



## REVISIÓN

# Células dendríticas en la sepsis: una aproximación a la inmunosupresión postinfecciosa

G. Sirgo<sup>a,\*</sup>, R. Claramonte<sup>a</sup>, M. Chánovas<sup>a</sup>, F. Esteban<sup>a</sup>, I. Forcadell<sup>a</sup>, J. Luna<sup>a</sup>, G. Masdeu<sup>a</sup>, J. Ramón Vázquez<sup>a</sup> y A. Artigas<sup>b</sup>

<sup>a</sup>UMI, Hospital Verge de la Cinta, Tortosa, Tarragona, España

<sup>b</sup>Centre de Crítics, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

Recibido el 25 de agosto de 2009; aceptado el 8 de noviembre de 2009

Disponible en Internet el 14 de enero de 2010

### PALABRAS CLAVE

Sepsis;  
Células dendríticas;  
Inmunosupresión

### KEYWORDS

Sepsis;  
Dendritic cells;  
Immunosuppression

### Resumen

Las células dendríticas (CD) desempeñan un papel decisivo en la puesta en marcha del sistema inmunitario, especialmente en los episodios iniciales que determinan la coordinación entre la respuesta innata y la respuesta adaptativa. Además, son células presentadoras de antígenos que, a través del contacto con los linfocitos T, decantan la respuesta inmunitaria hacia una vertiente inflamatoria o antiinflamatoria. En la actualidad, se está consolidando la hipótesis que atribuye al desarrollo de un estado de inmunosupresión postinfecciosa relevancia en el pronóstico del paciente séptico. El papel que desempeñan estas células en este tipo de inmunosupresión se ha podido comprobar por el descenso significativo en el número de CD y por las disfunciones en la capacidad funcional que incluyen, por un lado, la producción anómala de citocinas y, por otro lado, la alteración de la comunicación entre las CD y los linfocitos T que constituye un hecho inmunológico esencial. La profundización del conocimiento de las CD en el contexto de la infección grave podría ayudar a consolidar algunos datos esperanzadores que señalan a estas células como: 1) una herramienta eficaz para la monitorización de la infección grave; 2) una variable discriminatoria que podría ayudar a determinar el riesgo de infección nosocomial, y 3) más a largo plazo, una diana del tratamiento que pudiera restaurar las alteraciones inmunológicas que acontecen en la sepsis.

© 2009 Publicado por Elsevier España, S.L.

### Dendritic cells in sepsis: An approach to post-infectious immunosuppression

### Abstract

Dendritic cells (DCs) play a decisive role in the immune system, especially in the initial events that determine coordination between the innate and adaptive response. Moreover,

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gsirgoluanco@yahoo.es (G. Sirgo).

they are antigen-presenting cells which, through contact with T cells, determine the type of immune responses towards inflammatory or anti-inflammatory. Currently, the hypothesis that attributes importance to the development of a post-infectious immunosuppression in the prognosis of the septic patient is growing stronger. It has been possible to verify the role played by these cells in this type of immunosuppression by the significant decrease in the number of DCs and by the dysfunctions in the functional capacity that include, on the one hand, the abnormal cytokine production and, on the other hand, the alterations in communication between the DCs and T cells that constitute an essential immunological fact. Further research into the knowledge regarding the DCs, in the context of severe infection, may help to consolidate some encouraging data that indicate these cells as: 1) an effective tool for monitoring the acute infection, 2) a discriminatory variable that may help determine the risk of nosocomial infection and 3) in a longer term, a treatment target that would restore the immunological abnormalities that occur in sepsis.

© 2009 Published by Elsevier España, S.L.

## Introducción: inmunosupresión postinfecciosa

El reto clínico que constituye el paciente gravemente enfermo a consecuencia de una infección potencialmente letal (sepsis grave o *shock* séptico), que causa graves alteraciones fisiopatológicas<sup>1</sup>, está perfectamente establecido en nuestro medio<sup>2</sup>. Si unimos esta circunstancia al hecho de que la incidencia de la sepsis se incrementa continuamente debido, entre otros motivos, a un envejecimiento poblacional, a un aumento de los tratamientos invasivos y a un incremento del número de pacientes inmunodeprimidos, es fácil concluir que la sepsis continuará siendo un problema sanitario de primera magnitud<sup>3</sup>.

Desde el punto de vista estrictamente fisiopatológico, durante la sepsis, la inflamación se ha considerado como el elemento esencial de la respuesta del huésped<sup>4</sup>. Paradójicamente, diferentes estudios encaminados a modular la inflamación durante el proceso séptico se han visto abocados al fracaso<sup>5</sup>. Este hecho se ha estudiado en profundidad y se han identificado algunas variables importantes que determinan la ineficacia del tratamiento antiinflamatorio, entre ellas las diferencias existentes en los resultados obtenidos entre los modelos animales (que son incapaces de mimetizar el proceso séptico global) y el humano a la hora de evaluar ensayos clínicos, así como la influencia que ejercen en el enfermo otros factores, como la edad, el estado nutricional, el sexo, las comorbilidades<sup>6</sup> y, naturalmente, el tratamiento adecuado<sup>7</sup>. Aun al ser cierto lo anterior, de la ausencia de éxito de aquellos ensayos clínicos también se desprende un hecho esencial: efectivamente, no se conocen con exactitud los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en el establecimiento, la progresión de la infección y la incapacidad de resolución de ésta, que deriva, en algunos casos, en la aparición de fracaso multiorgánico y, casi siempre, profundas alteraciones inmunológicas. Alternativamente, se está estableciendo como sólida la hipótesis que atribuye al desarrollo de un estado de inmunosupresión postinfecciosa relevancia en el pronóstico de la sepsis<sup>8</sup>. De hecho, se ha demostrado que sistemáticamente los pacientes sépticos presentan, una vez superada la fase inicial proinflamatoria, alteraciones en la respuesta inmunitaria caracterizadas por un incremento en la producción de citocinas antiinflamatorias (interleucina [IL] 10), anergia de los linfocitos T, desactivación de macrófagos y reducción de su capacidad

de presentación de antígenos<sup>9</sup> que pueden conducir a una incapacidad para resolver la infección o al desarrollo de nuevas infecciones nosocomiales<sup>10</sup>. Existe, además, otro hecho que no se ha evaluado todavía en profundidad: la duración y la implicación pronóstica de la inmunosupresión postinfecciosa en el medio y largo plazo. Durante la década de 1990 aparecieron algunos estudios que ampliaban los efectos y las consecuencias de la sepsis más allá de la fase aguda/subaguda (inflamatoria/antiinflamatoria), y se identificó en los pacientes supervivientes un riesgo significativamente mayor de fallecer por otras causas diferentes de la sepsis; se hizo hincapié en la potencial disregulación que en el sistema inmunitario podría haber dejado el proceso séptico y que más adelante condicionaba una respuesta anormal a otro tipo de estímulos<sup>11</sup>. Resulta interesante destacar que alteraciones crónicas en la respuesta inmunitaria/inflamatoria se han descrito posteriormente a episodios graves de isquemia/reperfusión<sup>12</sup>, grandes quemados<sup>13</sup> o infecciones respiratorias<sup>14</sup>.

El objetivo, por tanto, de esta revisión es describir la función general de las células dendríticas (CD), las alteraciones que presentan durante la sepsis y señalar, a grandes rasgos, algunas líneas potenciales de investigación basadas en las CD que podrían, con el tiempo, confirmar el papel de éstas como: 1) una herramienta eficaz para la monitorización de la infección grave; 2) una variable discriminatoria que podría ayudar a determinar el riesgo de infección nosocomial, y 3) más a largo plazo, una diana del tratamiento que pudiera vehiculizar la restauración de las alteraciones inmunológicas que acontecen en la sepsis.

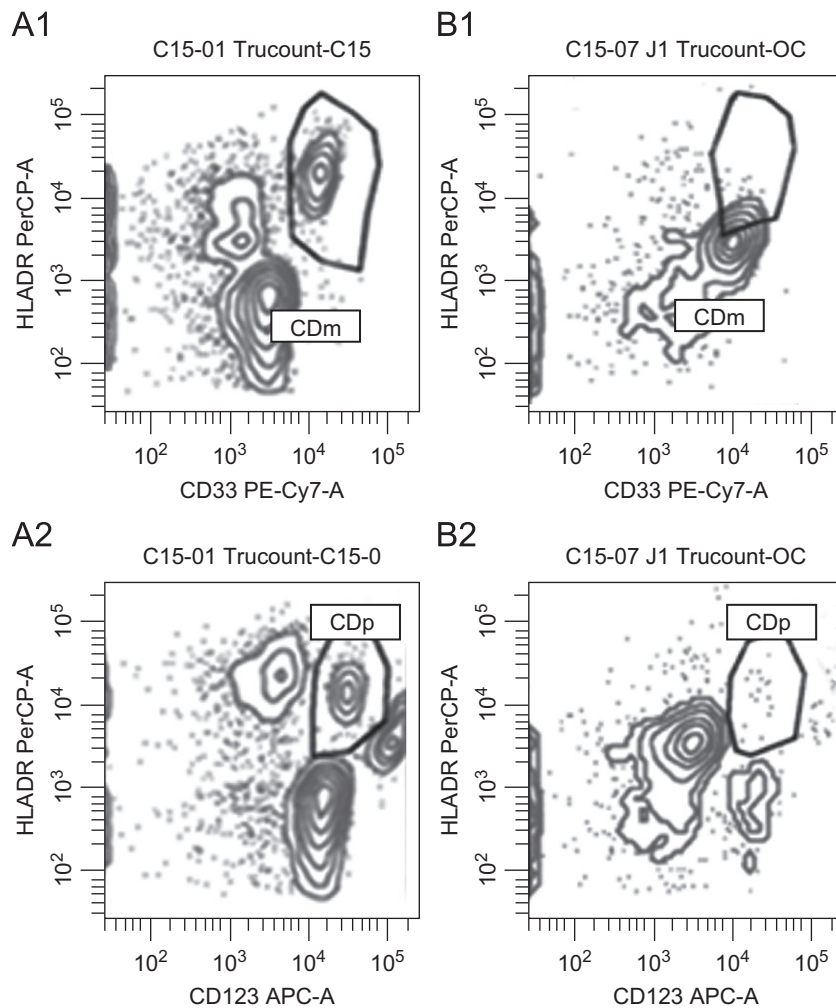
## Células dendríticas: una pieza reciente en el puzle de la inmunidad

Steinman y Cohnen describieron las CD en la década de 1970 como las células presentadoras de antígenos más importantes, y, además, unas células esenciales en la coordinación entre respuesta inmunitaria innata y respuesta inmunitaria adaptativa<sup>15</sup>. Aunque existe una gran heterogeneidad en los tipos de las CD que determina, en definitiva, la especialización funcional, se considera que en general coexisten 2 líneas independientes de diferenciación: CD mieloides (CDm) y CD plasmocitoides (CDp). Ambos tipos celulares,

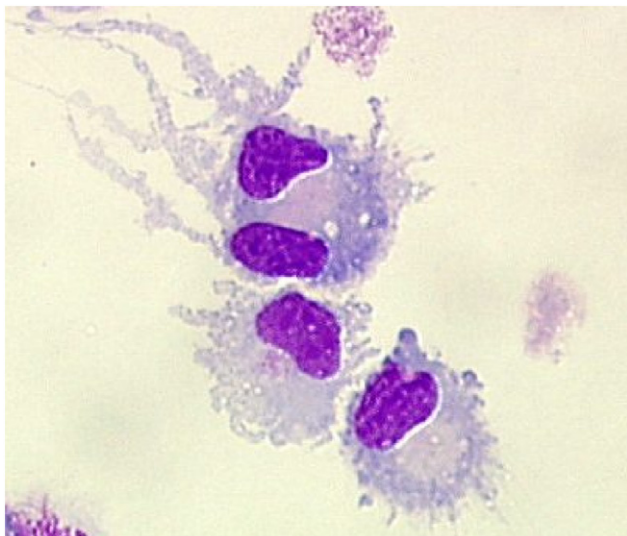
a su vez, derivarían de un precursor hematopoyético pluripotencial que se caracteriza y puede identificarse por el marcador CD34. Las CD de la serie mieloide pueden derivar también de los monocitos circulantes<sup>16</sup>. Por lo que respecta a las CD humanas, éstas se caracterizan fenotípicamente por la expresión de un elevado número de *human leukocyte antigen-DR* (HLA-DR, 'antígeno leucocitario humano-DR') junto con la ausencia de marcadores específicos de linfocitos T, B y células "natural killer". A su vez, las CDm y CDp se diferencian en que las primeras expresan CD11c, requieren GM-CSF (para su crecimiento y supervivencia) y producen IL-12 e IL-18. Por el contrario, las segundas expresan CD123, dependen de la presencia de IL-3 para su supervivencia y producen niveles elevados de IFN- $\alpha$  en respuesta a una infección viral<sup>17</sup>. La descripción de estos marcadores de superficie permite la identificación de las células y su cuantificación mediante la utilización de citometría de flujo. La figura 1A representa la

determinación del número de CDm y CDp circulantes en un paciente hospitalizado por una enfermedad no infecciosa.

Después de la diferenciación desde sus precursores, las CD se integran en diferentes tejidos como células inmaduras con gran capacidad de fagocitosis<sup>18</sup>. Utilizan esta capacidad para procesar continuamente antígenos del ambiente donde se encuentran y presentarlos, en asociación con las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, a los linfocitos T. Este hecho se ha denominado "sinapsis inmunológica" por la complejidad de la interacción entre las CD y los linfocitos T, en la que están implicadas las moléculas de superficie HLA-DR, CD83 y CD86<sup>19</sup>. En ausencia de inflamación, las CD producen IL-10 y presentan los antígenos a las células T que se convierten en células T reguladoras que, a su vez, ayudan a mantener un estado inmunológico quiescente (respuesta Th-2). Por el contrario, en presencia de inflamación, las CD procesan los antígenos de igual manera, pero se produce en ellas un cambio



**Figura 1** A) Determinación de las células dendríticas mieloides (CDm) y las células dendríticas plasmocitoides (CDp) en un paciente hospitalizado sin infección. B) Determinación de las CDm y las CDp en un paciente con *shock séptico*. Nota: las CDm (A1) y las CDp (A2) son positivas para el marcador (HLA-DR) (eje Y). Lo que diferencia ambos tipos celulares es que las CDm son positivas para el marcador CD33 (A1) y las CDp lo son para el CD123 (A2), eje X. Los marcadores CD33 se pueden identificar con anticuerpos monoclonales unidos a fluorocromos (CD33 PE-Cy7-A-ficoterina Cy7-A-y los HLA-DR con HLA-DR PerCPA-peridinin-A. Los marcadores CD123 se pueden identificar con los fluorocromos CD123 APC-A-aloficocianina-A.



**Figura 2** Fotografía de las células dendríticas en pleno proceso de maduración. Nótese la especulación progresiva en las 3 células que se visualizan.

estructural y funcional. Por un lado, se transforman en las células espiculadas (para aumentar su superficie de contacto) con los linfocitos T (fig. 2), producen paracrinamente IL proinflamatorias (TNF- $\alpha$  e IL-2) y expresan mayor cantidad de receptores sensibles a moléculas producidas en los órganos linfoides y facilitan de este modo la migración hacia aquéllos. Todos estos cambios se encaminan a producir, a través de los linfocitos T, una respuesta inmunitaria específica para el antígeno detectado (respuesta Th-1). Además, se ha demostrado esencial para definir una respuesta Th-1 o Th-2 la duración de la interacción entre las CD-células T y el perfil de citocinas en envuelve a la interacción en ese momento<sup>20</sup>.

Las CD, por su rol específico de nexo de unión entre el sistema inmunitario innato y adaptativo, podrían desempeñar una función esencial en la coordinación de la respuesta inmunitaria alrededor de un estímulo infeccioso potencialmente causante de sepsis. El comportamiento de estas células en la población de pacientes que sobreviven o no al proceso séptico puede revelar información importante de gran aplicabilidad clínica. Más adelante se señalan los resultados más relevantes relacionados con la fisiopatología de las CD en la sepsis.

### Apuntes metodológicos en el estudio de las células dendríticas

Para el estudio de las CD es esencial la utilización de la citometría de flujo. La citometría de flujo es un método analítico que permite la medición rápida de ciertas características físicas y químicas de las células suspendidas en líquido que producen una señal de forma individual al interferir con una fuente de luz. Una de las propiedades analíticas más importantes de los citómetros de flujo es su capacidad de medir múltiples parámetros celulares, como el tamaño, la forma y cualquier componente celular o función que pueda marcarse con un fluorocromo (que son sustancias que tienen la propiedad de emitir un fotón de una longitud

de onda determinada cuando se excitan mediante un fotón incidente de una longitud de onda característica; se suelen unir a anticuerpos monoclonales que hacen diana en el elemento por medir). Generalmente se utilizan varios fluorocromos para el análisis celular. Así, la representación gráfica de los resultados puede realizarse con una nube de puntos sobre unos ejes X e Y. La positividad, por ejemplo, a 2 fluorocromos formará una nube muy positiva en el eje X pero, además, positiva en el eje Y (fig. 1A). Por otro lado, un análisis avanzado de esa nube de puntos permite cuantificar la intensidad de la señal. Las aplicaciones más relevantes de la citometría de flujo en la práctica médica se relacionan con la hematología y la inmunología clínicas, y miden parámetros como número y clasificación de las células sanguíneas.

Afortunadamente, en los últimos años se ha producido un avance importante en la metodología aplicada al estudio de las CD. Los estudios con un perfil clínico más acusado utilizan las CD extraídas directamente del paciente (en diferentes momentos de la evolución o después de una medida terapéutica). La citometría de flujo permitirá conocer la densidad de marcadores de superficie (por ejemplo, marcadores de activación de las CD: HLA-DR, CD83 y CD86) e incluso la producción intracelular de citocinas en un período de tiempo corto o ante un estímulo concreto. Con los citómetros de flujo más avanzados<sup>21</sup>, incluso, podría realizarse todo lo anterior con una única muestra sanguínea, con lo que se lograría un análisis funcional de las CD más completo paralelamente a los cambios en la situación clínica.

## Comportamiento de las células dendríticas durante la sepsis

### A) Tolerancia

Gran parte del conocimiento adquirido hasta hoy de las CD durante la sepsis proviene de la experimentación in vitro. Así, mediante estimulación en el laboratorio de las CD obtenidas del torrente sanguíneo (por tanto, inmaduras) con productos bacterianos como *lipopolysaccharide* (aún al asumir que sólo es una reproducción parcial del proceso séptico) se ha podido comprobar que la respuesta ante este estímulo conduce a las CD a incrementar la actividad de los genes específicos que codifican proteínas necesarias para el procesamiento de los antígenos así como la producción de moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad que tienen una relación directa con el nivel de maduración de estas células<sup>22</sup>. Resulta, no obstante, mucho más interesante destacar los hallazgos de Wysocka et al<sup>23</sup> que han demostrado que estímulos repetidos sobre las CD por parte de productos bacterianos pueden inducir en estas células un estado temporal de tolerancia (mediados, por ejemplo, por la ausencia de producción de IL-12) que los autores señalan como un factor de riesgo potencial en el desarrollo de infecciones oportunistas.

### B) Alteración en la maduración

Cuando las CD maduran, después de haber procesado el antígeno, la superficie de éstas cambia aumentando la

expresión de moléculas necesarias para la activación de los linfocitos T (por ejemplo, HLA-DR, CD83 y CD86). Della Bella et al<sup>24</sup> demostraron que en las CD circulantes de los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C tuvieron un perfil fenotípico significativamente más inmaduro (medido a través de la expresión del marcador CD83+) respecto a los controles no infectados y, además, tuvieron una capacidad significativamente reducida de producir IL-12, mientras que la capacidad de producir IL-10 se vio incrementada. Más recientemente, Ryan et al<sup>25</sup> han demostrado, en las CD producidas a partir de monocitos, que en pacientes con infecciones crónicas la capacidad de maduración de las CD está significativamente disminuida.

Por otro lado, desde un punto de vista estrictamente clínico se ha descrito en monocitos que la expresión de HLA-DR se reduce significativamente al comienzo del proceso séptico en pacientes supervivientes o no supervivientes. No obstante, mientras que los supervivientes muestran una recuperación progresiva ( $\geq 70\%$  a los 10 días) en la expresión de HLA-DR en la superficie de los monocitos, los pacientes que fallecieron presentaron un progresivo descenso o se mantuvieron en niveles de expresión bajos más allá de la primera semana<sup>26</sup>. Desafortunadamente, no existe ningún estudio que describa y determine el valor pronóstico de la expresión de CD83, CD86 y HLA-DR en las CD de los pacientes con sepsis.

### C) Alteraciones funcionales

Las citocinas no sólo realizan un papel fundamental en la iniciación y la amplificación de la respuesta inmunitaria, sino que, particularmente, algunos tipos de ellas son esenciales para que exista una comunicación eficaz entre las CD y los linfocitos T. Por ejemplo, se conoce que las CD son una fuente indispensable de IL-12 p35/p40<sup>27</sup>. Por su parte, esta citocina, junto con la IL-18, induce la producción en las células *natural killer* y en los linfocitos T de IFN- $\gamma$ <sup>28</sup>, que interviene como una de las primeras líneas de defensa contra la infección<sup>29</sup>. Además, el IFN- $\gamma$  y la IL-12 contribuyen directamente a orientar a las células T hacia una respuesta Th-1, y contribuyen de esta manera a la resolución de la infección bacteriana<sup>30</sup>. Uno de los hallazgos más sólidos derivados de los estudios de las CD en animales hace referencia a la tolerancia de las CD a la endotoxina bacteriana mediada por la falta de producción de IL-12 en las CD<sup>31</sup>. Della Bella et al<sup>32</sup> han demostrado que en otras enfermedades en las que el sistema inmunitario puede estar alterado, como es el caso de cáncer de mama invasivo, la producción de IL-12 en las CD circulantes está significativamente disminuida. Esta circunstancia no se ha estudiado suficientemente en el ámbito de la sepsis.

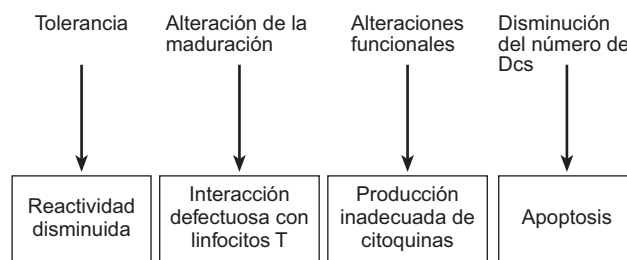
Por otro lado, un hecho interesante que hipotéticamente puede contribuir al desarrollo de infecciones nosocomiales es la alteración en la producción de IL-10, especialmente en el pulmón. Las CD pulmonares se diferencian del resto de las CD en que aquéllas producen basalmente menos IL-12 y más cantidad de IL-10<sup>33</sup>. Wen et al<sup>34</sup> han demostrado en animales de experimentación (sepsis abdominal) una producción significativamente aumentada de IL-10 ARNm en las CD pulmonares cuando éstas se estimularon con TLR2 y TLR4

respecto a esas mismas células procedentes de animales sin sepsis abdominal. Otra alteración funcionalmente importante de las CD durante la sepsis es la incapacidad de activar a los linfocitos T eficazmente. Este hecho ha quedado demostrado con la utilización de cultivos celulares en los que se pusieron en contacto las CD de animales de experimentación sépticos con linfocitos T. La producción de IL-2 de los linfocitos T fue significativamente menor si las CD cultivadas conjuntamente provinieron de animales sépticos respecto a controles<sup>23</sup>.

### D) Disminución del número de las células dendríticas

Estudios con animales de experimentación encaminados a mimetizar las condiciones de un *shock* séptico de origen abdominal, al utilizar el modelo de ligadura del ciego y posterior punción de éste, han demostrado un descenso significativo de las CD en los tejidos linfoides y no linfoides<sup>35-37</sup>. Más aún, Hotchkiss et al<sup>38</sup> demostraron que la población de las CD esplénicas en los pacientes fallecidos por sepsis (estudio autopsico) fue significativamente menor que la de aquellos pacientes traumáticos que requirieron esplenectomía. Estas diferencias no se pudieron hacer extensibles a otras poblaciones celulares, como por ejemplo los macrófagos. En pacientes críticos existen estudios preliminares interesantes con una correlación clínica directa. Por ejemplo, Guisset et al<sup>39</sup> han demostrado en un grupo de pacientes que desarrollaron *shock* séptico que el número de CD circulantes, determinadas por citometría de flujo, fue significativamente menor respecto al grupo control. Además, dentro del grupo con *shock* séptico, aquellos pacientes que fallecieron tuvieron un número de CD significativamente inferior que los supervivientes. Más recientemente, también se ha demostrado<sup>40</sup> que las CD circulantes de los pacientes con *shock* séptico son significativamente inferiores a las CD de pacientes que presentan otro tipo de *shock*, por ejemplo, hemorrágico. Respecto al mecanismo que subyace en la disminución de las CD, parece demostrado que está mediado por la apoptosis a través de la caspasa 3<sup>41</sup>. La figura 1B representa la determinación de las CD en un paciente en *shock* séptico (comparar con figura 1A).

La figura 3 representa esquemáticamente las potenciales contribuciones de las CD a la inmunosupresión postinfecciosa.



**Figura 3** Resumen de la afectación de las células dendríticas durante la sepsis que pueden contribuir a la inmunosupresión postinfecciosa.

## Utilidad de la investigación de las células dendríticas en la sepsis

En la actualidad, las CD están en la vanguardia de la investigación biomédica de enfermedades tan importantes como el cáncer, la infección por el VIH y los procesos autoinmunitarios o inflamatorios generalizados<sup>42</sup>. Sin embargo, en el entorno del paciente crítico que presenta una infección grave apenas se han dado los primeros pasos.

Desde un punto de vista práctico, la organización de una línea de investigación que tuviera por objeto las CD podría dirigirse en las siguientes direcciones:

- a) Establecer la utilidad de las CD como sistema de monitorización de la infección grave. La monitorización se podría basar en los cambios fenotípicos de las CD, en su capacidad de producción de citocinas y en la cuantificación de las CDm y las CDp. El análisis de esta información podría arrojar luz sobre qué cambios acontecen en las CD en el transcurrir desde la infección grave hasta el *shock* séptico, sobre los signos celulares (si los hubiera) que indicasen el comienzo de la resolución de la infección o, por el contrario, identificar la existencia de alteraciones celulares que permanecieran en el tiempo y que pudieran ser causantes de una inmunosupresión crónica.
- b) Establecer la potencial utilidad de las CD como variable discriminativa del riesgo de presentar infección nosocomial. Grimaldi et al<sup>40</sup> han demostrado que en aquellos pacientes que presentaron infecciones nosocomiales las cifras de las CDm permanecieron significativamente bajas respecto a los que no presentaron esta complicación, cuya tendencia fue hacia la recuperación de los niveles previos.
- c) Definir el papel de las CD como diana del tratamiento en la sepsis. Aunque podría resultar un objetivo a medio o largo plazo existen algunos datos esperanzadores. Scumpia et al<sup>43</sup> en un elegante trabajo demostraron la capacidad terapéutica de las CD. Para ello, utilizaron ratones modificados genéticamente que expresaban el receptor de la toxina de la difteria (TD) junto con el marcador CD11c, de tal forma que tras la administración de TD aseguraban la eliminación de prácticamente la totalidad de las CD (en ratones las CDm y las CDp expresan este marcador). Cuando los ratones se trataron con TD y, más adelante, se les realizó cirugía de ligadura del ciego y posterior punción, mostraron una mortalidad significativamente superior respecto a los ratones tratados con suero fisiológico en vez de TD. Lo verdaderamente relevante del experimento se observó cuando la mortalidad de los ratones tratados con TD y a los que se les realizó ligadura del ciego y posterior punción se revirtió con la administración intravenosa de las CD obtenidas in vitro a partir de las células de la médula ósea de otros ratones. Recientemente, Pène et al<sup>44</sup> han demostrado en un modelo animal en el que se combinaba CLP (y tratamiento antibiótico) más la administración intratraqueal de *Pseudomonas aeruginosa* 8 días después de realizada la punción del ciego que la instilación intratraqueal de las CD obtenidas a partir de la médula ósea de otros animales mejora significativamente la supervivencia de estos animales respecto a un grupo

control. En contra de lo previsto, los autores demuestran que la mejoría de la supervivencia no se logra por la mejoría de la capacidad bactericida, sino por restauración de un equilibrio pulmonar adecuado entre la IL-12p70/IL-10.

Desde otra perspectiva, en otro estudio reciente<sup>45</sup> encaminado a determinar los efectos de la administración del factor de crecimiento hematopoyético *FMS-like tyrosine kinase 3 ligand* se ha demostrado que el tratamiento incrementa la supervivencia en animales de experimentación con heridas infectadas con *P. aeruginosa* y se correlaciona perfectamente con el incremento de las CD esplénicas. Alternativamente, otros autores han demostrado que la administración de *FMS-like tyrosine kinase 3 ligand* no incrementa la capacidad de producir IL-12 en las CD. No obstante, al existir secundariamente a su administración un incremento significativo de las CD esplénicas globales, existe, paralelamente, un aumento de la IL-12 total<sup>46</sup>. Fujita et al han estudiado otro interesante modelo de tratamiento basado en las CD<sup>47</sup>, en el que demuestran que el tratamiento con las CD reguladoras generadas in vitro (inyección intraperitoneal) reduce la mortalidad significativamente en un modelo de *shock* séptico producido por la administración del *lipopolysaccharide*.

## Conclusiones

Las CD constituyen un elemento esencial en el sistema inmunitario al ser el puente entre el sistema inmunitario innato y sistema inmunitario adaptativo. Además, influidas por el microambiente y a través del contacto con los linfocitos T, pueden dirigir la respuesta inmunológica hacia un tipo Th-1/Th-2 y desempeñar un papel esencial en la inmunosupresión postinfecciosa. Durante la sepsis se produce un descenso espectacular en los niveles de las CD, y las que sobreviven presentan graves alteraciones funcionales. En humanos existen datos preliminares que correlacionan la cuantificación de las CD con el pronóstico de la sepsis. En el futuro, la investigación basada en las CD en el contexto de la sepsis podría establecer la utilidad de las CD como sistema de monitorización de la infección grave, como variable discriminativa de riesgo de presentar infección nosocomial y, finalmente, en un futuro más lejano, definir el papel de las CD como diana del tratamiento en la sepsis.

## Financiación

CIRIT 2005SGR920. ISCIII CM 04/00023. PI 040691. CIBER Enfermedades Respiratorias (CD06/06/0036).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Ferrer R, Navas A, Adda M, Artigas A. Papel de la coagulación en la fisiopatología de la lesión pulmonar aguda. Paralelismo con la sepsis. *Med Intensiva*. 2008;32:304-11.

2. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: Contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med.* 2007;35:1284–9.
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348:1546–54.
4. Hotchkiss RS, Kart IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 2003;348:138–50.
5. Eichacker PQ, Parent C, Kalil A, Esposito C, Cui X, Banks SM, et al. Risk and the efficacy of antiinflammatory agents in sepsis: Retrospective and confirmatory studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1197–205.
6. Vicent JL, Sun Q, Dubois MJ. Clinical trials of immunomodulatory therapies in severe sepsis and septic shock. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1084–93.
7. Ferrer R, Artigas A, Levy M, Blanco J, González-Díaz G, Garnacho-Montero J, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA.* 2008;299:2294–303.
8. Perl M, Cheng CS, Garber M, Huang X, Ayala A. Contribution of anti-inflammatory/immune suppressive processes to the pathology of sepsis. *Front Biosci.* 2006;11:272–99.
9. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS and CARS. *Crit Care Med.* 1996;24:1125–8.
10. Huan X, Venet F, Chung CS, Lomas-Neira J, Ayala A. Changes in dendritic cell function in the immune response to sepsis. *Expert Opin Biol Ther.* 2007;7:929–38.
11. Quartin AA, Schein RM, Kett DH, Peduzzi PN. Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. *JAMA.* 1997;277:1058–1063.
12. Pagano H, Tilney NL. Chronic allograft failure: The clinical problem. *Am J Med Sci.* 1997;313:305–9.
13. Kobayashi M, Takahashi H, Sanford A, Herndon DN, Pollard RB, Suzuk F. An increase in the susceptibility of burned patients to infections complications due to impaired production of macrophage inflammatory protein 1 alpha. *J Immunol.* 2002;169:4460–4466.
14. Lemanske RF. The childhood origins of asthma (COAST) study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13:38–43.
15. Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J Exp Med.* 1973;137:1142–62.
16. Ardavin C, Martínez del Hoyo G, Martín P, Anjuere F, Anjuere F, Arias CF. Origin and differentiation of dendritic cells. *Trends Immunol.* 2001;22:691–700.
17. Shortman K, Liu YJ. Mouse and human dendritic cell subtypes. *Nat Rev Immunol.* 2002;2:151–61.
18. Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ. Immunobiology of dendritic cells. *Ann Rev Immunol.* 2000;18:767–811.
19. Reichardt P, Dornbach B, Gunzer M. The molecular makeup and function of regulatory and effector synapses. *Immunol Rev.* 2007;218:165–77.
20. Liu YJ. Dendritic cell subsets and their functions in innate and adaptive immunity. *Cell.* 2001;106:259–62.
21. Della Bella S, Giannelli S, Taddeo S, Presicce P, Villa ML. Application of six-color flow cytometry for the assessment of dendritic cell responses in whole blood assays. *J Immunol Methods.* 2008;339:153–64.
22. Hashimoto SI, Suzuki T, Nagai S, Yamashita T, Toyoda N, Matsushima K. Identification of genes specifically expressed in human activated and mature dendritic cells through serial analysis of gene expression. *Blood.* 2000;96:2206–14.
23. Wysocka M, Robertson S, Riemann H, Caamano J, Hunter C, Mackiewicz A, et al. IL-12 suppression during experimental endotoxin tolerance: Dendritic cell loss and macrophage hyporesponsiveness. *J Immunol.* 2001;166:7504–13.
24. Della Bella S, Crosignani A, Riva A, Presicce P, Benetti A, Longhi R, et al. Decrease and dysfunction of dendritic cells correlate with impaired hepatitis C virus-specific CD4<sup>+</sup> T-cell proliferation in patients with hepatitis C virus infection. *Immunology.* 2007;121:283–92.
25. Ryan KR, Hong M, Arkwright PD, Gennery AR, Costigan C, Domínguez M, et al. Impaired dendritic cell maturation and cytokine production in patients with chronic mucocutaneous candidiasis with or without APECED. *Clin Exp Immunol.* 2008;154:406–14.
26. Monneret G, Debard AL, Venet F, Bohe J, Hequet O, Bienvenu J, et al. Marked elevation of human circulating CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in sepsis-induced immunoparalysis. *Crit Care Med.* 2003;7:2068–71.
27. Trinchieri G. IL-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2003;3:133–46.
28. Nguyen KB, Salazar-Mather TP, Dalod MY, Van Deusen JB, Wei XQ, Liew FY, et al. Coordinated and distinct roles for IFN- $\alpha\beta$ , IL-12, and IL-15 regulation of NK cell responses to viral infection. *J Immunol.* 2002;169:4279–87.
29. Takeuchi O, Hoshino K, Akir S. Cutting edge: TLR2-deficient and MyD88-deficient mice are highly susceptible to *Staphylococcus aureus* infection. *J Immunol.* 2000;165:5392–6.
30. Hsieh CS, Macatonia SE, Tripp CS, Wolf SF, O'Garra A, Murphy KM. Development of Th1 CD4<sup>+</sup>T cells through IL-12 produced by *Listeria*-induced macrophages. *Science.* 1993;260:547–549.
31. Wysocka M, Robertson S, Riemann H, Caamano J, Hunter C, Mackiewicz A, et al. IL-12 suppression during experimental endotoxin tolerance: Dendritic cell loss and macrophage hyperresponsiveness. *J Immunol.* 2001;166:7504–13.
32. Della Bella S, Gennaro M, Vaccari M, Ferraris C, Nicola S, Riva A, et al. Altered maturation of peripheral blood dendritic cells in patients with breast cancer. *Br J Cancer.* 2003;89:1463–72.
33. Benjamain CF, Lundy SK, Lukacs NW, Hogaboam CM, Kunkel SL. Reversal long-term sepsis-induced immunosuppression by dendritic cells. *Blood.* 105:3588–95.
34. Wen H, Hogaboam CM, Gaultie J, Kunkel SL. Severe sepsis exacerbates cell-mediated immunity in the lung due to an altered dendritic cell cytokine profile. *Am J Pathol.* 2006;168:1940–1950.
35. Tinsley KW, Grayson MH, Swanson PE, Drewry AM, Chang KC, Karl IE. Sepsis induces apoptosis and profound depletion of splenic interdigitating and follicular dendritic cells. *J Immunol.* 2003;171:909–14.
36. Ding Y, Chung CS, Newton S, Chen Y, Carlton S, Albina JE, et al. Polymicrobial sepsis induces divergent effects on splenic and peritoneal dendritic cell function in mice. *Shock.* 2004;22:137–44.
37. Flohe SB, Agrawal H, Schmitz D, Gertz M, Flohe S, Schade FU. Dendritic cells during polymicrobial sepsis rapidly mature but fail to initiate a protective Th-1-type immune response. *J Leukoc Biol.* 2006;79:473–81.
38. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, Grayson MH, Osborne DF, Wagner TH, et al. Depletion of dendritic cells, but not macrophages, in patients with sepsis. *J Immunol.* 2002;168:2493–2500.
39. Guisset O, Dilhuydy M-S, Thiébaud R, Lefèvre J, Camou F, Sarrat A, et al. Decrease in circulating dendritic cells predicts fatal outcome in septic shock. *Intensive Care Med.* 2007;33:148–152.
40. Grimaldi D, Louis S, Sirgo G, Rousseau C, Pene F, Chiche JD. Circulating myeloid and plasmacytoid dendritic cells are strongly diminished in septic patients. *Crit Care.* 2008;12:36.
41. Efron PA, Martins A, Minnich D, Tinsley K, Ungaro R, Bahjat FR, et al. Characterization of the systemic loss of dendritic cells in murine lymph nodes during polymicrobial sepsis. *J Immunol.* 2004;173:3035–43.

42. Steinman RM. Dendritic cells: Understanding immunogenicity. *Eur J Immunol.* 2007;37:553–60.
43. Scumpia PO, Mcauliffe PF, O'malley KA, Ungaro R, Uchida T, Matsumoto T, et al. CD11c (+) dendritic cells are required for survival in murine polymicrobial sepsis. *J Immunol.* 2005;175:3282–3286.
44. Pène F, Zuber B, Courtine E, Rousseau C, Ouaaz F, Toubiana T, et al. Dendritic cells modulate lung response to *Pseudomonas aeruginosa* in a murine model of sepsis-induced immune dysfunction. *J Immunol.* 2008;181:8513–20.
45. Toliver-Kinsky TE, Cui W, Murphey ED, Lin C, Sherwood ER. Enhancement of dendritic cell production by fms-like tyrosine kinase-3 ligand increases the resistance of mice to a burn wound infection. *J Immunol.* 2005;174:404–10.
46. Wysocka M, Montaner LJ, Karp CL. Flt3 ligand treatment reverses endotoxin tolerance-related immunoparalysis. *J Immunol.* 2005;174:7398–402.
47. Fujita S, Seino K, Sato K, Sato Y, Eizumi K, Yamashita N, et al. Regulatory dendritic cells act as regulators of acute lethal systemic inflammatory response. *Blood.* 2006;107:3656–64.