

RELACIÓN HUESPED PARASITO: MECANISMOS DE DEFENSA DEL HUESPED

María Eugenia Torres

Las interacciones entre el hombre y los gérmenes o relaciones huésped-parásito son un elemento fundamental en cualquier discusión de microbiología médica. Una gran variedad de términos han sido utilizados para describir estas relaciones:

- la relación puede ser de beneficio mutuo y se denomina **simbiótica**;
- las relaciones que son de beneficio para uno de los miembros y causan poco efecto en el otro se consideran **comensalismo**.
- las relaciones en que uno de los miembros obtiene un beneficio a expensas del otro se denominan **parasitismo**.

Los factores que afectan el desenlace final de la relación huésped-parásito determinan la salud o la enfermedad. Estas relaciones son dinámicas y el aislamiento de un único factor responsable del desenlace de la enfermedad es difícil de establecer. Es más apropiado considerar estas interrelaciones como un proceso con varias etapas.

Esto sugiere un constante cambio tanto en el germen como en el huésped. El término **parásito** es habitualmente aplicado a uno de los integrantes de esa relación que potencialmente puede dañar células y tejidos del otro.

Un **patógeno** se define como un organismo que tiene la capacidad de causar enfermedad. Esa capacidad depende de diversos factores, que incluyen: la dosis infectante del germen, la puerta de entrada al organismo y especialmente la susceptibilidad del huésped.

Clásicamente se llama patógenos a los gérmenes que tienen gran posibilidad de causar enfermedad cuando son introducidos al organismo. Las bacterias patógenas deben esta capacidad a ciertas características o **atributos de virulencia**; por ejemplo *Corynebacterium diphtheriae* ocasiona la Difteria debido a que produce una toxina. Cuando los mecanismos de defensa del huésped se hallan comprometidos o totalmente suprimidos ciertos gérmenes considerados **no patógenos** pueden causar enfermedades que se denominan infecciones oportunistas. Incluso, en ciertas circunstancias, el agente de la enfermedad puede provenir de la propia flora microbiana normal del paciente; lo que se denomina infección **endógena**.

Desde cierto punto de vista el patógeno más exitoso no

es aquel que causa gran daño y eventualmente la muerte del individuo, sino el que logra establecer un balance en la relación y subsistir en el huésped. Los parásitos que matan a sus células huéspedes teóricamente tienden a su propia extinción. El parásito más **adaptado** a su huésped debiera ser capaz de obtener sus nutrientes causando el mínimo daño necesario para mantener su fisiología, metabolismo y crecimiento.

Por distintas razones muchos parásitos no han adquirido ese estado de balance. Una razón puede ser la naturaleza del huésped de ese parásito. Alguna de las más severas infecciones en términos de morbilidad (número de casos) o mortalidad (número de muertes) son las adquiridas de animales; por ejemplo la fiebre de Lassa causada por Arenavirus y propia de los roedores o la peste bubónica causada por *Yersinia pestis*, también propia de los roedores y transmitida por pulgas. Otras enfermedades como Leptospirosis, Psitacosis, o Brucelosis son propias de ciertos animales y el hombre es solamente un huésped accidental, poco relevante desde el punto de vista de la supervivencia del parásito.

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DE LA ENFERMEDAD:

Las enfermedades infecciosas pueden transmitirse directamente de persona a persona o a través de vectores, ya sean animados o inanimados.

* **Transmisión vertical**: es la que ocurre de madre a hijo durante la gestación o en el momento del parto.

La transmisión transplacentaria ocurre en forma típica en diferentes enfermedades como rubéola, enfermedad por Citomegalovirus e infección por VIH.

Otros gérmenes como *Streptococcus* β hemolítico grupo B, *N. gonorrhoeae* y virus herpes 2 entran en contacto con el recién nacido durante su pasaje por el canal de parto.

* **Contacto directo**: numerosas enfermedades se diseminan debido a un contacto directo entre un huésped susceptible y un individuo infectado. Este contacto puede ser sexual, mano-mano o a través de gotitas de secreciones respiratorias.

Las enfermedades venéreas o de transmisión sexual se transmiten durante las relaciones sexuales, como por ejemplo gonorrea, sífilis, infección por HIV, herpes y hepatitis B. En este caso el **reservorio** son las personas

infectadas, en general asintomáticas.

La fiebre tifoidea se disemina por contacto fecal-oral, a través de las manos de personas portadoras.

Las secreciones respiratorias de sujetos enfermos por ejemplo de tuberculosis, son aerosolizadas al toser y estornudar.

* **Fomites:** son vectores inanimados. Ejemplos de esto lo constituyen utensilios de comida e higiene personal, instrumental y equipo de hospitales como catéteres intravasculares. Las infecciones nosocomiales o adquiridas en el hospital pueden resultar de la diseminación a través de equipo de tratamiento como respiradores, instrumentos o agentes terapéuticos como soluciones intravenosas.

* **Agua y alimentos:** son los vehículos que con mayor frecuencia se hayan implicados en la transmisión de enfermedades infecciosas en la comunidad. A menudo son responsables de epidemias, esto es, un aumento en el número de casos, que supera los esperados, dentro de una determinada comunidad. La contaminación del agua de beber no debidamente potabilizada o la introducción de gérmenes luego de la potabilización son responsables de epidemias de fiebre tifoidea, hepatitis A, shigelosis, salmonelosis, cólera, entre otras. También alimentos crudos o mal cocidos (carne, mariscos) o la leche no pasteurizada, y la conservación no adecuada de los alimentos una vez preparados han sido asociados a brotes. Los alimentos no refrigerados luego de preparados actúan como medio de cultivo para el crecimiento de gérmenes que han sido introducidos durante su preparación. Los ejemplos de alimentos contaminados más conocidos son huevos (*Salmonella*), leches y cremas (*Staphylococcus aureus* y *Listeria* spp.). Las enfermedades asociadas al consumo de leche no pasteurizada y sus derivados son la infección por *Mycobacterium bovis* y por especies de *Brucella*.

Los microorganismos capaces de causar brotes asociados a la ingesta de agua o alimentos contaminados suelen ser excretados por personas o animales infectados, durante la etapa de enfermedad aguda, o en muchos casos por portadores asintomáticos; esto es infectados que portan el germen pero que no presentan signos ni síntomas. Estos portadores pueden tener una enfermedad subclínica o haberse recuperado de la etapa sintomática. En estos casos el germen se aloja en algún tejido u órgano del huésped y continúa excretándose aumentando así en gran medida el potencial de transmisión.

Es de resaltar que algunas enfermedades transmitidas por alimentos como el botulismo no son infecciones sino que resultan de la ingestión de toxinas bacterianas por lo que se consideran intoxicaciones.

* **Trasmisión aérea:** está asociada sobre todo a la transmisión de ciertos hongos que crecen en el suelo, etc. y que pueden ser aerosolizados y aspirados causando enfermedad más o menos severa.

* **Animales:** Muchas enfermedades que afectan a animales -Zoonosis- pueden ser transmitidas en forma accidental al ser humano.

Ejemplos de estas enfermedades son la Rabia que se transmite por la mordedura de perros infectados o la Brucelosis.

Además de los vertebrados, los artrópodos son importantes vectores de infecciones humanas.

Se ha demostrado que las moscas actúan como vectores para la Shigelosis, los mosquitos transmiten la Malaria, las garrapatas la enfermedad de Lyme y otros artrópodos transmiten diversos virus y Rickettsia.

La **dosis infectante** es el número de gérmenes requeridos para producir la infección. Para el caso de **Salmonella** se requiere ingerir 10^5 bacterias para causar diarrea, en cambio, para **Shigella** la enfermedad se reproduce solamente en la ingesta de 10 a 100 gérmenes.

ESTABLECIMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFECCIOSA:

Implícito en el estudio de la patogenia y el establecimiento de la enfermedad infecciosa está el concepto de que hay términos y estrategias comunes en todas las relaciones huésped parásito ya sea que se trate de virus, bacterias, hongos, protozoos o helmintos.

Por ejemplo, en todas las relaciones huésped parásito el germen debe primero encontrar al huésped, entrar en él y establecerse, ya sea localmente o en un sitio distante del de entrada, donde procede a multiplicarse. Luego de establecido, el microorganismo ejerce cierto daño en el huésped aunque la extensión de ese daño varía considerablemente según el germen y seguramente también el huésped. Todas estas etapas requieren sortear una serie de obstáculos que no son otra cosa que los mecanismos de defensa del huésped. Algunos autores sostienen que lo que diferencia a un parásito de otro es la manera de sortear esos obstáculos.

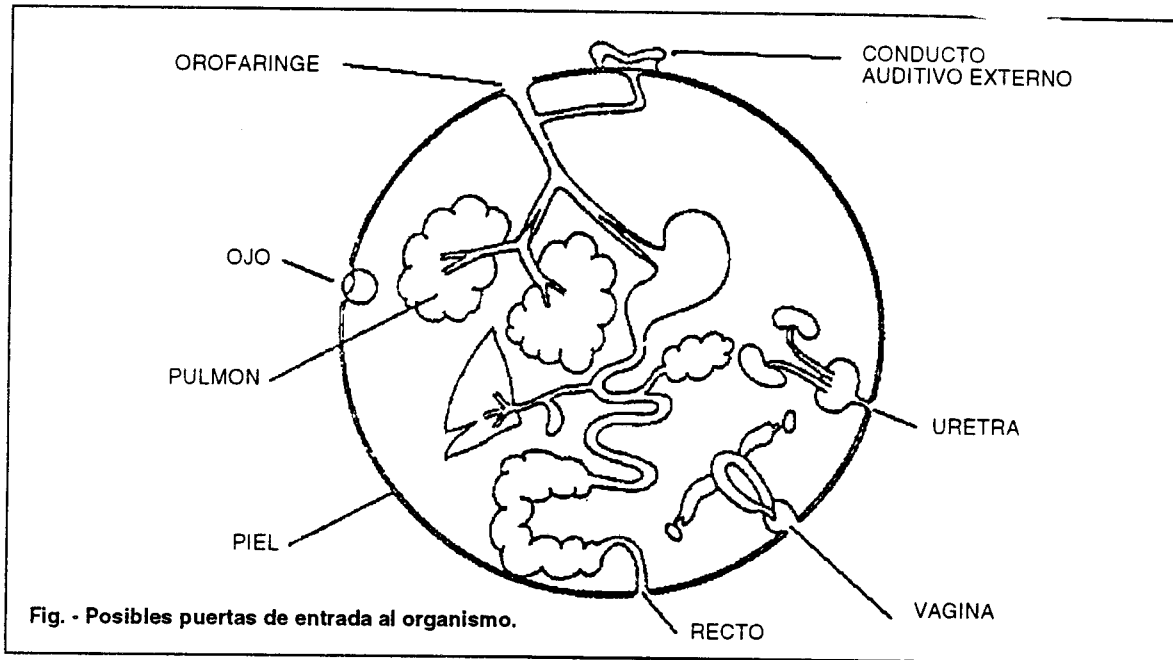
El sitio por el que un germen ingresa al cuerpo se denomina **puerta de entrada**. Existen diversas puertas de entrada: por ejemplo, la piel, el tracto respiratorio, el tracto génitourinario, y la conjuntiva. La colonización a nivel de cada una de las posibles puertas de entrada está limitada por la presencia de numerosos mecanismos de defensa a esos niveles, que actúan como barreras.

Gérmenes con receptores específicos para ciertas células epiteliales no pueden adherirse a otras células y por lo tanto no son capaces de causar enfermedad si

son introducidos en otros sitios del organismo. Por ejemplo: *N. gonorrhoeae* se une en forma específica al

Los macrófagos están presentes en prácticamente todos los compartimentos del organismo y realizan una

POSIBLES PUERTAS DE ENTRADA AL ORGANISMO



epitelio de la uretra distal o del cuello uterino.

La adhesión es el paso primero y esencial en el establecimiento de una enfermedad infecciosa. Existen diversos mecanismos por los cuales las bacterias y virus se adhieren a las mucosas del huésped, muchas veces a receptores específicos del epitelio.

La etapa siguiente puede ser la diseminación del germen a tejidos profundos. Muchos gérmenes nunca se diseminan más allá de la capa epitelial. Por ejemplo, diversos virus respiratorios (influenza, parainfluenza, rinovirus) están habitualmente confinados a las mucosas. La diseminación de estos virus a tejidos subepiteliales está inhibida por la respuesta inflamatoria, interferón y en algún caso, por la temperatura del organismo, que es ligeramente superior a la de la mucosa nasal.

Muchas infecciones bacterianas también están confinadas a las mucosas. Esta es la situación con la mayoría de los gérmenes Gram negativos. Algunas bacterias como *Shigella spp.*, son capaces de producir diarrea inflamatoria debido a su capacidad de invadir las células epiteliales y diseminarse en el epitelio intestinal; pero nunca evaden el epitelio. La diseminación se realiza en la mayoría de los casos por vía sanguínea, pero esa no es la única vía posible. Por ejemplo, los virus herpes y el virus de la rabia se diseminan por vía neuronal.

vigilancia continua y, en combinación con otros componentes del sistema inmune, destruyen muchos gérmenes que circulan por la sangre.

Muchas bacterias, virus, hongos y parásitos son retirados de la circulación y logran entrar al sistema linfático, siendo luego inactivados en los ganglios linfáticos. Otros son capaces de destruir al fagocito, multiplicarse dentro de él y sobrevivir.

Ciertos gérmenes, eventualmente, desde los ganglios linfáticos alcanzan el torrente sanguíneo y se distribuyen por todo el organismo.

El daño producido por un germen puede ser muy extenso, leve o incluso inaparente.

Cuando un microorganismo se multiplica en los tejidos del huésped, causando una respuesta inmunológica detectable pero sin signos ni síntomas, se habla de infección subclínica o inaparente. La enfermedad es la expresión clínica de la infección y pone en evidencia que el daño producido a células y tejidos es lo suficientemente extenso como para ocasionar síntomas y signos.

El germen puede dañar al huésped en forma directa, por la producción de toxinas, enzimas, etc. o, indirectamente, a consecuencia de las reacciones inmunopatológicas que determina.

En muchos casos, el huésped logra poner bajo control al parásito, eliminarlo y reparar los daños. En otros

casos el germen no es eliminado y persiste en el organismo por meses, años e incluso para toda la vida. De manera característica, ciertos virus como herpes, virus de la hepatitis b y virus de la inmunodeficiencia humana causan infecciones crónicas.

TIPOS DE PARASITISMO:

Parásitos extracelulares: Existen gérmenes que producen enfermedad al multiplicarse fuera de las células y que al ser fagocitados son rápidamente destruidos.

Estas bacterias producen enfermedad si:
 - poseen mecanismos para evitar ser fagocitadas; Por ejemplo, *Streptococcus pneumoniae* posee una cápsula que inhibe la fagocitosis;
 - el huésped tiene fallas en sus mecanismos de fagocitosis.

Parásitos intracelulares obligados: Son gérmenes que no pueden multiplicarse a menos que se encuentren en el interior de una célula eucariota, ya que utilizan la maquinaria enzimática de la célula huésped o toman de ella ciertos nutrientes esenciales. Este grupo comprende virus, Chlamydia y Rickettsia.

Parásitos intracelulares facultativos: Se trata de bacterias u hongos que normalmente son fagocitados por macrófagos y neutrófilos pero que poseen mecanismos para resistir la destrucción intracelular. La mayoría son parásitos del sistema retículo endotelial; allí se instalan y pueden sobrevivir por períodos prolongados. El ejemplo más claro es el de *Mycobacterium tuberculosis*, pero también *Listeria monocytogenes* y otros.

FACTORES QUE AFECTAN LA SUSCEPTIBILIDAD DEL HUÉSPED

Luego del encuentro con el germen, la adecuación de los mecanismos de defensa, determinará si se producirá o no la enfermedad.

La susceptibilidad del huésped depende de diversos factores tales como factores ambientales, genéticos, etc.

Factores ambientales: La posibilidad de que ocurra un encuentro entre un potencial patógeno con su huésped dependerá de la clase socioeconómica de este último, su nivel cultural, sus patrones de conducta y su ocupación. Así las personas promiscuas experimentarán más episodios de enfermedades de transmisión sexual; los veterinarios estarán más expuestos a la Brucelosis y otras zoonosis y muchas enfermedades infecciosas están estrechamente vinculadas a la pobreza. Los trabajadores de

laboratorios clínicos, dentistas y personal de salud en general presentan mayor exposición al virus de la hepatitis B.

Factores genéticos: El desarrollo de la respuesta inmune se halla bajo control genético. Ciertos genes denominados genes de la respuesta inmune (Ir) controlan la respuesta a antígenos específicos. Estos genes están localizados en el complejo mayor de histocompatibilidad o región HLA

PRINCIPALES MECANISMOS DE DEFENSA:

INESPECÍFICOS	ESPECÍFICOS
<p>Prevención de la entrada -Integridad de piel y mucosas -Secreciones -Flujo ciliar -Flora normal</p> <p>Mecanismos humorales - Complemento - Interferón - Respuesta de fase aguda</p> <p>Mecanismos celulares - Neutrófilos - Mononucleares - Células NK</p>	<p>Mecanismos celulares - Linfocitos T - Citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC)</p> <p>Mecanismos humorales -Linfocitos B -Inmunoglobulinas</p>

MECANISMOS DE DEFENSA DEL HUÉSPED

La enfermedad es, sin duda, la excepción más que la regla en la mayoría de las relaciones huésped parásito. El huésped posee múltiples mecanismos para impedir la adherencia, la colonización y el crecimiento de los gérmenes. Estos mecanismos de defensa pueden ser clasificados en innatos o inespecíficos y específicos.

Los mecanismos innatos o inespecíficos son aquellos con los que todo sujeto nace. Estos comprenden, por ejemplo, la integridad de la barrera cutáneo mucosa, el contenido de ácidos grasos de la piel, el pH ácido del estómago y ciertas enzimas presentes en lágrimas, saliva y otros líquidos corporales. La flora normal del organismo es otro factor muy importante que afecta a la relación huésped parásito y contribuye a defender al ser humano. Su eliminación por el uso de antibióticos está en ciertos casos relacionada con enfermedades potencialmente graves.

Ciertos mecanismos de defensa inespecíficos pueden ser inducibles, por ejemplo, la activación del sistema del complemento, la producción de interferón y los

procesos de inflamación y fagocitosis.

La respuesta inmune es un mecanismo de defensa altamente específico e inducible.

Este sistema comprende la inmunidad humoral y sus componentes las inmunoglobulinas y la inmunidad celular representada por los linfocitos activados en forma específica y sus productos.

La respuesta inmune está dirigida contra un germen o bien contra ciertos antígenos de ese germen.

Nos referiremos solamente a los mecanismos de defensa inespecíficos o innatos; para el estudio de la respuesta inmune humoral y celular el lector deberá consultar un texto de Inmunología.

Mecanismos de defensa inespecíficos:

Piel: La flora normal de la piel es importante para prevenir la enfermedad. Esta flora produce ácidos grasos libres a partir de las secreciones de las glándulas sebáceas causando una disminución del pH de la piel que es inhibitoria para muchos microorganismos.

Con pocas excepciones las infecciones cutáneas ocurren sólo si se han producido soluciones de continuidad en la piel.

La continuidad de la piel puede ser afectada por heridas (incluyendo heridas quirúrgicas), quemaduras, mordeduras, suturas, etc. La mayoría de las infecciones en piel suelen ocurrir a nivel de folículos pilosos o en orificios de las glándulas sudoríparas.

Tracto respiratorio: Muchos gérmenes capaces de producir enfermedades graves como *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Mycobacterium tuberculosis* y distintos virus respiratorios ingresan por el tracto respiratorio, que junto con el tubo digestivo son las puertas de entrada más comunes para los microorganismos.

Miles de partículas y microorganismos son inhalados por una persona durante el día.

Las partículas inhaladas son en gran parte atrapadas en la cavidad nasal por el moco, los pelos y las anfractuosidades de sus paredes. Las secreciones nasales contienen lisozima, una enzima que lisa las paredes de bacterias, en especial Gram positivas.

Las partículas que llegan a los bronquios son también barridas por el movimiento mucociliar hacia la faringe y eventualmente deglutidas.

Unas pocas de esas partículas, lo suficientemente pequeñas como para llegar a los alvéolos pueden ser fagocitadas por los macrófagos al llegar a ese nivel.

Los reflejos de la tos, el estornudo y la bronco constricción son también mecanismos de defensa del árbol respiratorio.

Tracto gastrointestinal: La producción de ácido clorhídrico y el pH bajo resultante a nivel gástrico es una primera línea de defensa. Las propiedades antimicrobianas de la bilis y jugos pancreáticos, el peristaltismo así como la IgA secretoria y el sistema linfático asociado a la mucosa también contribuyen a la defensa.

Tracto genitourinario: El flujo de orina y su pH ácido impiden la colonización del uroepitelio. La orina arrastra en forma periódica los gérmenes que puedan haber colonizado sectores distales de la uretra. Cuando se produce una obstrucción urinaria hay una gran predisposición a la infección. Las diferencias anatómicas hacen que la uretra corta de la mujer proporcione un acceso más fácil a los gérmenes que habitualmente provienen del periné. En el hombre, las secreciones prostáticas también tienen propiedades antibacterianas.

La flora normal de la vagina en la mujer en edad de procrear está formada predominantemente por *Lactobacillus* que producen metabolitos ácidos determinando un bajo pH que inhibe a muchos gérmenes.

El **saco conjuntival** es permanentemente lavado por las lágrimas que llevan las partículas depositadas en él hacia el conducto lacrimal y de ahí a la cavidad nasal. La secreción lacrimal también es rica en lisozima.

Mecanismos de defensa inespecíficos e inducibles:

Inflamación:

Los gérmenes que son capaces de adherirse a las células del epitelio del huésped inician la respuesta inflamatoria. La inflamación representa una respuesta relativamente primitiva a cualquier agresión externa, y las distintas etapas de la respuesta inflamatoria son siempre iguales, no importando si en la agresión intervienen o no microorganismos. Se caracteriza por cambios hemodinámicos a nivel de la microcirculación, en especial vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular que facilitan la migración de células fagocíticas y moléculas al sitio afectado. Diversas sustancias mediadoras están involucradas en la respuesta inflamatoria. No nos extenderemos sobre ella.

Complemento:

Como el estudiante recordará de cursos anteriores, es un sistema de diversas proteínas séricas que puede ser activado por diversas vías; la llamada clásica (o inmune) y la alternativa (no inmune) y probablemente a

través de las lectinas.

La vía clásica se activa por complejos antígeno-anticuerpo específicos.

La vía alternativa no requiere la presencia de anticuerpos y puede activarse por componentes bacterianos como polisacáridos y lipopolisacáridos. Por lo tanto esta vía es importante en la resistencia no específica ya que es una vía rápida de activación del complemento. Ambas vías confluyen en la activación de C3 y la vía final común.

A través de una serie de clivajes de proteínas -que no describiremos en detalle- se llega a la generación de numerosos componentes activos del complemento y fragmentos de proteína.

Funciones del complemento: Tiene diversos roles importantes en la protección del huésped:

* **Opsonización:** La adherencia de C3b a la superficie de partículas extrañas determina un importante aumento en la fagocitosis de la misma por parte de macrófagos y polimorfonucleares que tienen receptores de membrana específicos para este componente.

* **Anafilaxia:** Este término se usa para describir la actividad biológica tanto de C3a como de C5a. Estos se unen a mastocitos y basófilos e inducen la secreción de histamina. C3a también se une a plaquetas, causando liberación de serotonina.

* **Quimiotaxis:** C5a y el complejo C5b67 en sus formas activa e inactiva atraen polimorfonucleares, eosinófilos y probablemente monocitos. La interacción de C5a con los neutrófilos estimula la liberación de enzimas lisosomales, incrementa el metabolismo oxidativo y vuelve a estas células más adherentes al endotelio.

* **Lisis celular:** El complejo C5b6789 formado sobre la superficie de la célula blanco genera canales estables en la pared de la bacteria que determinan su lisis.

La deficiencia de factores del complemento también predispone a varias infecciones bacterianas. Los pacientes con déficit de C1, C4 y C2 tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades graves por ejemplo bacterias capsuladas.

Interferón:

Estrictamente se trata de una familia de glicoproteínas, importantes en la inmunidad inespecífica frente a virus y que también actúan como moduladores de la respuesta inmune.

Mecanismos de defensa celulares inespecíficos:

Neutrófilos:

Provenientes de precursores de la médula ósea, son células maduras, de corta vida media en sangre, que no se dividen más y que son particularmente ricas en estructuras requeridas para la migración y actividad antimicrobiana. Contienen un citoesqueleto con

microtúbulos vinculados a la membrana citoplásmica y filamentos de actinmiosina con función contráctil. Se reconocen dos tipos de gránulos en el citoplasma: los llamados primarios o azurófilos, ricos en mieloperoxidasa, lisozima y proteínas catiónicas y los gránulos secundarios o específicos que contienen lactoferrina, lisozima y otras enzimas.

Función:

La actividad antimicrobiana de los linfocitos involucra diferentes etapas:

1. Cambios de forma y locomoción: El estímulo de receptores de membrana de los neutrófilos (por ej. por sustancias quimiotácticas) altera la permeabilidad del calcio el cual media la contracción de los filamentos de actinmiosina. Como resultado se producen cambios en la forma de la célula.

2. Adherencia al endotelio: Previo al egreso hacia el tejido afectado los neutrófilos se adhieren al endotelio. Esto es debido a una serie de sustancias particulares, llamadas moléculas de adhesión. Este proceso se denomina marginación

3. Diapédesis: Es el proceso de migración que ocurre sobre todo a nivel de vénulas postcapilares. La célula emite pseudópodos que le permiten pasar entre células endoteliales adyacentes.

4. Quimiotaxis: Está dirigida por diversos factores segregados a nivel del foco ya sean productos bacterianos como componentes del complemento. Por ejemplo endotoxinas, fragmentos de la pared vascular o enzimas bacterianas. Algunos de esos factores actúan directamente en ausencia del suero, mientras que otros lo hacen activando el complemento. Los factores quimiotácticos provenientes del complemento incluyen C3a, C5a, C5b7 y C3b.

Fagocitosis:

Es el englobamiento de partículas por parte de una célula. Para que ello ocurra, la bacteria o antígeno debe primero adherirse a la superficie del neutrófilo. Este proceso requiere un reconocimiento previo por parte del fagocito y su eficacia se ve aumentada si el antígeno se halla recubierto por anticuerpos específicos, como ya se explicó. Además de los neutrófilos, los macrófagos también están involucrados en la fagocitosis.

Los macrófagos viven en los tejidos semanas o meses. Sus precursores son los monocitos que una vez que pasan a los tejidos se les denomina macrófagos tisulares.

Hay dos tipos de macrófagos; aquellos que circulan en el organismo y los macrófagos fijos del hígado, bazo, tejidos linfáticos, etc.

Dos pasos están involucrados en la fagocitosis:

adherencia e ingestión.

Muchas bacterias, en especial las capsuladas no se adhieren a las células fagocíticas hasta no haber sido cubiertas por opsoninas (IgG y C3b). Estas sustancias facilitan la fagocitosis al actuar como ligandos entre el organismo y la célula fagocítica.

Tanto los neutrófilos como los macrófagos poseen receptores para C3b y otros componentes del complemento y para el sector Fc de las inmunoglobulinas.

Luego de la adherencia se produce una invaginación en la membrana de las células fagocíticas, formándose fagosoma. El fagosoma luego se une al lisosoma, formándose el fagolisosoma.

El "estallido respiratorio" es una serie de eventos coordinados que incluyen aumento del consumo de Oxígeno, aumento de la actividad de la vía de las hexosas monofosfato y aumento de la producción de diversas sustancias con propiedades antimicrobianas que derivan del metabolismo del oxígeno como por ejemplo el peróxido de Hidrógeno y el anión superóxido.

La formación del fagolisosoma determina la exposición del germen o partícula fagocitada a las sustancias antimicrobianas del lisosoma.

Los mecanismos antimicrobianos se denominan Oxígeno dependientes (como el peróxido, etc.) o bien Oxígeno independientes (los del fagolisosoma).

a. Oxígeno dependientes: La fagocitosis o la unión de IgG C5a o C3b están asociadas a un marcado aumento del metabolismo del oxígeno en el neutrófilo. Esto inicia el "estallido respiratorio" y el transporte de electrones al Oxígeno disuelto y la formación de anión superóxido (O_2^-).

Este anión es inestable y puede espontáneamente producir peróxido de Hidrógeno, radicales hidroxilo o radicales orgánicos libres, todos ellos son oxidantes y poderosos agentes microbicidas.

La lactoferrina es una proteína que liga el Fe. Cuando está saturada de hierro aumenta la formación de radicales hidroxilo. Cataliza la oxidación de ion clorhídrico por el H_2O_2 para formar ácido hipocloroso.

Dado que estas sustancias químicas son capaces de dañar no sólo microbios sino también las células del huésped, éstas tienen mecanismos para defenderse a sí mismas. Esto se logra a través de enzimas como la superóxido dismutasa y la catalasa que convierten los iones superóxido y el peróxido de Hidrógeno en Oxígeno y agua. Como veremos más adelante algunas bacterias también poseen estas enzimas.

b. Mecanismos oxígeno independientes: Incluyen el

secuestro del germen en el fagosoma donde está privado de nutrientes, la digestión de la pared celular de ciertas bacterias por la lisozima y otras enzimas.

El pH ácido del lisosoma causa la lisis de algunas bacterias y la reducción de la actividad metabólica de otras. Las proteínas catiónicas del lisosoma dañan la pared de las bacterias.

La enzima mieloperoxidasa, presente en los neutrófilos tiene un rol importante en los mecanismos oxígeno dependientes.

Esta enzima aumenta los efectos de los microbicidas del "estallido respiratorio" que como se dijo resulta en la generación de varios metabolitos del Oxígeno incluyendo el peróxido de Hidrógeno (H_2O_2), anión superóxido (O_2^-) Oxígeno y radicales hidroxilo (OH).

En presencia de iones como ioduro, cloruro y bromuro contribuyen a la muerte bacteriana.

Los macrófagos también parecen llevar a cabo la muerte microbiana por mecanismos dependientes e independientes del O_2 aunque no han sido tan bien estudiados como en el caso de los neutrófilos.

Células "Natural killer":

Son una subpoblación de células mononucleares, de incierto origen, que muestran citotoxicidad espontánea frente a diversas células blanco. Estas células parecen desempeñar una función importante en la destrucción de células tumorales y células infectadas por virus.