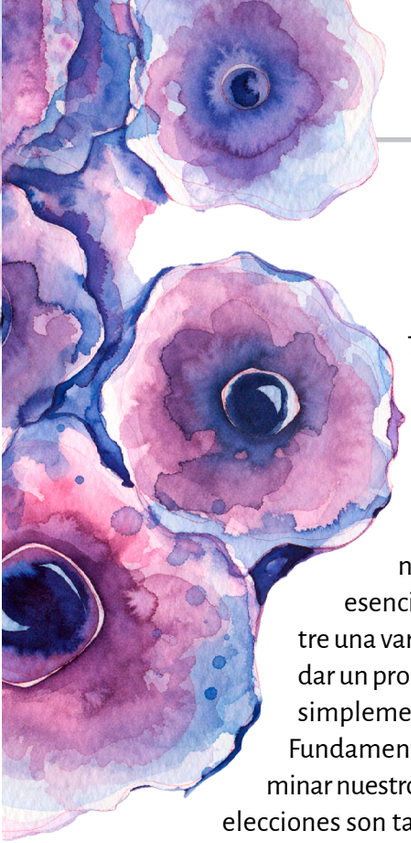


Macrófagos:

células que deciden tu destino inmune

Anahí Sosa Arróniz,
Aracely López Monteon y
Angel Ramos Ligonio



Todos los días, desde el momento que nos levantamos, tomamos decisiones. ¿Qué ropa ponerme? ¿Qué desayunar? ¿Qué ruta tomar para ir al trabajo? Tomar decisiones es un proceso fascinante y esencial que nos permite elegir entre una variedad de opciones para abordar un problema, alcanzar un objetivo o simplemente avanzar en la vida.

Fundamentalmente, es el arte de determinar nuestro futuro. Mientras que algunas elecciones son tan rápidas que ni siquiera las notamos, otras son tan complicadas que nos rendimos: tomar decisiones importantes como qué carrera seguir, si cambiar de trabajo o si dejar la ciudad. Para ello necesitamos un enfoque más estructurado.

Para tomar una buena decisión, el proceso es como si una brújula interna te dijera qué hacer. Primero, debemos entender el reto o el objetivo a alcanzar. A continuación, buscamos toda la información relevante, desde nuestra propia experiencia hasta lo que se puede hacer para ayudar o averiguar más. Después, pensamos en todas las opciones, incluso aquellas que no son obvias. Es importante analizar los pros, los contras y los recursos de cada opción. Después, elegiremos la opción que mejor se adapte a nuestras necesidades y la pondremos en práctica. Por último, analizaremos los resultados para aprender de ellos y tomar mejores decisiones en el futuro. En conclusión, decidir es una habilidad que utilizamos constantemente. Dominarla nos ayuda a resolver problemas, y también a trazar nuestro propio camino y construir el futuro que queremos.

¿Te imaginas a una célula tomando una decisión?

Las células son verdaderas maestras en la toma de decisiones, a pesar de no tener cerebro. Siempre están decidiendo si dividirse, moverse, morir o cambiar su función, y estas decisiones son muy importantes para la vida. Pero, ¿cómo lo hacen? La toma de decisiones celulares se basa en una compleja red de señales e interacciones moleculares, en lugar de un proceso consciente como el nuestro. Las decisiones celulares son fundamentales para el desarrollo embrionario, que es cuando una sola célula se convierte en un organismo complejo con muchas células especializadas. También nos ayudan a mantener los tejidos sanos y combatir enfermedades; por ejemplo, si una célula comete un error al dividirse, podría provocar cáncer.

Las células usan una red de comunicación molecular innata para tomar decisiones, lo que les permite adaptarse y responder a su entorno para sobrevivir. Es sugerente pensar en cómo una célula del sistema inmune, como un macrófago, decide qué hacer. Primero, pongamos las cosas en perspectiva: ¿qué es exactamente un macrófago? A los *macrófagos* los llamamos "grandes devoradores" (su nombre en griego) porque son los "grandes devoradores" de nuestro sistema inmune. Son un tipo de glóbulos blancos, o leucocitos, que ayudan tanto a nuestro sistema inmune adaptativo como a la primera línea de defensa de nuestro organismo.

¿Te imaginas lo difícil que es para ellos tomar las decisiones correctas para mantenernos a salvo?

Macrófagos: los grandes devoradores que protegen tu cuerpo

¿Alguna vez te has preguntado quiénes son los guardianes silenciosos que patrullan tu cuerpo, ayudando a mantenerlo limpio y seguro? (Figura 1). Ludwig Aschoff acuñó el nombre "macrófagos" en 1924 para describir estas células que literalmente comen o "fagocitan" sustancias nocivas. Estos devoradores son parte de un sistema más extenso, el *sistema fagocítico mononuclear*. Los monocitos son un tipo de glóbulo blanco que se forma en la médula ósea, donde comienza su historia. Cuando estos monocitos abandonan el torrente sanguíneo y se instalan en diferentes partes del cuerpo, cambian, crecen y se convierten en los macrófagos que conocemos.



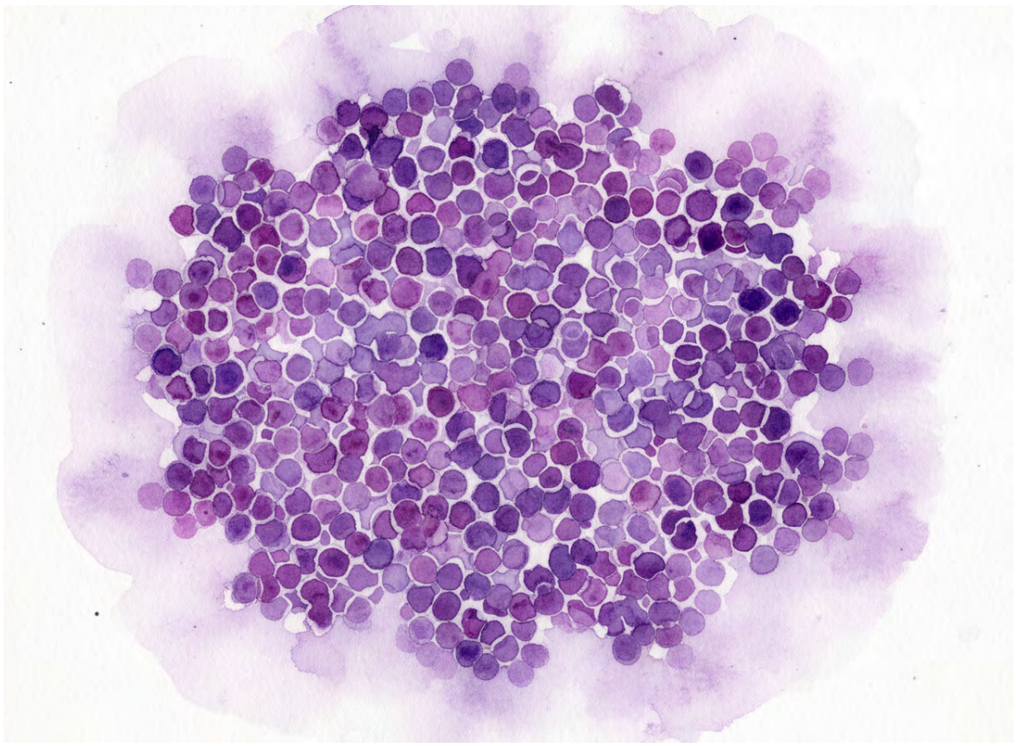


Figura 1. Macrófago devorador. Un macrófago, una célula del sistema inmune, se mueve a través de los tejidos para "devorar" patógenos como bacterias, células muertas y otros desechos celulares.

Un trabajo vital y multifacético

La fagocitosis es la función principal de los macrófagos, que engullen y destruyen bacterias, virus, células muertas y cualquier otro elemento que sea perjudicial para la salud. Su rol en el sistema inmune porque constituye la primera línea de defensa contra las infecciones, desencadenando una respuesta rápida y eficaz. Pero su trabajo no termina ahí.

Los macrófagos son arquitectos y sanadores; ayudan a reparar las áreas dañadas y participan en su remodelación a lo largo de toda la vida (de horas a días).

Especialistas en cada rincón de nuestro cuerpo

Durante mucho tiempo, los científicos no se dieron cuenta de que los macrófagos de las diversas partes del cuerpo procedían de la misma línea celular. Como resultado, históricamente se les dieron nombres específicos basados en el lugar donde se encuentran, como las células de Kupffer en el hígado, los osteoclastos en los huesos, la microglía en el sistema nervioso o los macrófagos alveolares en los pulmones. Ahora sabemos que, a pesar de compartir un antepasado común, cada población de macrófagos está altamente especializada para su entorno y sus funciones específicas. Esta especialización les permite ser más eficaces en el mantenimiento y la protección de la salud de cada órgano.

Fagocitosis: Cuando los macrofágos se comen a los invasores

Pero piensa, ¿qué ocurre cuando te cortas o sientes que te estás resfriando? En ese momento, tu cuerpo no se queda de brazos cruzados. Activa su sistema de defensa y envía a sus soldados más eficaces al combate. La fagocitosis y la inflamación son dos de sus primeras y más importantes estrategias.

La fagocitosis es un superpoder celular.

Es el proceso por el cual algunas de tus células inmunitarias, como los macrófagos, los neutrófilos y las células dendríticas inmaduras, literalmente se levantan y destruyen cualquier cosa que no debería estar en tu cuerpo.

Imagina esta coreografía perfecta: i) Reconocimiento: la célula reconoce al enemigo como un virus, una bacteria, una célula dañada o cualquier otro objetivo. ii) El abrazo: a continuación, libera una patita o brazo celular conocido como *pseudópodo* para atrapar por completo al invasor. iii) Engullir: después de rodearlo, lo introducen y lo encierran en una pequeña burbuja interna. iv) Destrucción: dentro de esta burbuja, envuelta por membrana, el invasor es descompuesto y eliminado. Todo este proceso asombroso requiere que la célula cambie su forma y reorganice su estructura interna de forma rápida e intensa.

Inflamación: la alarma del cuartel general de tu cuerpo

Si la fagocitosis es el ataque directo, la inflamación es el sistema de alarma y el centro operativo de tu cuerpo. Cuando nos lesionamos o infectamos, la zona afectada "se enciende" para defenderse. Sus señales dejan claro que la palabra "inflamación" viene de la idea de entrar en batalla: i) Enrojecimiento y calor: la sangre fluye más rápidamente hacia la zona. ii) Hinchazón: se acumulan líquido y células para aislar la zona dañada y ayudar en la lucha contra el problema. iii) Dolor: el cuerpo nos dice "Presta atención, algo ha pasado" cuando las sustancias químicas irritan nuestros nervios.

Esta respuesta puede ser breve (durar unos minutos u horas) o frecuente (durar días, semanas o incluso meses). La inflamación es esencial porque nos alerta de la presencia de algo que no es saludable e inicia el proceso de curación. Es tan importante que se ha conservado a lo largo de miles de años de evolución. Además, debemos tomar precauciones, porque nuestro cuerpo cuenta con sofisticados sistemas para garantizar que esta alarma deje de sonar una vez que el peligro ha pasado, evitando así más daño que beneficio.

M1 y M2: las dos caras de la misma moneda

Y es que, los macrófagos tienen una doble vida: soldados y arquitectos de tu cuerpo.

Al igual que los camaleones, tienen la asombrosa capacidad de cambiar de color y función según las necesidades del organismo en cada momento. Esta flexibilidad les permite desempeñar una gran variedad de actividades esenciales, desde combatir infecciones hasta ayudar a curar tejidos dañados. Este cambio se conoce como *polarización del macrófago*.

Para comprender mejor esta versatilidad, los científicos han dividido las funciones de los macrófagos en dos categorías principales. La primera es la de los macrófagos M1 (los guerreros) y la segunda es la de los macrófagos M2 (los reparadores). Nos enfocaremos primero en los M1, células que actúan como los guerreros químicos de tu cuerpo.

Macrófagos M1: Los guerreros químicos de tu cuerpo

¿Alguna vez te has preguntado cómo tus versátiles guardianes, los macrófagos, saben cuándo y cómo lanzar un ataque directo? La historia de los macrófagos M1 se remonta a la década de 1960, gracias a las observaciones de George Mackaness. Se observó que estas células tenían la capacidad de agrandarse de una manera muy específica, convirtiéndose en feroces combatientes. Son soldados de primera línea o guerreros inflamatorios (Figura 2). Cuando el cuerpo detecta una invasión (bacterias, virus o parásitos), los macrófagos M1 se activan. Su misión es muy clara: combatir y erradicar la amenaza desencadenando una fuerte respuesta inflamatoria. Producen sustancias [como el interferón gamma (IFN-γ) y el factor de



Figura 2. Macrófago M1: el guerrero proinflamatorio. Los macrófagos M1 son activados en respuesta a infecciones y señales de inflamación, y su función principal es destruir patógenos y células tumorales.

necrosis tumoral (TNF)] que son órdenes directas para que los macrófagos entren en acción, provocando que más "refuerzos" se conviertan en guerreros letales para los invasores. Son esenciales para una defensa rápida y eficaz.

Una vez activados como M1, los macrófagos actúan como una fábrica de venenos altamente especializada. Esta es la versión más combativa del macrófago. Aumentan significativamente la producción de moléculas altamente reactivas, como el peróxido de hidrógeno y el óxido nítrico, que son tipos de radicales libres.

Es una fábrica de veneno, esa es su arma secreta.

Estas sustancias se liberan cuando hay microorganismos invasores y actúan como armas químicas que los macrófagos utilizan para destruir bacterias, virus y otros patógenos. Este mecanismo es esencial para combatir las infecciones de forma rápida y eficaz, al tiempo que refuerza las defensas del organismo.

Son esenciales para iniciar la respuesta inmune, pero su actividad también puede contribuir a la inflamación crónica si no se regula adecuadamente.

Macrófagos M2: Los arquitectos, constructores y reparadores

Si los macrófagos M1 son los soldados que lanzan el ataque, ¿quién se encarga de limpiar y reconstruir el campo de batalla? A principios de la década de 1990, los científicos descubrieron la respuesta: un nuevo subtipo de macrófagos conocido como M2. A diferencia de sus precursores M1, su objetivo principal es reducir la inflamación. Los macrófagos M2 son conocidos como los pacificadores o conciliadores del sistema inmune (Figura 3). Estos macrófagos comienzan a trabajar una vez que la batalla inflamatoria ha terminado. Sus objetivos son reparar el daño, acelerar el proceso de curación y, sobre todo, asegurarse de que el sistema inmune no reaccione de forma exagerada y ataque a las células sanas del propio organismo (Chang & Tang, 2024).

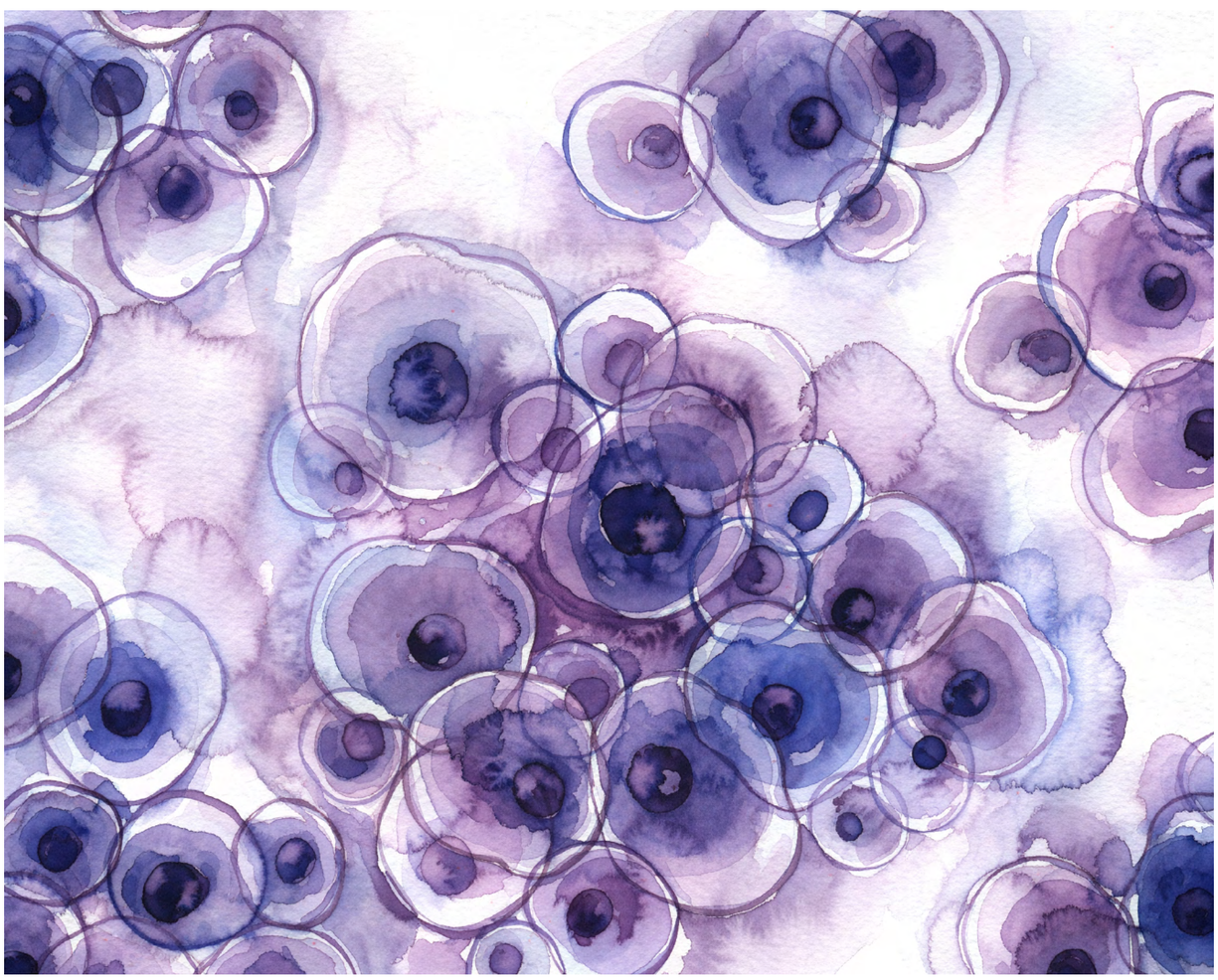


Figura 3. Macrófago M2: el reparador del tejido. Los macrófagos M2 tienen la tarea de resolver la inflamación y reparar los tejidos dañados.

Más allá de la reparación

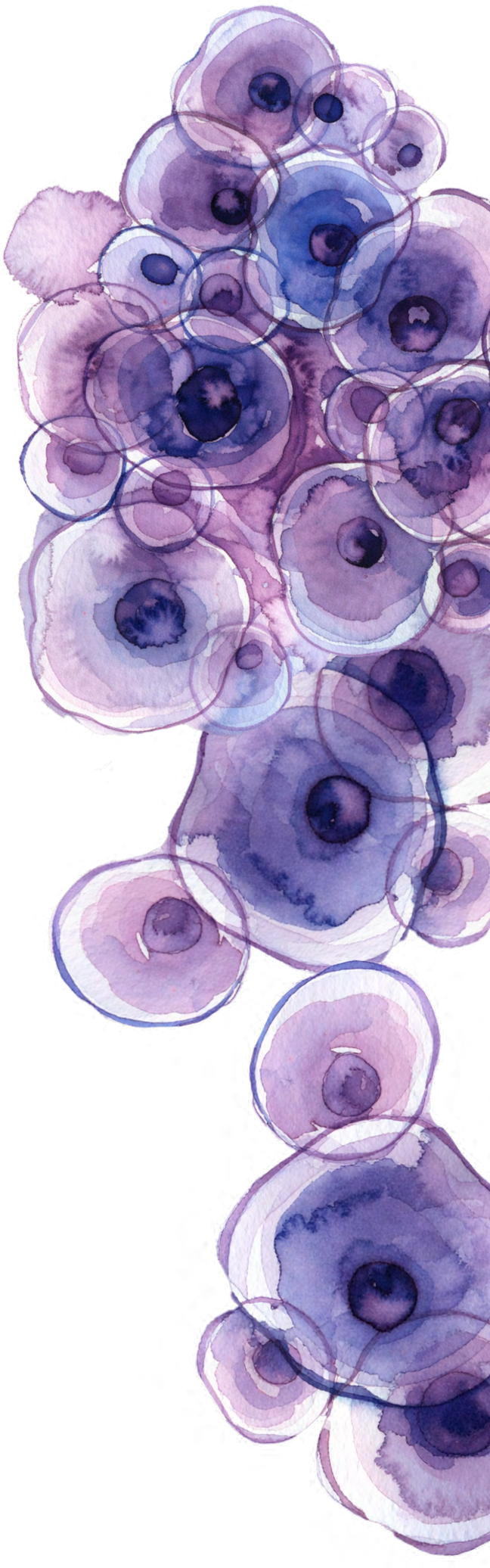
Los M2 ayudan a sanar heridas, a regenerar células y a restaurar el equilibrio en el cuerpo. Su función es crucial para la recuperación y para evitar que la respuesta inmune se vuelva perjudicial. Su trabajo implica mucho más que una simple limpieza básica. Los macrófagos M2 son esenciales para: i) La reparación de los tejidos: son los arquitectos que ayudan a los tejidos a curarse y recuperar su función. ii) La tolerancia inmunológica: garantizan que el sistema inmune no reaccione de forma exagerada ante sustancias inofensivas o ante sus propias células, y iii) La homeostasis tisular: mantienen el equilibrio y la salud general de los tejidos. Además, desempeñan un papel crucial en procesos biológicos básicos como el desarrollo embrionario y la regulación del metabolismo.

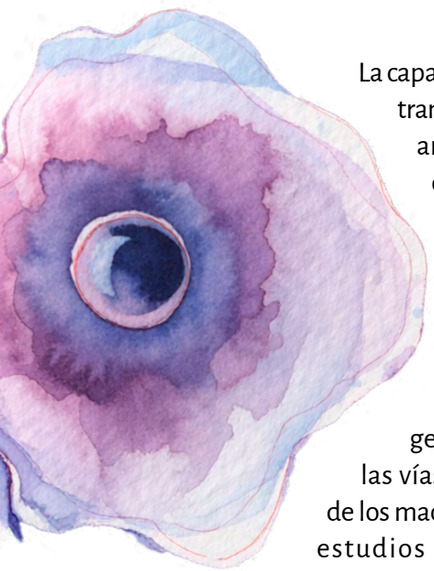
Finalmente, estamos hablando de un equipo variado de pacificadores, porque a pesar de tener un objetivo común, los macrófagos M2 son un grupo de células con características similares pero distintas. Se pueden dividir en varios tipos (M2a, M2b, M2c y M2d), cada una con características únicas y funciones más especializadas.

Esta diversidad les permite realizar tareas que se adaptan perfectamente a las necesidades del organismo en cada situación.

Exosomas: el lenguaje secreto polarizador de los macrófagos

Ahora bien, además de trabajar de forma individual, tus células se comunican constantemente entre sí a través de mensajes complejos, y los principales protagonistas de este sistema de comunicación innato son los exosomas. Imaginate a los exosomas como pequeños contenedores o paquetes que transportan información biológica que las células envían a sus vecinas. Estas diminutas vesículas extracelulares contienen una variedad de moléculas (proteínas, lipoproteínas y material genético) que pueden cambiar drásticamente su comportamiento cuando son recibidas por otra célula. Estas "cartas" son esenciales para el fascinante mundo de los macrófagos.





La capacidad de los exosomas para transferirse de guerreros (M1) a arquitectos (M2), o viceversa, desempeña un papel vital en la polarización de los macrófagos. ¿Cómo lo logran? Los exosomas regulan este proceso, provocando cambios en la expresión genética (qué genes se expresan o no) y en las vías internas de señalización de los macrófagos. Como resultado, estudios recientes sugieren que los exosomas desempeñan un papel fundamental en facilitar el cambio de un macrófago proinflamatorio (M1; el guerrero) a un macrófago antiinflamatorio y reparador (M2; el arquitecto pacificador).

¿Y si el macrófago toma una mala decisión?

La posibilidad de que una sola célula piense o tome decisiones ha sido objeto de acalorados debates en la comunidad científica. Tradicionalmente, la inteligencia se ha asociado a cerebros complejos. Sin embargo, biólogos como Brian Ford nos invitan a plantearnos la cuestión desde una perspectiva radical: ¿y si las células fueran en realidad entidades capaces de procesar información y responder a su entorno de forma compleja? Supongamos que cada una de nuestras células es una pequeña ciudad bien organizada que recibe un flujo constante de mensajes del mundo exterior. Estos mensajes se conocen como señales de tráfico y le indican a la ciudad cómo debe funcionar.

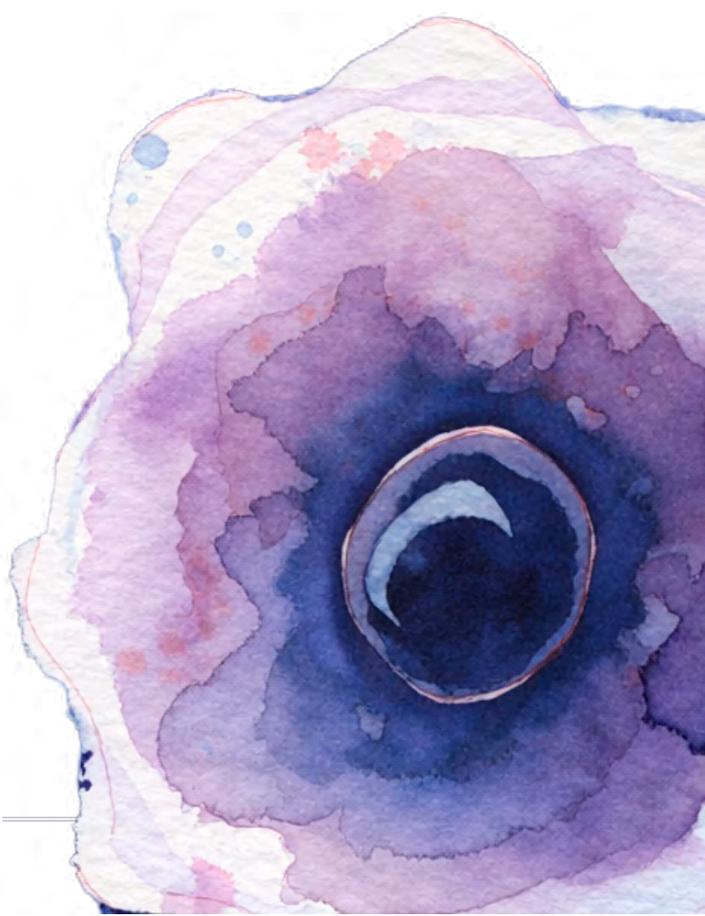
Para comprender y responder a estas "señales de tráfico", la civilización cuenta con un sistema de comunicación cada vez más sofisticado. Se trata de una red de canales y señales análogas a las señales de los teléfonos móviles. Los receptores específicos de la superficie celular captan las señales, que luego se envían al interior a través de redes de proteínas interconectadas en busca de una respuesta coordinada. Como resultado, la toma de decisiones a nivel celular requiere la detección y el procesamiento de una amplia gama de señales.

Entonces, los macrófagos, soldados de nuestro sistema inmune, son un ejemplo claro de esta capacidad de toma de decisiones. Pero, ¿qué pasaría si estos soldados tomaran una mala decisión? Tenemos dos equipos de construcción en escena: M1 (que ataca a los invasores) y M2 (que reconstruye las paredes). Trabajar en equilibrio significa primero demoler la zona dañada y luego reconstruirla.

Sin embargo, cuando hay un desequilibrio, el cuerpo puede sufrir efectos devastadores.

Un ejemplo dramático es la tormenta de citocinas, también conocido como síndrome de activación macrofágica (SAM). En este caso, nuestros macrófagos-ejército se vuelven incontrolables. En lugar de atacar solo a los invasores, se dirigen contra las células sanas del propio cuerpo, causando daños generalizados.

Este desequilibrio de polarización M1/M2 se observa en diversas afecciones, entre ellas el cáncer: a veces, el equipo de demolición (M1) carece de la fuerza necesaria, o el «equipo de construcción» (M2) se activa en exceso en beneficio del tumor, creando un entorno que favorece su crecimiento. En condiciones como la artritis reumatoide, la enfermedad de Still, el lupus eritematoso sistémico o la enfermedad de Kawasaki, el equipo de construcción (M2) no podrá reparar el daño con la suficiente rapidez, y el equipo de demolición (M1) permanecerá activo durante un periodo prolongado, lo que prolongará la inflamación y el daño.



Conclusión

**En el campo de batalla de tu cuerpo,
el sistema inmune tiene guerreros versátiles que
no solo defienden, sino que también reconstruyen.**

Estos son los macrófagos, células que poseen una habilidad vital: la polarización, que incluye; el modo de ataque (tipo M1) y el modo de reparación (tipo M2). Esta capacidad de polarización de los macrófagos es muy importante para que el sistema inmune mantenga un equilibrio perfecto: primero ataca con fuerza y luego repara y restaura. Este fenómeno de polarización es una elección crucial que permite a los macrófagos ser los héroes silenciosos tanto de la defensa como de la recuperación de tu cuerpo. Además, los exosomas son parte de su lenguaje secreto que le permite a tu cuerpo afinar la respuesta inmune, pasando de un ataque frontal a la reparación de tejidos justo cuando es necesario. Este delicado equilibrio es fundamental. Una mala decisión a nivel celular o un desequilibrio prolongado entre los macrófagos M1 y M2 puede tener un gran impacto en nuestra salud y provocar enfermedades graves.



Agradecimientos: los autores expresamos nuestro más sincero agradecimiento a Montserrat Ramos López por su invaluable contribución en este texto.

Referencias y lecturas recomendadas

Biscu, F., Zouzaf, A., Cicia, D., Pridans, C. & Matteoli, G. (2024). Innate immunity champions: The diverse functions of macrophages. *European Journal of Immunology*, *54*(12), e2451139. https://doi.org/10.1002/eji.202451139

Chang, J. W. & Tang, C. H. (2024). The role of macrophage polarization in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: Pathogenesis and therapeutic strategies. *International immunopharmacology*, *142*(Pt A), 113056. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113056

Echevarria Lima, J. & Moles, R. (2024). Monocyte and Macrophage Functions in Oncogenic Viral Infections. *Viruses*, *16*(10), 1612. https://doi.org/10.3390/v16101612

Epelman, S., Lavine, K. J. & Randolph, G. J. (2014). Origin and functions of tissue macrophages. *Immunity*, *41*(1), 21-35. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.013

Marrufo, A. M. & Flores Mireles, A. L. (2024). Macrophage fate: to kill or not to kill? *Infection and immunity*, *92*(9), e0047623. https://doi.org/10.1128/iai.00476-23

Meza Morales, W., Jimenez-Socha, M., Freytes, D. O. & Mora, C. (2024). Macrophages and the Extracellular Matrix. *Results Probl Cell Differ*, *74*: 55-87. doi: 10.1007/978-3-031-65944-7_2

Nigrovic, P. A. (2025). Macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheumatol*, *77*(4): 367-379. doi: 10.1002/art.43052.