es un contacto posterior con el antígeno original, aparece más rápidamente, alcanza mayor intensidad y perdura por más tiempo. Los linfocitos efectoras de la inmunidad celular, en contacto con el antígeno específico, continúan proliferando hasta completar un número finito de generaciones (de 6 a 9), al mismo tiempo que sintetizan y liberan al medio los mediadores solubles de la

inmunidad celular, las linfocinas. De las linfocinas, algunas inciden directamente sobre los macrófagos (el factor inhibidor de la migración de los macrófagos, MIF; el factor activador de los macrófagos, MAF, y algún otro) induciendo en estas células cambios internos todavía no bien entendidos, y transformándolos en células "activadas" o "agresivas", metabólicamente más activas y capaces de destruir inespecífica —pero muy eficientemente— a los microorganismos desencadenantes de la

Tabla 2. Parte del contenido de los gránulos lisosomales*

<p><i>Enzimas hidrolíticas:</i> Fosfatasa ácida Ribonucleasa ácida Desoxirribonucleasa ácida Aрил sulfatasas A y B Catepsinas B, C, D y E Colagenasa Fosfoprotein fosfatasa β-Glucuronidasa α-L-Fucosidasa α-1,4-Glucosidasa α-N-Acetil-glucosaminidasa α-N-Acetil-galactosaminidasa Hialuronidasa Fosfolipasa Lipasa ácida β-Galactodidasa α-Manosidasa Citocromo C-reductasa Lisozima</p> <p><i>Oxididasas:</i> Meloperoxidasa y otras oxididasas</p> <p><i>Otros constituyentes:</i> Pirógenos endógenos Activador del plasminógeno Hemolisinas Fagocitina Proteínas básicas promotoras del aumento en permeabilidad vascular Etcétera</p>
<p>* Aunque este contenido caracteriza fundamentalmente a los lisosomas de los leucocitos polimorfonucleares, los macrófagos poseen muchos de éstos y otros componentes. El contenido de los lisosomas confiere a las células fagocíticas su capacidad bactericida y digestiva.</p>

respuesta inmune celular y aún a otros microorganismos no relacionados. Se ha hablado también de la generación de macrófagos "armados" durante el desarrollo de la respuesta inmune celular. Básicamente, los macrófagos "armados" difieren de los "activados" en cuanto a la especificidad de su efecto; los primeros, funcionan selectivamente sobre estructuras que presentan el antígeno que despertó la respuesta inmune celular y son eficientes destructores de células tumorales y de

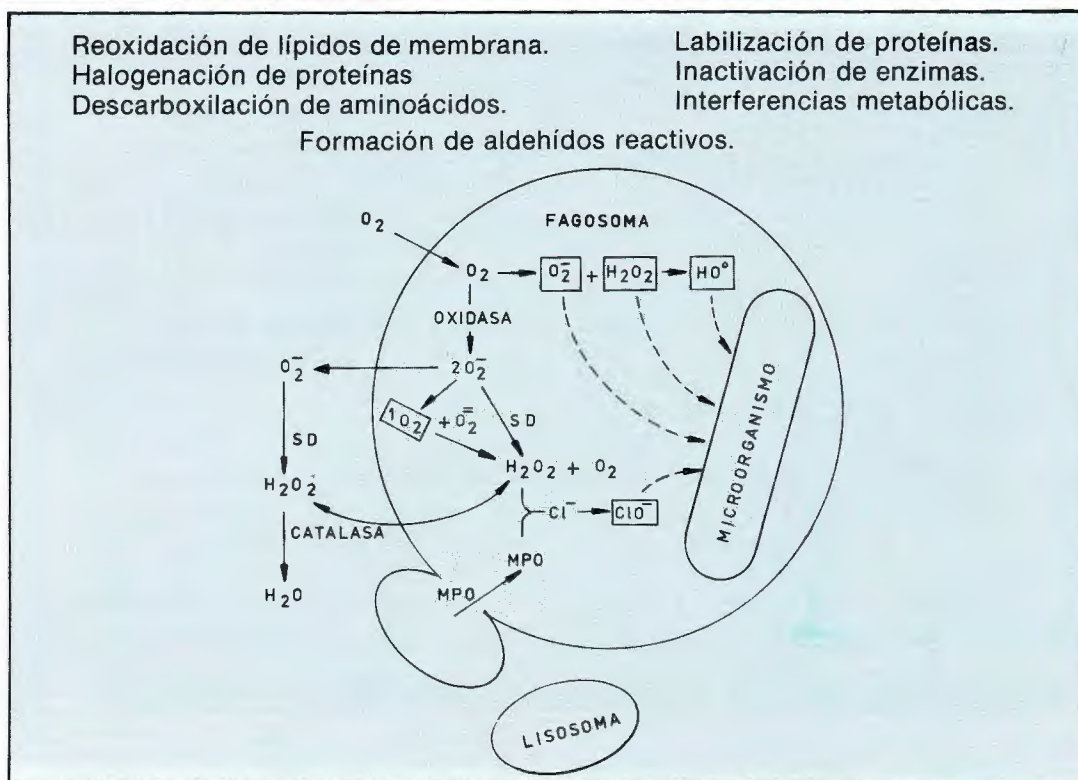
células de transplantes; los segundos, están más relacionados con la destrucción de microorganismos de vida intracelular, sobre todo de aquellos que se establecen dentro de las células fagocíticas mismas. En presencia del agente inductor del estado inmune celular, vía los linfocitos T reactivos y sus linfocinas, los macrófagos "activados" adquieren la capacidad de matar indiscriminadamente a una variedad de microorganismos no necesariamente relacionados entre sí. Seguramente que los macrófagos se convierten en macrófagos "armados" como consecuencia de la generación del estado inmune celular, responden a factores diferentes (anticuerpos citofílicos o los receptores para antígeno presentes en los linfocitos T reactivos a ese antígeno) a los que transforman a estas células en macrófagos "activados" (MIF, MAF).

Mecanismos bactericidas de los macrófagos activados

Hablando de manera general, las células fagocíticas poseen mecanismos bactericidas que son independientes de procesos oxidativos y otros dependientes de tales procesos. Los mecanismos bactericidas no oxidativos incluyen los bajos valores de pH intravacuolar que se alcanzan al acumularse productos del metabolismo de carbohidratos (ácido láctico), y la activación, a estos valores de pH bajo, de diversas enzimas hidrolíticas presentes en los lisosomas de las células fagocíticas. Después de formarse el fagosoma, cuando un microorganismo ha sido ingerido por la célula y ha quedado confinado en una estructura membranosa de origen celular, ocurre la migración de los lisosomas y su posterior fusión con el fagosoma, constituyéndose así el fagolisosoma. Es dentro de esta estructura donde se decide la suerte del microorganismo ingerido por un fagocito. En la Tabla 2 se muestra parte del contenido de los lisosomas; algunas enzimas tienen actividad bactericida *per se* (lisozima), otras catalizan la acción bactericida de algunas sustancias (mieloperoxidasa).

Los mecanismos bactericidas dependientes del metabolismo de oxígeno incluyen la generación y actividad de intermediarios altamen-

Figura 2. Causas de la muerte de los microorganismos



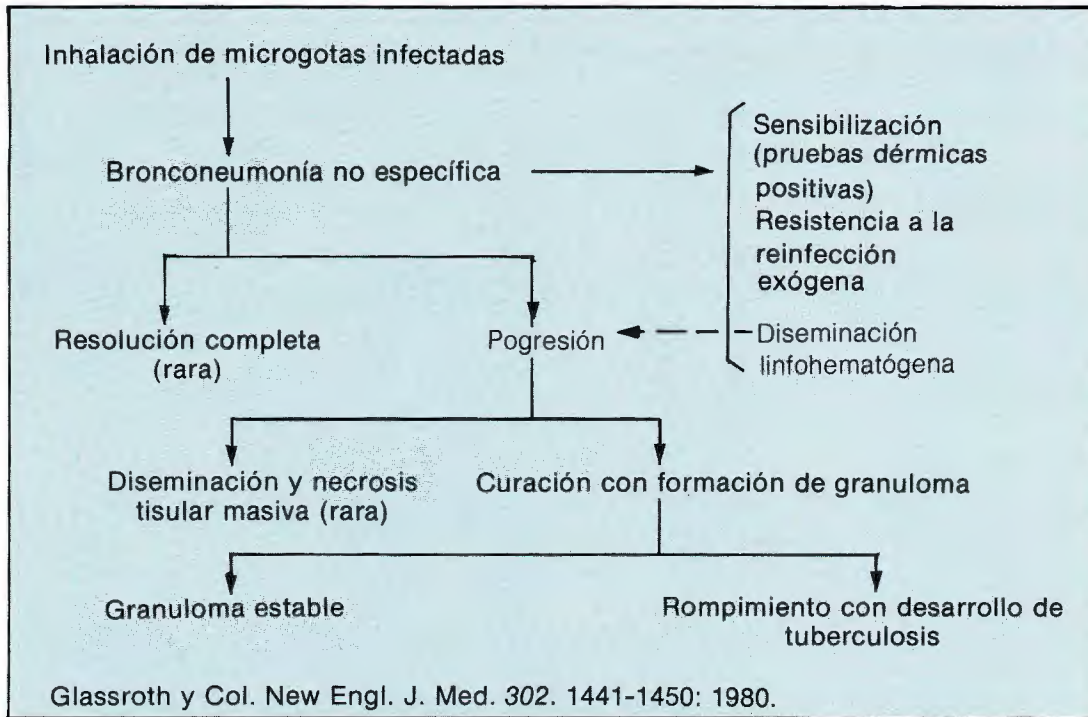
te reactivos, capaces de combinarse químicamente con los componentes estructurales y funcionales de los microorganismos ingeridos, afectando primero su fisiología y finalmente su viabilidad. Las células fagocíticas que han ingerido microorganismos presentan cambios metabólicos que se reflejan en un mayor consumo de oxígeno, una mayor utilización de glucosa, en la activación del ciclo de las pentosas, en la generación de niveles incrementados de peróxido de hidrógeno, de anión superóxido, y de otros metabolitos igualmente reactivos. Estos cambios se ilustran en la Figura 2.

El metabolismo y los mecanismos bactericidas y citocidas de los macrófagos se estimulan en forma sorprendente como resultado del estado de inmunidad (e hipersensibilidad) celular. Esto hace a estas células, eficientes mediadores de la llamada resistencia celular no específica, de la cual depende el control de diversas enfermedades infecciosas dentro de las cuales, por supuesto, está la tuberculosis.

Génesis de la lesión tuberculosa

La génesis de la lesión tuberculosa empieza cuando una microgota infectante se deposita en el alvéolo de una persona susceptible (Figura 3).¹³ Cuando la partícula inhalada contiene bastantes bacilos, difícilmente alcanza los espacios alveolares y queda adherida a la pared del árbol bronquial desde donde es transportada por el movimiento ciliar hacia la faringe y finalmente deglutida. El tracto digestivo es más bien resistente al desarrollo de tuberculosis con dosis bajas de bacilos.¹⁴ Cuando la partícula contiene unos pocos bacilos tiene más probabilidades de llegar a los espacios alveolares donde generalmente es ingerida por un macrófago alveolar. El desarrollo de la lesión tuberculosa depende de la integridad y virulencia del bacilo infectante y de la capacidad del mismo para crecer intracelularmente en contra de la capacidad del macrófago para inhibir su crecimiento. El bacilo fagocitado puede ser destruido, puede multiplicarse intracelularmente o puede permane-

Figura 3. Génesis de la lesión tuberculosa

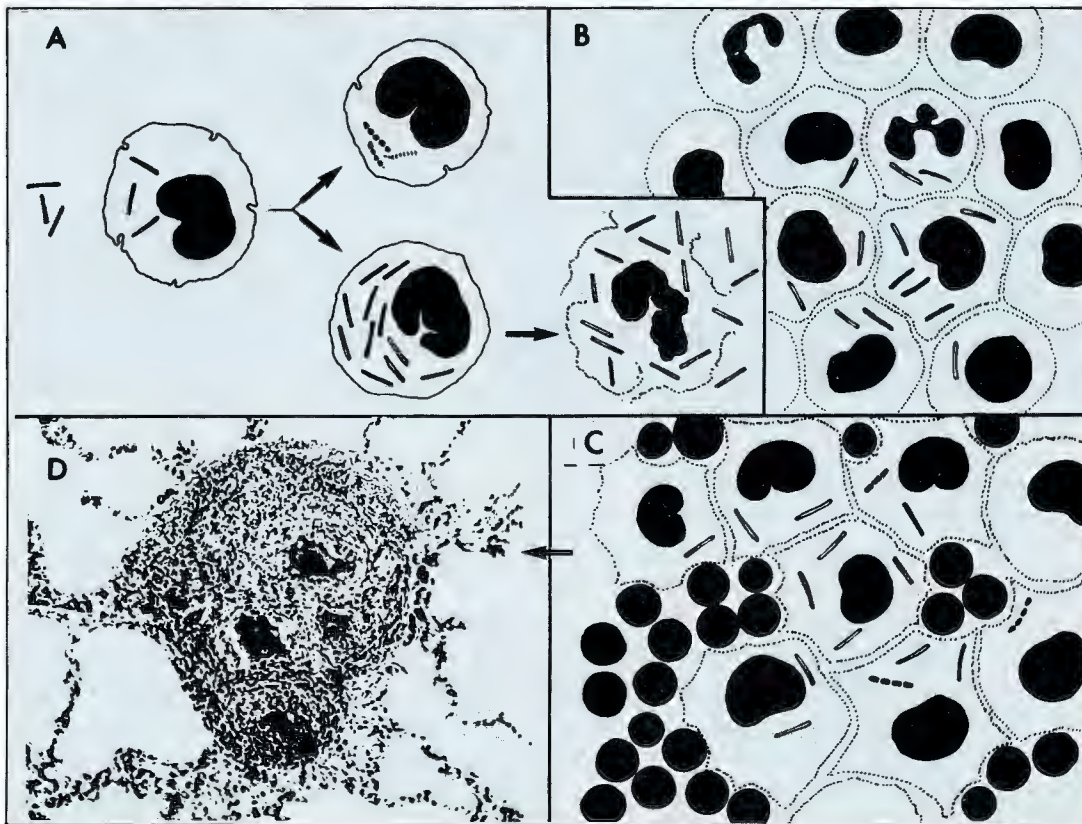


cer quiescente por periodos variados de tiempo (Figura 4A). Si se multiplica, la progenie generalmente mata al macrófago parasitado el cual se autolisa liberando bacilos en los espacios alveolares; los bacilos son entonces fagocitados por otros macrófagos alveolares y por leucocitos polimorfonucleares y monocitos recién emigrados de la circulación sanguínea que han sido atraídos al sitio de la lesión primaria por factores quimiotácticos derivados del bacilo o por los productos de la autólisis celular. Pronto, la lesión en desarrollo se ve infiltrada casi exclusivamente por macrófagos sanguíneos y por algunos macrófagos alveolares, con algunos polimorfonucleares (Fig. 4B). De los macrófagos sanguíneos dependerá fundamentalmente el destino posterior de la lesión (*vide infra*). La manifestación clínica más temprana de la lesión tuberculosa es una prueba positiva a la tuberculina; ésta ocurre cuando el bacilo de la tuberculosis se ha multiplicado lo suficiente como para constituirse en una carga antigénica sensibilizante, aproximadamente un mes después de la infección y clínicamente, el pa-

ciente presenta una bronconeumonía asintomática. En cuanto a los bacilos de la tuberculosis, éstos son drenados desde su localización en el foco primario hacia los ganglios linfáticos regionales. Subsecuentemente, el drenaje linfático acarrea a los bacilos a la circulación sanguínea y de aquí, potencialmente, a todos los órganos del cuerpo. En un porcentaje bajo de los casos de primoinfección, la lesión pulmonar progresa y se hace clínica y radiográficamente aparente. Muy raramente la diseminación linfohematógena de grandes números de bacilos a todo el organismo puede conducir al desarrollo de una tuberculosis miliar o a otras manifestaciones extrapulmonares. Lo más común es la "curación" de la lesión inicial con el desarrollo de un granuloma (Fig. 4C y 4D). En la mayoría de las personas los granulomas permanecen estables y con el tiempo pueden calcificarse sin dar nunca origen a una infección aparente. En algunas ocasiones, uno de los granulomas se rompe, se liberan multitud de bacilos y la persona se enferma de tuberculosis (Figs. 3, 5A y 5B). El porcentaje de los casos en los cuales la bronconeumonía

Figura 4. A). La multiplicación intracelular del bacilo de la tuberculosis ocasiona la muerte del macrófago parasitado y la consecuente proliferación de la progenie bacilar. **B).** Inicialmente, el infiltrado celular atraído en torno a los bacilos liberados está formado por leucocitos polimorfonucleares y macrófagos alveolares con algunos monocitos emigrados de la circulación sanguínea. **C).** En una etapa más avanzada de

la infección, los macrófagos del infiltrado son casi en su totalidad de origen sanguíneo y se encuentran en diversos estados de activación. Además de los macrófagos hay linfocitos y números variables de células epiteloideas (macrófagos en su máximo estado de activación bioquímica). Estos tipos celulares son los componentes de los granulomas. **D).** en la tuberculosis.



asintomática inicial progresa hasta hacerse clínica o radiográficamente aparente, y el porcentaje de los casos en los cuales el granuloma formado se rompe ocasionando la enfermedad, varía en función de diversos parámetros íntimamente relacionados entre sí; la endemidad de la enfermedad, la susceptibilidad del huésped, la virulencia del bacilo infectante, y otros.^{13 14}

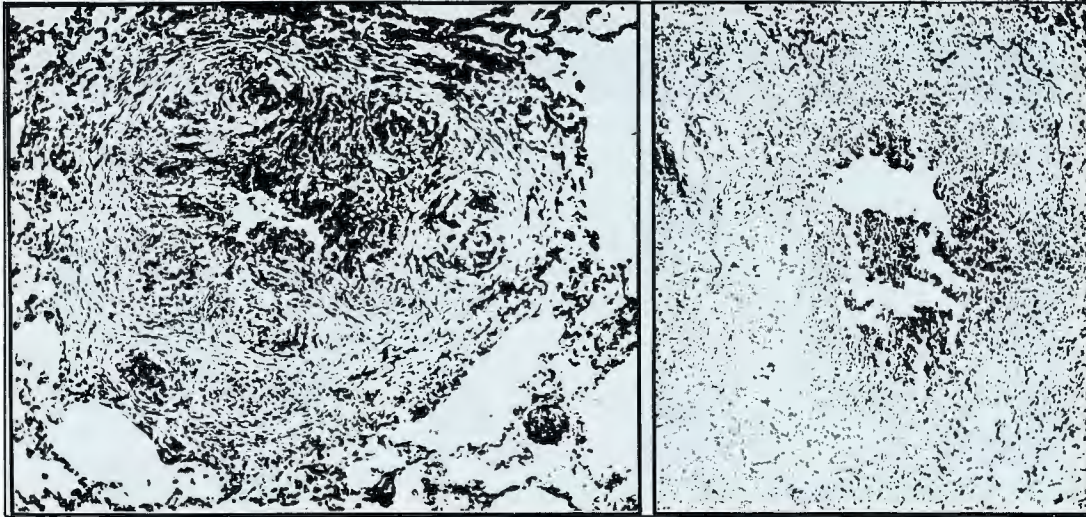
Causas del daño tisular en la tuberculosis

El desarrollo de la tuberculosis pulmonar desde la implantación del bacilo hasta la apa-

rición de las diversas manifestaciones clínicas puede considerarse como una serie de batallas entre el huésped y el invasor. Como se anotó antes, el bacilo inhalado que ha logrado multiplicarse produce pequeñas lesiones caseosas, de unos cuantos mm de diámetro, que si progresan, pueden dispersar bacilos en la sangre, linfa y aún en los espacios pleurales, o pueden licuarse introduciendo bacilos y sus productos en el árbol respiratorio (Fig. 5A y 5B). Una vez que la lesión se establece, todas las batallas subsecuentes ocurren en un huésped con hipersensibilidad hacia múltiples componentes del bacilo. Tal hipersensibilidad

Figura 5. A) Una lesión pulmonar bien encapsulada formada por pequeños tubérculos confluentes mostrando una zona de necrosis central. **B)** Liquefacción temprana en un tubérculo pequeño. El contenido semisólido del tubérculo contiene una gran cantidad de

bacilos viables extracelulares que pueden extender la infección a prácticamente todos los órganos del cuerpo. (De la colección de A.R. Rich y W.G. MacCallum, Departamento de Patología, Universidad de Johns Hopkins, Baltimore, Md. E.U.).



A

B

puede resultar benéfica o nociva para el huésped dependiendo de la concentración local del bacilo y de sus productos. A dosis bajas, los macrófagos se estimulan destruyendo al bacilo de la tuberculosis y limitando su dispersión; las dosis altas causan necrosis de las células y tejidos y promueven la extensión de la infección. El interjuego entre multiplicación del bacilo y respuesta del huésped a su proliferación, determina si la infección debe progresar o regresar, y si progresa, qué forma va a tomar.

No se sabe a ciencia cierta cuál es la causa de la muerte de los macrófagos que han ingerido bacilos. Estos no parecen ser tóxicos para las células, sin embargo, una vez que los bacilos empiezan a desintegrarse se liberan componentes que resultan tóxicos a altas concentraciones. Por otro lado, cuando ya se ha desarrollado la inmunidad e hipersensibilidad celular, la necrosis se incrementa en la lesión tuberculosa por efecto de algunas linfocinas que pueden ser tóxicas a ciertas concentraciones; por la destrucción de bacilos en forma más eficiente, liberándose mayores cantidades de componentes tóxicos; porque las célu-

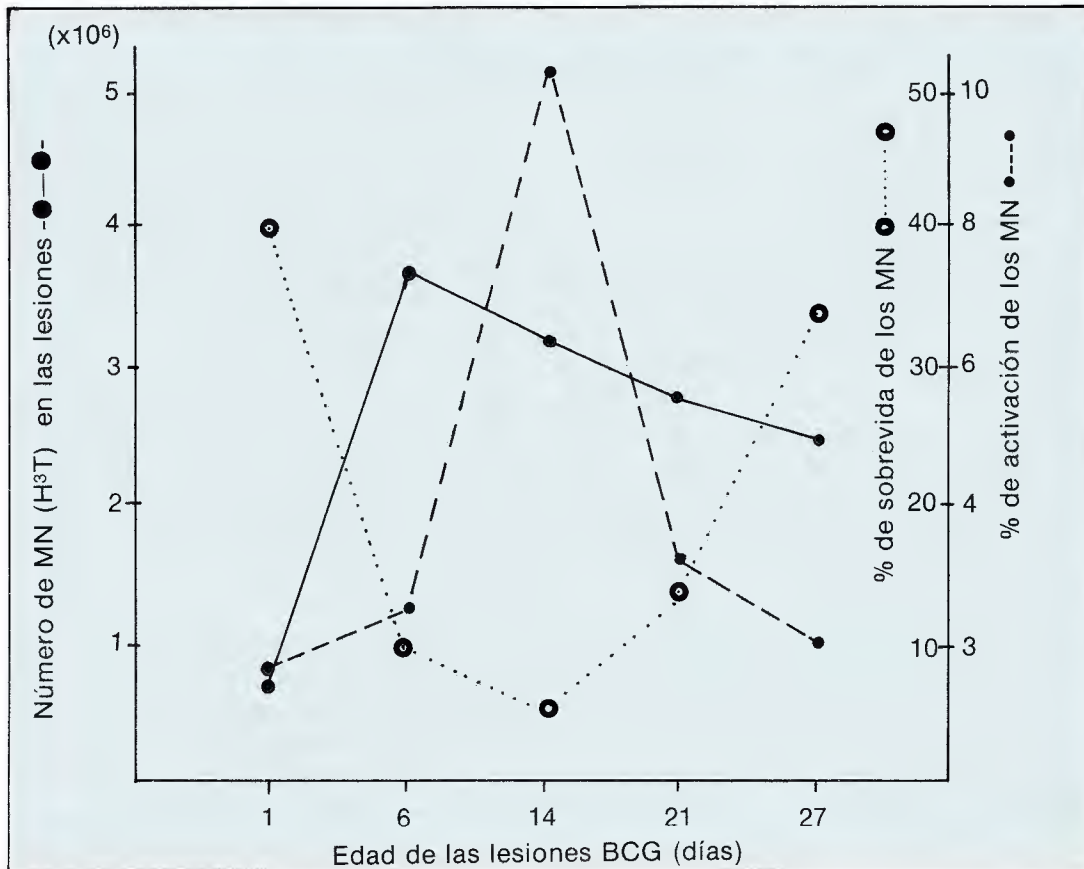
las y el tejido necróticos del centro caseoso pueden activar al sistema de la coagulación, conduciendo a la trombosis de los vasos sanguíneos adyacentes y al daño tisular posterior por isquemia; porque los complejos antígeno-anticuerpo potencialmente existentes, o aún las proteínas agregadas de los tejidos necróticos pueden activar al sistema de complemento, incrementando así el daño inflamatorio; o por la acción de diversas enzimas hidrolíticas liberadas de macrófagos y de granulocitos vivos o en proceso de degeneración. Independientemente del cuál es el mecanismo exacto de destrucción tisular, la principal causa de muerte celular y daño tisular en la tuberculosis, es el estado de hipersensibilidad celular, ya sea directamente a través de sus efectores o indirectamente a través de los otros mecanismos de inflamación antes mencionados.

La naturaleza local y sistémica de la inmunidad en tuberculosis

Los macrófagos de la corriente sanguínea entran a las lesiones tuberculosas incipientes o avanzadas en un estado no activado. La activación de estas células se lleva a cabo

Figura 6. En las abscisas se señala la edad, en días, de las lesiones inducidas con BCG en la piel de conejo susceptibles. Por el día 14, los animales han desarrollado plenamente un estado de inmunidad (e hipersensibilidad) celular, o del tipo tardío, el cual es demostrado por una prueba positiva máxima a la tuberculina. Conforme el estado de hipersensibilidad de tipo tardío (HTT) se desarrolla, hasta alcanzar su máximo, el número de mononucleares, MN (linfocitos y macrófagos) que entran a la lesión se incrementa gradualmente (-O—O-). Las células recién emigradas a la lesión se identifican por la presencia de granulaciones nucleares, visualizadas por autorradiografía, debidas a la timidina tritlada (H^3T) incorporada por las células cuando todavía se encuentra en médula ósea. Simultáneamente con el desarrollo de la HTT en la lesión, la velocidad de activación de éstas células (-O—O-

-), medida por cambios enzimáticos intracelulares, y la velocidad de muerte de las mismas (::O::O::), medida por la desaparición de células con marca radioactiva, se incrementa gradualmente hasta que su pico coincide, casi, con el de la HTT. La velocidad de intercambio celular y la velocidad de activación de las células macrófagicas, son máximas cuando el estado de HTT también es máximo. Los macrófagos más maduros que han sido activados, adquieren la apariencia de células epitelioides: células con un núcleo prominente y vesicular eucromático que sugiere síntesis activa de proteínas, y un abundante contenido enzimático lisosomal, además de otros cambios metabólicos. De la capacidad de estas células para limitar el desarrollo del bacilo de la tuberculosis va a depender el destino de la lesión.



localmente, en la lesión misma, bajo el estímulo de productos bacterianos⁷ y de los mediadores solubles liberados por los linfocitos reactivos al bacilo de la tuberculosis que infiltran las lesiones tuberculosas. Cuando la lesión es extensa, se presentan lesiones en el pulmón, el hígado, y el riñón, y aún en otras localizaciones (hueso, piel, meninges, genitales). Como resultado de esto, la liberación de

productos micobacterianos es más generalizada y, por la vía linfohematógena, activan a los linfocitos y macrófagos presentes en muchos tejidos. Estas células distribuidas sistémicamente se activan en bajo grado debido a la baja concentración de productos bacilares circulantes. No obstante, la activación sistémica de los macrófagos tiende a prevenir la aparición de focos secundarios y la reinfec-

ción exógena. En cualquier caso, cuando el bacilo se deposita en un nuevo sitio de infección, los macrófagos "parcialmente activados" inhiben su crecimiento con cierta eficiencia. En un huésped tuberculino-positivo, no enfermo, estas células (linfocitos y macrófagos) se acumulan, se activan y destruyen al bacilo en forma más eficiente que en un huésped tuberculino-negativo que nunca ha estado en contacto con dosis sensibilizantes de bacilos.¹⁵ La inmunidad celular y la activación sistémica de los macrófagos tienden a desaparecer con el tiempo, pero son reevocadas más rápidamente y con menores dosis de antígeno en los individuos previamente sensibilizados a los antígenos bacterianos.^{16 18} Así, el organismo tiene mecanismos para movilizar prontamente sus defensas, antes de que el bacilo de la tuberculosis logre multiplicarse alcanzando proporciones difíciles de manipular y controlar.

Por otro lado, cuando el material antigénico derivado del bacilo de la tuberculosis (tuberculina, complejos de ARN y proteína,¹⁹ y otros productos) se encuentran en altas concentraciones, tanto los linfocitos como los macrófagos son destruidos en el proceso; se activa el mecanismo de la coagulación, ocurre trombosis de arteriolas, capilares y vénulas, y la anoxia consecuente. La necrosis genera la caseación en los centros de los tubérculos.

Intercambio y activación de los macrófagos en la lesión tuberculosa

La activación de los macrófagos en la tuberculosis no es un proceso lento y gradual porque los macrófagos no viven mucho tiempo después de que entran a los tubérculos.^{16 18} En 10 días, la mayoría de los macrófagos, transformados ahora en células fagocíticas maduras o epitelioides, mueren y son reemplazadas por macrófagos jóvenes provenientes de la sangre. El intercambio de macrófagos en las lesiones es continuo y es más rápido cuando el huésped adquiere el estado de hipersensibilidad celular y cuando una suficiente cantidad de productos micobacterianos interactúan con las células sensibilizadas (Figura 6).²¹ Para destruir eficientemente a los bacilos de la tuberculosis, las células que

entran a las lesiones deben activarse primero (adquirir resistencia antimicobacteriana antes de que ocurra su propia muerte) y la velocidad con la cual los macrófagos adquieren esta activación llega a ser de extrema importancia para el huésped. Afortunadamente para éste, la velocidad de activación se incrementa por efecto de la hipersensibilidad tipo tardío en presencia de productos derivados del bacilo de la tuberculosis. Cuando la velocidad de activación de los macrófagos es alta, la multiplicación de los bacilos se controla y la lesión empieza a sanar.

Resumiendo, en el sitio de implantación del bacilo se acumulan grandes cantidades de macrófagos que se estimulan y activan por efecto de la inmunidad celular, desarrollando altos niveles de microbicidas (metabolitos bactericidas) y de enzimas hidrolíticas digestivas. En una lesión típica, la inmunidad local no se desarrolla lo suficientemente rápido como para ser efectiva de inmediato, y los macrófagos ya existentes en la lesión son destruidos por la alta concentración de los bacilos y sus productos. Los nuevos macrófagos que entran a la lesión, distribuyen su carga bacilar entre ellos. Estas células desarrollan sus mecanismos bactericidas en forma más rápida que las células originales debido a la influencia del estado de hipersensibilidad celular y, quizá, a otros factores. Si este segundo grupo de macrófagos muere antes de eliminar o inhibir a los bacilos, un tercer grupo de macrófagos los ingiere, y esta secuencia puede continuar con grupos ulteriores de macrófagos. Debido al continuo incremento en el desarrollo de la inmunidad celular, uno de estos grupos de macrófagos finalmente logra detener el crecimiento bacilar y, sólo entonces, la lesión empieza a sanar.

De acuerdo a recientes estudios realizados por el grupo de Dannenberg,²⁰ es posible que la activación de los macrófagos en una lesión tuberculosa obedezca a diferentes mecanismos de control. Un control general determina cuando se logra el máximo grado de activación celular y depende del tiempo en el que se establece la respuesta inmune de tipo celular. Un control macrolocal dirige la activación de los macrófagos localizados en determinadas

áreas de la lesión. En el modelo de la lesión inducida con BCG en el conejo, los autores encontraron que los macrófagos conteniendo altos niveles de esterasa y de β -galactosidasa fueron más numerosos en los tejidos viables, cerca de la necrosis caseosa, mientras que los macrófagos ricos en fosfatasa ácida y catepsina D, predominaron en las partes más periféricas de la lesión. Se sugiere que los macrófagos en estas diferentes localizaciones respondieron a diferentes estímulos. Finalmente, el control microlocal se propone en base a que los macrófagos en las diferentes áreas de la lesión BCG pueden responder a los estímulos activantes como unidades independientes. Dentro de una misma área en la lesión, algunos macrófagos se enriquecen en una enzima, algunos en otra, y aún otros, en más de una enzima. Un macrófago dado puede enriquecerse en una enzima particular cuando la lesión es joven y permanecer así en la lesión madura mientras que otras células prevalecientes pueden haberse enriquecido en alguna otra enzima. Esto es, dos macrófagos adyacentes, cada uno con un patrón enzimático diferente, pueden llegar a activarse en diferentes tiempos, respondiendo a estímulos igualmente diferentes. El significado de estos hallazgos, que sugieren la existencia de diferentes mecanismos de activación celular, no está claro aún, pero la información global obtenida experimentalmente indica la complejidad de las relaciones huésped-parásito que, en última instancia, determinan el destino de la infección por el bacilo de la tuberculosis. □

Referencias

- Humphrey, J.H. y White, R.G. Immunology for students of medicine. Third edition. Blakwell Scientific Pb. Oxford, pp. 37-38, 1970.
- Sbarbaro, J.A. Tuberculosis: The new challenge to the practicing clinician. *Chest*. 68 (supplement) 436-443, 1975.
- Bates, J.H. Provocative concepts of tuberculosis. *Chest* 68 (supplement) 475-478, 1975.
- Lurie, M.B. Heredity, constitution and tuberculosis: an experimental study. *Amer. Rev. Tuberc.* 44 (supplement) 1-125, 1941.
- Lurie, M.B., Abramson, S. y Heppleston, A.G. On the response of genetically resistant and susceptible rabbits to the quantitative inhalation of human type tubercle bacilli and the nature of resistance to tuberculosis. *J. Exp. Med.* 95, 119-134, 1952.
- Lurie, M.B. y Dannenberg, A.M. Macrophage function in infectious disease with inbred rabbits. *Bacteriol. Rev.* 29, 466-476, 1965.
- Dannenberg, Jr., A.M. Cellular hypersensitivity and cellular immunity in the pathogenesis of tuberculosis: Specificity, systemic and local nature, and associated macrophage enzymes. *Bacteriol. Rev.* 32, 85-102, 1968.
- Mc Gregor, D.D., Hahn, H.H. y Mackaness, G.B. The mediator of cellular immunity. V. Development of cellular resistance to infection in thymectomized irradiated rats. *Cell. Immunol.* 6, 186, 1973.
- North, R.J. Importance of thymus-deprived lymphocytes in cell-mediated immunity to infection. *Cell. Immunol.* 7, 166-176, 1973.
- Mackaness, G.B. The immunology of antituberculous immunity. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 97, 337-344, 1968.
- Mackaness, G.B. Resistance to intracellular infection. *J. Infect. Dis.* 123, 439-445, 1971.
- Dumonde, D.C., Wolstencroft, R.A., Panayi, G.S., Matthew, M., Morley, J. y Howson, W.T. Lymphokines: non-antibody mediators of cellular immunity generated by lymphocyte activation. *Nature* 224, 38, 1969.
- Glassroth, J., Robins, A.G. y Snider, D.E. Tuberculosis in the 1980's. *New Engl. J. Med.*, 302, 1441-1450, 1980.
- Dannenberg, A.M. Pathogenesis of tuberculosis in Pulmonary Diseases and Disorders, Alfred P. Fishman, Editor. McGraw-Hill Book Company, Nueva York, pp.1264-1281, 1980.
- Ando, M. Macrophage activation in tuberculin reactions of rabbits with primary BCG infection and reinfection. *J. Reticuloendothel. Soc.* 14, 132, 1973.
- Ando, M., Dannenberg, Jr., A.M. y Shima, K. Macrophage accumulation, division, maturation and digestive and microbicidal capacities in tuberculous lesions. II. Rate at which mononuclear cells enter and divide in primary BCG lesions and those of reinfection. *J. Immunol.* 109, 8-19, 1972.
- Dannenberg, Jr., A.M., Ando, M. y Shima, K. Macrophage accumulation, division, maturation and digestive and microbicidal capacities in tuberculosis lesions. III. The turnover of macrophages and its relation to their activation and antimicrobial immunity in primary BCG lesions and those of reinfection. *J. Immunol.* 109, 1109-1121, 1972.
- Ando, M. y Dannenberg, A.M. Macrophage Accumulation, division, maturation and digestive and microbicidal capacities in tuberculosis lesions. IV. Macrophage turnover, lysosomal enzymes and division in healing lesions. *Lab. Invest.* 27, 466, 1972.
- Youmans, G.P. The role of lymphocytes and other factors in antimicrobial cellular immunity. *J. Reticuloendothel. Soc.* 10, 100-119, 1971.
- Suga, M., Dannenberg, A.M. y Higuchi, S. Macrophage functional heterogeneity in vivo. Macrolocal and microlocal macrophage activation identified by double staining tissue sections of BCG granulomas for pairs of enzymes. *Amer. J. Pathol.* 99, 305-324, 1980.