

## ■ ARTÍCULO DE REVISIÓN


### **Células y sepsis: un análisis integrado clínico biológico**

### **Cells and Sepsis: An integrated clinical-biological analysis**


Jhan Sebastián Saavedra Torres <sup>1</sup> 


<sup>1</sup> Pontificia Universidad Javeriana de Cali. Cali, Colombia.

#### **Editor responsable:**

Raúl Real Delor. Universidad Nacional de Asunción. Paraguay. 

#### **Revisores:**

Christian Alberto Noldin Cáceres. Universidad Nacional de Asunción. Facultad de Ciencias Médicas. Asunción, Paraguay. 

Giovanni Marcel Pitta Villasboa. Universidad Autónoma San Sebastián. San Lorenzo, Paraguay. 

#### **RESUMEN**

La investigación sobre la dinámica celular en la sepsis ha revelado alteraciones clave que comprometen tanto la respuesta inmune como la fisiología de los órganos. Esta revisión destaca la importancia de considerar la hiperinflamación persistente, impulsada por la citoquinemia, así como la fatiga del sistema inmunológico, que pueden llevar a una inflamación crónica y a una respuesta inmune debilitada. Además, la disfunción cardíaca y adrenal agrava la descompensación del paciente, contribuyendo a la aparición de hipotensión y choque séptico. Esto subraya la necesidad urgente de adoptar un enfoque integral en el tratamiento de las complicaciones asociadas. En este contexto, la revisión se centrará en los mecanismos subyacentes que vinculan la sepsis con la disfunción inmune, analizando cómo la reprogramación celular y la activación de diversas vías inflamatorias impactan los resultados clínicos.


---

**Artículo recibido:** 17 agosto 2024    **Artículo aceptado:** 26 septiembre 2024

#### **Autor correspondiente:**

Jhan Sebastián Saavedra Torres

Correo electrónico: [jhansaavedra2020@gmail.com](mailto:jhansaavedra2020@gmail.com)

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

**Palabras claves:** sepsis, neutrófilos, linfocitos, inflamación, células endoteliales, permeabilidad capilar, citocinas

## ABSTRACT

Research on cellular dynamics in sepsis has revealed key alterations that compromise both immune response and organ physiology. This review highlights the importance of considering persistent hyperinflammation, driven by cytokinemia, as well as immune system fatigue, which can lead to chronic inflammation and a weakened immune response. Additionally, cardiac and adrenal dysfunction exacerbates patient decompensation, contributing to the onset of hypotension and septic shock. This underscores the urgent need for a comprehensive approach to the treatment of associated complications. In this context, the review will focus on the underlying mechanisms linking sepsis to immune dysfunction, analyzing how cellular reprogramming and the activation of various inflammatory pathways impact clinical outcomes.

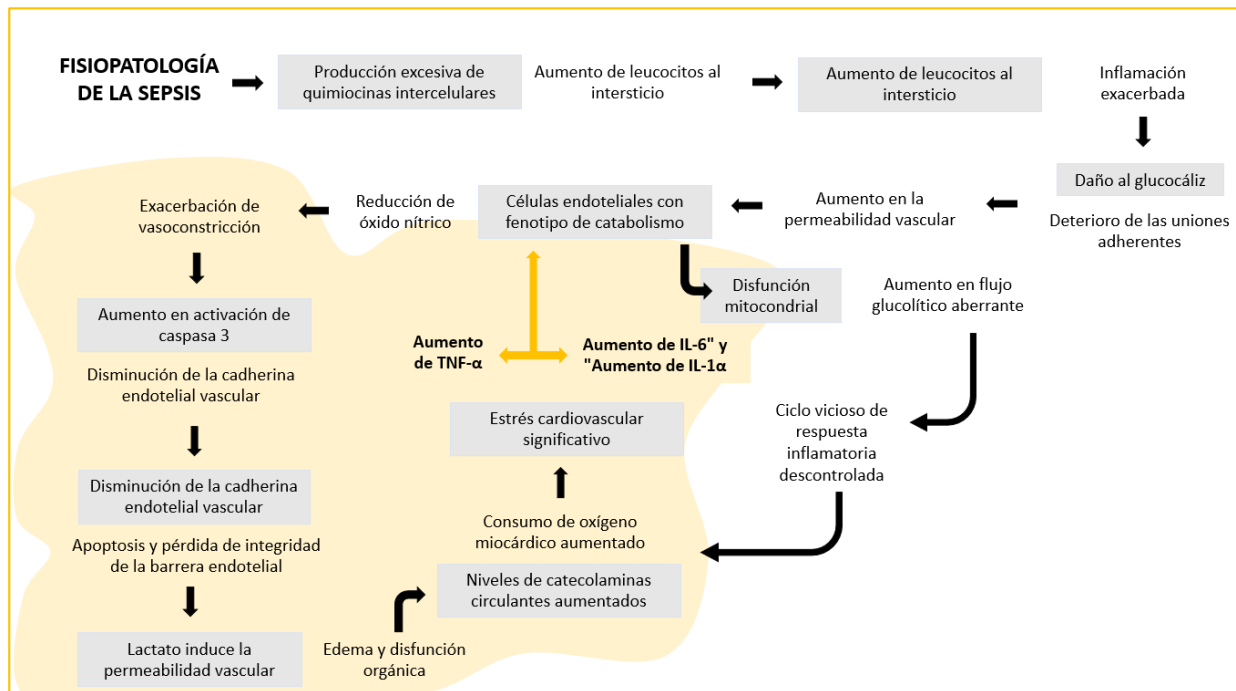
**Keywords:** sepsis, neutrophils, lymphocytes, inflammation, endothelial cells, capillary permeability, cytokines

## INTRODUCCIÓN

La sepsis es una condición médica grave y potencialmente mortal que se origina cuando una infección provoca una respuesta inflamatoria descontrolada en el organismo <sup>(1)</sup>. Esta respuesta no solo está dirigida a erradicar la infección, sino que puede resultar en daños significativos a los tejidos y órganos del cuerpo. Desde el punto de vista inmunológico, la sepsis representa un fenómeno complejo que involucra tanto hiperinflamación como inmunosupresión <sup>(1,2)</sup>.

Durante la fase inicial, la hiperinflamación se manifiesta a través de la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias, lo que puede conducir a un daño endotelial, alteraciones en la coagulación y una respuesta cardiovascular comprometida <sup>(1,3)</sup>. Sin embargo, a medida que avanza la sepsis, el sistema inmunológico puede entrar en un estado de inmunosupresión, caracterizado por una disminución de la actividad de los linfocitos T y B. Este agotamiento funcional dificulta la capacidad del organismo para responder a nuevas infecciones, aumentando el riesgo de complicaciones adicionales y mortalidad <sup>(1,4)</sup>.

Esta revisión se enfocará en los mecanismos subyacentes que relacionan la sepsis con la disfunción inmune, explorando cómo la reprogramación celular y la activación de diferentes vías inflamatorias impactan los resultados clínicos. Se abordarán específicamente las alteraciones en los monocitos, macrófagos y linfocitos, así como el papel del endotelio vascular en la progresión de la sepsis. Al entender estos procesos, se espera aportar información valiosa para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que mejoren la detección y el tratamiento de esta condición crítica <sup>(1,2)</sup> (gráfico 1).



**Gráfico 1.** Fisiopatología en la sepsis, una serie de eventos patológicos complejos contribuye a la disfunción orgánica y a la progresión de la enfermedad. La sepsis desencadena una serie de reacciones en el cuerpo que complican la situación del paciente. Todo comienza con la producción excesiva de quimiocinas, que atraen una gran cantidad de leucocitos al área afectada, causando inflamación exacerbada. A su vez, esto provoca daño al glucocáliz, una capa protectora de las células, que lleva al deterioro de las uniones adherentes entre las células endoteliales, aumentando así la permeabilidad vascular. Las células endoteliales, en un estado catabólico, producen menos óxido nítrico, lo que intensifica la vasoconstricción. También hay un aumento en la activación de caspasa 3, lo que resulta en una disminución de la cadherina endotelial vascular y, en consecuencia, una mayor apoptosis y pérdida de la integridad de la barrera vascular. La acumulación de lactato también contribuye a esta permeabilidad, causando edema y disfunción orgánica. Además, los niveles elevados de catecolaminas provocan un mayor consumo de oxígeno miocárdico, lo que añade estrés al corazón. Todo esto se entrelaza con un aumento en las citoquinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\alpha$ , y lleva a una disfunción mitocondrial y un aumento del flujo glucolítico aberrante, creando un ciclo vicioso de inflamación descontrolada. (Creación propia del autor, inspirada de todas las referencias que constituyen la revisión generada).

## EL MOVIMIENTO CELULAR INFLUYE EN LA SEPSIS

El artículo de 2018 titulado "*Diagnosis of sepsis from a drop of blood by measuring strategic neutrophil motility in a microfluidic assay*" de F. Ellett et al., publicado en Nature Biomedical Engineering, presenta un método revolucionario para la detección de sepsis <sup>(1)</sup>. Esta investigación subraya la relevancia de la motilidad de los neutrófilos en la fisiopatología de la sepsis y propone un enfoque diagnóstico innovador centrado en este parámetro funcional <sup>(1,2)</sup>.

El método se basa en el análisis del movimiento espontáneo de los neutrófilos, componentes fundamentales de la respuesta inmune, mediante un dispositivo microfluídico diseñado para trabajar con pequeñas muestras de sangre <sup>(1)</sup>. Este dispositivo permite

evaluaciones rápidas y precisas al manipular fluidos a escala microscópica, lo que facilita el análisis de la motilidad neutrofílica en tiempo real <sup>(1,2)</sup>. Los resultados han mostrado que este enfoque es altamente efectivo para la detección de sepsis, logrando identificar cambios en la motilidad neutrofílica con gran precisión <sup>(2,3)</sup>.

El sistema está equipado con tecnologías ópticas avanzadas, incluyendo microscopios de alta resolución y cámaras, que permiten la captura de imágenes en tiempo real. Estas imágenes revelan diferencias significativas en el comportamiento de los neutrófilos en condiciones normales en comparación con aquellas durante la sepsis <sup>(2,3)</sup>. En estados sépticos, los neutrófilos exhiben patrones de movimiento más erráticos e inconsistentes, en contraste con los patrones organizados y dirigidos observados en condiciones saludables <sup>(3,4)</sup>.

Adicionalmente, se han observado cambios morfológicos en los neutrófilos durante la sepsis, tales como una mayor deformabilidad y fragmentación. Estos cambios son indicativos de una disfunción en la motilidad y en la respuesta celular, lo que puede impactar tanto la gravedad de la infección como la eficacia de la respuesta inmune <sup>(1,5)</sup>. En este contexto, la motilidad neutrofílica se establece como un biomarcador prometedor para la detección y tratamiento de la sepsis, resaltando su importancia en la evaluación clínica de esta condición crítica <sup>(1-4)</sup>.

El análisis de la motilidad neutrofílica a través de métodos microfluídicos, como el propuesto, tiene importantes implicaciones clínicas en la detección y manejo de la sepsis. En primer lugar, permite una detección más temprana de esta condición crítica, lo cual es esencial para iniciar tratamientos oportunos y mejorar los resultados clínicos. Al actuar como un biomarcador funcional, la motilidad de los neutrófilos ofrece una perspectiva directa sobre la respuesta inmune del paciente, ayudando a diferenciar entre sepsis y otras condiciones inflamatorias. Además, este análisis facilita la monitorización de la respuesta al tratamiento, permitiendo ajustes en la estrategia terapéutica si se observan alteraciones en la motilidad. También puede impulsar la investigación de nuevas terapias dirigidas a mejorar la función neutrofílica. En conjunto, la implementación de este análisis en la práctica clínica tiene el potencial de revolucionar el diagnóstico y manejo de la sepsis, promoviendo intervenciones más rápidas y efectivas que mejoren la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes <sup>(1,2)</sup>.

## **REPROGRAMACIÓN TRANSCRIPCIONAL EN MONOCITOS Y MACRÓFAGOS**

Los monocitos son los precursores de los macrófagos, y es fundamental destacar que en la sangre periférica solo circulan monocitos, mientras que los macrófagos residen en los tejidos. Aunque los monocitos tienen una actividad fagocítica limitada, desempeñan funciones secretoras significativas, lo que subraya la importancia de no considerar a estos dos tipos celulares como equivalentes. Ambos cumplen roles diferentes en la respuesta inmune, lo que resalta la complejidad de su función en condiciones patológicas, como la sepsis <sup>(5, 7, 8)</sup>.

La reprogramación transcripcional de los monocitos y macrófagos desempeña un papel crucial en la patogénesis de la sepsis y tiene un impacto significativo en los resultados clínicos. Durante la sepsis, estas células experimentan cambios profundos en la expresión de genes relacionados con la inflamación, la respuesta inmune y el metabolismo <sup>(6, 8)</sup>. Específicamente,

esta reprogramación provoca alteraciones en la activación o supresión de genes, lo que modifica cómo estas células enfrentan a los patógenos y gestionan la inflamación <sup>(1-9)</sup>. Esta alteración puede desencadenar una respuesta inflamatoria descontrolada, resultando en una inflamación sistémica excesiva en lugar de una respuesta efectiva para erradicar los patógenos. Así, en lugar de controlar la infección, los monocitos y macrófagos pueden contribuir a una inflamación crónica que daña tejidos y órganos <sup>(7, 8)</sup>.

## **PATRONES ESPECÍFICOS DE REPROGRAMACIÓN TRANSCRIPCIONAL**

Los receptores de patrones moleculares (PRRs), como los receptores tipo Toll (TLRs), son fundamentales en la inmunidad innata, ya que detectan moléculas asociadas a patógenos (PAMPs) y a tejido dañado (DAMPs). Esta detección activa la respuesta inmune, que es crítica en el contexto de la sepsis. La gravedad de la enfermedad frecuentemente se relaciona con patrones específicos de reprogramación transcripcional, que se manifiestan en un aumento en la expresión de genes proinflamatorios y una disminución en aquellos que regulan la resolución de la inflamación <sup>(7-10)</sup>.

Durante la sepsis, también se observa una mayor dependencia de la glucólisis aeróbica en lugar de la oxidación de ácidos grasos, lo que contribuye a una inflamación crónica y a la disfunción celular. Las células inmunitarias, incluidos los monocitos y linfocitos, muestran signos de agotamiento, lo que se traduce en una capacidad reducida para responder a los patógenos <sup>(7, 11)</sup>. Este agotamiento se refleja en una disminución de la expresión de genes relacionados con la activación inmune, junto con una regulación positiva de citocinas proinflamatorias y una regulación negativa de genes antiinflamatorios, como IL-10 y TGF- $\beta$ .

Estas alteraciones impactan negativamente en la capacidad de las células para resolver la inflamación de manera efectiva, contribuyendo a la persistencia de la inflamación y al daño tisular prolongado. Comprender estos mecanismos es crucial para el desarrollo de nuevas terapias que mejoren las respuestas inmunitarias y los resultados clínicos en pacientes con sepsis <sup>(6-11)</sup>.

## **PAPEL DE LOS LINFOCITOS CIRCULANTES EN LA SEPSIS:**

En pacientes con sepsis, se observa una alteración significativa en la cantidad y función de los linfocitos T y B, lo que afecta negativamente la respuesta inmune adaptativa. Los linfocitos T, esenciales para esta respuesta, a menudo presentan agotamiento funcional, evidenciado por una menor proliferación y una producción reducida de citoquinas <sup>(12)</sup>. Por su parte, los linfocitos B muestran disfunciones que comprometen su capacidad para generar anticuerpos y responder a infecciones <sup>(13,14)</sup>.

La tipificación de linfocitos T CD4+ y CD8+ en estos pacientes revela signos de disfunción. Los linfocitos T CD4+ (ayudadores) frecuentemente experimentan una disminución en número y en su capacidad para coordinar la respuesta inmune. Asimismo, los linfocitos T CD8+ (citotóxicos) presentan una reducción en su actividad citotóxica, lo que limita su eficacia en la eliminación de células infectadas <sup>(12, 13)</sup>.

La interleucina-2 (IL-2) es un factor crucial para el crecimiento y la activación de los linfocitos T. Durante la sepsis, se observa una disminución en los niveles de IL-2, lo que interfiere en la capacidad de los linfocitos T para activarse y dividirse. Esta reducción en la activación de los linfocitos T contribuye al desarrollo de un estado de inmunoparálisis, donde la respuesta inmune es significativamente comprometida. Como resultado, los pacientes con sepsis se vuelven más vulnerables a infecciones secundarias, ya que su capacidad para eliminar patógenos adicionales se ve gravemente afectada <sup>(14, 15)</sup>.

El proceso de inmunoparálisis se manifiesta cuando los linfocitos T, tras una activación inicial, rápidamente entran en un estado de agotamiento. Este agotamiento es indicativo de un mal funcionamiento inmune y se evidencia a través de la expresión de marcadores inhibidores como PD-1 y Tim-3. Estos marcadores limitan la capacidad de los linfocitos T para proliferar y generar respuestas inmunitarias efectivas, resultando en una producción disminuida de citoquinas clave como el interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ) y la IL-2, que son esenciales para coordinar una respuesta inmune adecuada ante la presencia de patógenos <sup>(12-15)</sup>.

Además, es fundamental considerar el papel de las células endoteliales en este contexto. Estas células, que forman el revestimiento de los vasos sanguíneos, también participan activamente en la respuesta inmune mediante la producción de diversas citoquinas que regulan la inflamación y la función inmunológica. Las uniones intercelulares de las células endoteliales son críticas para la integridad vascular y la respuesta inmune. En este sentido, moléculas como MyD88 y TRAF6, presentes tanto en células inmunes como endoteliales, son componentes clave de la inmunidad innata. Estas moléculas facilitan la detección de patógenos y la activación de vías de señalización que promueven la respuesta inmune, jugando un papel esencial en la defensa del organismo durante situaciones de sepsis <sup>(14,15)</sup>.

## **PAPEL DE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES EN SEPSIS**

La sepsis implica una respuesta inmune desregulada que involucra múltiples vías de señalización, siendo fundamental la vía mediada por MyD88 y TRAF6, dos proteínas adaptadoras cruciales en la activación de los receptores tipo Toll (TLRs). MyD88 actúa como un intermediario que transfiere señales desde los TLRs, lo que a su vez activa factores de transcripción como NF- $\kappa$ B, responsables de la producción de interleucinas inflamatorias y otras citoquinas proinflamatorias. En adición, TRAF6 juega un papel esencial en esta vía, amplificando la señal inflamatoria; sin embargo, también puede activar de manera independiente la transcripción de interferones tipo I (IFN $\alpha$  y IFN $\beta$ ) a través de IRF7, lo que contribuye a una respuesta antiviral. Por otro lado, las células endoteliales, que forman el revestimiento de los vasos sanguíneos, presentan un papel crítico en la respuesta inmune, no solo por su función en las uniones intercelulares, sino también por la producción de citoquinas y moléculas de adhesión en respuesta a la activación de TLRs. Esta cascada de señalización desencadenada por los TLRs en las células endoteliales no solo estimula la inflamación, sino que un desequilibrio en la señalización mediada por TRAF6 puede llevar a una producción descontrolada de citoquinas, exacerbando la disfunción endotelial y contribuyendo a las complicaciones asociadas con la sepsis <sup>(16, 17, 18)</sup>.

## **IMPACTO DE LA INFLAMACIÓN Y ACTIVACIÓN ENDOTELIAL EN LA COAGULACIÓN DURANTE LA SEPSIS**

La inflamación y la activación de las células endoteliales aumentan la permeabilidad de la barrera vascular, lo que provoca la fuga de líquidos, proteínas y células sanguíneas hacia los tejidos intersticiales. Este fenómeno contribuye al desarrollo de edema y a la caída de la presión arterial, agravando el choque séptico. Además, la activación endotelial desencadena la expresión de factores procoagulantes, como el factor de von Willebrand y la trombina, lo que promueve la coagulación intravascular diseminada (CID) <sup>(18,19)</sup>. Esta situación puede resultar en la formación de microtrombos y en la obstrucción del flujo sanguíneo, generando daño adicional en los órganos afectados <sup>(20,21)</sup>.

La alteración en la regulación del sistema de coagulación es otra consecuencia crítica de la activación endotelial. Durante la sepsis, se observa un aumento en la expresión de factores procoagulantes y una disminución en la producción de anticoagulantes naturales, como la proteína C activada (APC) y la antitrombina. La reducción de APC, que es fundamental para la descomposición de factores de coagulación proinflamatorios, contribuye a la desregulación del sistema de coagulación, aumentando el riesgo de trombosis <sup>(20,21)</sup>.

Además, la disfunción endotelial expone el colágeno y otros factores trombogénicos en la pared vascular, lo que eleva aún más el riesgo de coagulación. La fibrinólisis, el proceso responsable de disolver coágulos, también se ve comprometida en este contexto. Se registra una disminución en la producción de plasminógeno y activadores del plasminógeno, mientras que los inhibidores de la fibrinólisis, como el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), aumentan <sup>(19,22)</sup>. Este desequilibrio disminuye la capacidad del organismo para disolver los coágulos, lo que intensifica la formación de trombos y contribuye a un daño orgánico progresivo <sup>(19-22)</sup>.

## **HIPERCITOQUINEMIA CELULAR**

La hipercitoquinemia celular se define como el aumento anormal y persistente de citocinas en la circulación, que son proteínas esenciales en la respuesta inmunitaria del organismo. Estas citocinas actúan como moléculas de señalización, facilitando la comunicación entre las células inmunitarias y regulando tanto la intensidad como la duración de la respuesta inflamatoria <sup>(23,24)</sup>. En condiciones normales, las citocinas permiten una respuesta adecuada frente a infecciones y contribuyen a la reparación de tejidos dañados.

Sin embargo, en el contexto de la sepsis, se produce un desequilibrio significativo entre las citocinas proinflamatorias, como el TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, y las citocinas antiinflamatorias, como la IL-10. Este desbalance es crítico, ya que las citocinas proinflamatorias tienden a mantenerse elevadas, promoviendo una inflamación descontrolada, mientras que las citocinas antiinflamatorias, aunque también aumentan, no logran contener adecuadamente la respuesta inflamatoria excesiva <sup>(25,26)</sup>. Esta situación puede llevar a una desregulación de la respuesta inmunitaria, provocando un estado de inflamación crónica, lo que se traduce en la hipercitoquinemia celular. En esta condición, el exceso de citocinas proinflamatorias no solo exacerba la inflamación, sino que también causa

daño adicional a los tejidos, contribuyendo a la disfunción orgánica y a un peor pronóstico para el paciente <sup>(23,24)</sup>.

Además, aunque el término "tormenta de citoquinas" se utiliza a menudo para describir la severidad y la rapidez de la respuesta inflamatoria en la sepsis, este puede no capturar completamente la complejidad de la hipercitoquinemia celular. Mientras que una "tormenta" sugiere un evento agudo y pasajero, la hipercitoquinemia celular es un proceso más insidioso y persistente, con efectos prolongados que pueden afectar la salud general del paciente y su sistema inmunológico <sup>(25,26)</sup>. Este fenómeno implica un aumento masivo y desregulado de citocinas, con impactos profundos en la fisiología del paciente <sup>(23,24)</sup>.

La adopción de un término más técnico como "hipercitoquinemia celular" permite una descripción más precisa del fenómeno observado en la sepsis. Esto no solo ayuda a clarificar la naturaleza del proceso biológico en juego, sino que también facilita una mejor comprensión de los mecanismos subyacentes y sus implicaciones clínicas <sup>(27,28)</sup>.

La monitorización de los niveles de citocinas en pacientes con sepsis puede ser crucial para guiar el tratamiento. Evaluar estas concentraciones permite implementar estrategias terapéuticas, como el uso de agentes antiinflamatorios, que pueden ayudar a mitigar la hipercitoquinemia y sus efectos adversos. Además, esta monitorización puede orientar el ajuste de otras terapias de soporte necesarias para mejorar el estado clínico del paciente <sup>(27,30)</sup>.

Lo que debe quedar claro es que la hipercitoquinemia celular es un fenómeno complejo y multifacético que ilustra la disfunción del sistema inmunológico durante la sepsis. Comprender sus mecanismos es esencial para el desarrollo de intervenciones terapéuticas efectivas y para mejorar los resultados en pacientes afectados <sup>(23,24)</sup>.

## **INTERACCIÓN ENTRE DIVERSAS CÉLULAS INMUNITARIAS**

La sepsis es una condición crítica que implica una compleja interacción entre diversas células inmunitarias, cada una desempeñando un papel crucial en la respuesta inflamatoria y la disfunción orgánica. Los macrófagos son fundamentales en la activación de esta respuesta, produciendo citocinas proinflamatorias que amplifican la señalización inmunitaria <sup>(3,5)</sup>. Los neutrófilos, como primera línea de defensa, migran al sitio de infección y liberan citocinas que regulan la inflamación. Por otro lado, las células T contribuyen a la respuesta adaptativa, pero su función puede verse alterada en el contexto de la sepsis, llevando a un estado de inmunosupresión <sup>(3,4)</sup>. Las células B se encargan de la producción de anticuerpos, aunque su eficacia también se ve comprometida. Durante este proceso, se produce un aumento de citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, que generan un desequilibrio en la respuesta inmune y pueden resultar en daño a la disfunción endotelial, donde la glicocálix se daña y se altera la permeabilidad vascular <sup>(3-6)</sup>. Este daño también está asociado con el aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la apoptosis mediada por caspasas, exacerbando la inflamación crónica y la disfunción orgánica. La respuesta sistémica incluye neuroinflamación, que puede afectar la función cognitiva y desencadenar disfunciones en múltiples órganos. Estos mecanismos destacan la necesidad de un enfoque integral en la comprensión y el manejo clínico de la sepsis, considerando la evolución temporal de la

respuesta celular desde fases iniciales de hiperinflamación hasta estados de inmunosupresión (3,6).

## **MECANISMOS DE INMUNIDAD Y DISFUNCIÓN EN LA SEPSIS: IMPLICACIONES PARA EL TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO.**

En las fases avanzadas de la sepsis, se puede observar un fenómeno crítico conocido como fatiga inmune o inmunoparálisis. En esta etapa, aunque los niveles de citoquinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 permanecen elevados, la capacidad de las células inmunitarias para responder a patógenos se reduce notablemente. Esta resistencia de las células inmunitarias a las señales proinflamatorias contribuye a un daño tisular progresivo y a la disfunción orgánica, complicando aún más la condición del paciente. La monitorización de los niveles y perfiles de citoquinas en sepsis se vuelve fundamental, ya que pueden actuar como marcadores de severidad y pronóstico. Niveles elevados de citoquinas proinflamatorias, combinados con una capacidad insuficiente para activar las respuestas antiinflamatorias, están correlacionados con resultados clínicos adversos, incluyendo un mayor riesgo de shock séptico y tasas de mortalidad incrementadas (28,29).

Durante la sepsis, los neutrófilos, aunque pueden estar en números elevados, presentan una capacidad reducida para fagocitar y eliminar patógenos de manera eficaz. Esto se debe a alteraciones funcionales que afectan su habilidad para inducir la apoptosis, lo que resulta en una inflamación prolongada. Este fenómeno es indicativo de un sistema inmunológico comprometido que, en lugar de controlar la infección, puede exacerbarla. A su vez, los linfocitos T también muestran signos de disfunción, lo que se traduce en una reducción en sus capacidades proliferativas y en la producción de citoquinas. Esta pérdida de funcionalidad impide su diferenciación en subtipos específicos, como Th1, Th2 y Th17, comprometiendo así la respuesta inmunitaria adaptativa y llevando a una coordinación deficiente frente a los patógenos. Por otro lado, los linfocitos B pueden experimentar dificultades en su maduración y diferenciación, afectando la producción de anticuerpos específicos. La incapacidad de los linfocitos B para cooperar adecuadamente con los linfocitos T también contribuye a una respuesta inmunitaria menos efectiva, lo que favorece la persistencia de la infección (30,31,32,33,34,35).

La VE-Cadherina es una proteína clave en las uniones estrechas de las células endoteliales, esencial para mantener la integridad de la barrera vascular. Durante la sepsis, la acumulación de lactato puede alterar la función de VE-Cadherina, incrementando la permeabilidad vascular y permitiendo la infiltración de líquidos y proteínas hacia los tejidos circundantes. Esta disrupción se traduce en edema y contribuye a la disfunción orgánica observada en los pacientes sépticos (36,37). Además, la piroptosis es una forma de muerte celular que se diferencia de la apoptosis por su naturaleza inflamatoria. Este proceso, mediado por proteínas como la gasdermina D, implica la formación de poros en la membrana celular que facilitan la liberación del contenido celular y de citoquinas inflamatorias. La activación de la gasdermina D, a través de caspasas específicas, amplifica la respuesta inflamatoria en sepsis, contribuyendo al daño tisular y a la inflamación generalizada. Su papel en la piroptosis la convierte en un potencial blanco terapéutico para estrategias antiinflamatorias en el manejo de la sepsis, dado que su inhibición podría mitigar la inflamación descontrolada y mejorar los resultados clínicos en estos pacientes (37,38,39).

La comprensión de los mecanismos de fatiga inmune y disfunción inmunitaria en la sepsis es fundamental para desarrollar enfoques terapéuticos más efectivos. Desde la regulación de citoquinas hasta la función de las células inmunitarias y la integridad de la barrera vascular, cada uno de estos aspectos contribuye a la complejidad de la respuesta inmune en sepsis y ofrece oportunidades para intervenciones que podrían salvar vidas.

### **ROL DE LA INTERLEUCINA-3 (IL-3) EN LA SEPSIS**

La interleucina-3 (IL-3) tiene características que la diferencian de otras citoquinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- $\alpha$ , a pesar de que todas ellas desempeñan papeles importantes en la respuesta inmune durante la sepsis <sup>(39,40)</sup>. Primero, la IL-3 no solo promueve la inflamación, sino que también actúa como un factor de crecimiento que estimula la producción y diferenciación de diversas células inmunitarias, incluyendo células madre hematopoyéticas. Esto la convierte en un regulador clave en la proliferación de células inmunitarias, lo que puede ser fundamental en situaciones críticas donde se requiere una rápida respuesta inmune <sup>(40)</sup>.

En contraste, aunque IL-6 y TNF- $\alpha$  también participan en la activación de la inflamación, su función principal está más centrada en la amplificación de la respuesta inflamatoria y en la mediación de procesos como la fiebre y la respuesta aguda. TNF- $\alpha$ , por ejemplo, es más conocido por su papel en la inducción de apoptosis en ciertas células, lo que no es un foco principal de la IL-3 <sup>(40)</sup>. Además, la IL-3 puede tener efectos específicos en la modulación de la respuesta inmune, influenciando no solo la activación de monocitos y macrófagos, sino también la comunicación entre diferentes tipos de células del sistema inmunológico. Esto puede resultar en una respuesta más coordinada, pero también más intensa, en el contexto de infecciones severas como la sepsis <sup>(40,41)</sup>. Por último, el potencial terapéutico de la IL-3 en sepsis es interesante, ya que su bloqueo podría disminuir no solo la inflamación, sino también ayudar a preservar la función de células inmunitarias esenciales, lo que podría ofrecer una ventaja sobre las intervenciones que solo buscan reducir la inflamación. En resumen, la IL-3 se destaca por su papel dual como mediador de la inflamación y regulador de la hematopoyesis, lo que la diferencia de IL-6 y TNF- $\alpha$  en el contexto de la sepsis <sup>(40,41)</sup>.

### **HIPOTENSIÓN EN SEPSIS ES UNA MANIFESTACIÓN CRÍTICA**

La hipotensión en sepsis es una manifestación crítica y compleja que se desarrolla debido a múltiples mecanismos fisiopatológicos. Clínicamente, la hipotensión se asocia con una disminución en la perfusión tisular, lo que puede progresar a shock séptico si no se trata adecuadamente <sup>(40)</sup>. En el contexto de una infección, los patógenos como bacterias, virus y hongos liberan toxinas que desencadenan la activación del sistema inmunológico. Esta activación provoca la liberación de mediadores inflamatorios, como citoquinas, que dañan la capa endotelial de los vasos sanguíneos. Este daño endotelial resulta en una pérdida de integridad de la barrera vascular, aumentando la permeabilidad y permitiendo la fuga de fluidos y proteínas plasmáticas hacia el espacio intersticial. Como resultado, se produce edema y una disminución del volumen intravascular, lo que agrava la hipotensión <sup>(42,43)</sup>.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la activación endotelial también induce la producción de óxido nítrico (NO), un potente vasodilatador. En condiciones normales, el NO ayuda a regular el tono vascular, pero en la sepsis, su producción se ve exacerbada. Esta vasodilatación generalizada reduce la resistencia vascular periférica, lo que lleva a una caída en la presión arterial. Este fenómeno, conocido como disminución de la resistencia vascular, es común en pacientes con sepsis y contribuye a la inestabilidad hemodinámica <sup>(44,42)</sup>. En conjunto, estos mecanismos clínicos y fisiopatológicos destacan la complejidad de la hipotensión en sepsis y la necesidad de una intervención rápida y efectiva para prevenir el avance hacia el shock séptico <sup>(42,43)</sup>.

La sepsis interfiere con la regulación normal de hormonas vasoactivas como la angiotensina II y la adrenalina, que al final el paciente tiene disfunción de la regulación hormonal <sup>(42,43)</sup>. Con todo lo anterior la hipotensión en sepsis resulta de una compleja interacción entre:

- 1-La respuesta inflamatoria <sup>(42,43)</sup>
- 2-La disfunción endotelial <sup>(44,42)</sup>
- 3-La alteración del tono vascular <sup>(44,42)</sup>
- 4-La hipoperfusión tisular <sup>(41,42)</sup>

### **DISFUNCIÓN CARDÍACA INDUCIDA POR SEPSIS:**

La disfunción cardíaca inducida por sepsis es una complicación crítica y frecuente en pacientes con esta condición, y su comprensión es fundamental para mejorar el manejo y los resultados clínicos <sup>(45,46)</sup>. Este fenómeno ocurre cuando la sepsis altera la función del corazón, afectando su capacidad para bombear sangre de manera eficiente. Clínicamente, los pacientes pueden presentar hipotensión, taquicardia y signos de mala perfusión, como alteraciones en el estado de conciencia y disminución de la diuresis.

Desde un punto de vista fisiopatológico, durante la sepsis, hay un cambio en el metabolismo energético del miocardio, que pasa de un metabolismo oxidativo eficiente a uno predominantemente glucolítico. Este cambio reduce la producción de ATP, la molécula que proporciona energía, comprometiendo la contracción cardíaca <sup>(46)</sup>. Además, las citoquinas proinflamatorias, liberadas en respuesta a la infección, generan un aumento del estrés oxidativo y promueven la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Estas ROS pueden dañar las células miocárdicas, afectando su función contráctil y aumentando la apoptosis celular <sup>(45,46)</sup>.

Asimismo, la disfunción endotelial asociada con la sepsis puede causar una vasodilatación excesiva y alteraciones en la regulación del flujo sanguíneo, contribuyendo a la reducción de la presión arterial y a la mala perfusión orgánica. En conjunto, estos factores fisiopatológicos y clínicos llevan a una disminución de la función cardíaca, afectando no solo al corazón, sino también a la perfusión y función de otros órganos vitales. Por lo tanto, abordar la disfunción cardíaca en el contexto de la sepsis es crucial para mejorar los resultados en estos pacientes <sup>(45,46)</sup>.

## **DISFUNCIÓN ENDOTELIAL INDUCIDA POR SEPSIS**

En la sepsis, el óxido nítrico, que normalmente actúa como un vasodilatador y protege la función endotelial, se ve afectado por la disfunción de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS). Esta disfunción reduce la producción de óxido nítrico, lo que compromete su papel protector. Como resultado, la barrera endotelial se vuelve más permeable, lo que permite que líquidos y proteínas se filtren al espacio intersticial, causando edema e hipoproteïnemia <sup>(47,48)</sup>. Además, el daño directo a las células endoteliales provocado por citoquinas proinflamatorias y otros mediadores inflamatorios agrava aún más esta situación. Esta combinación de factores no solo deteriora la función vascular, sino que también contribuye a una respuesta inflamatoria descontrolada y al deterioro general de la salud del paciente <sup>(47,48)</sup>.

El choque séptico puede comenzar antes de que se manifieste la hipotensión, lo que subraya la gravedad de esta condición. La hipotensión persistente durante el tratamiento de la sepsis puede llevar a un estado crítico que requiere intervención urgente para asegurar una adecuada perfusión y oxigenación de los órganos vitales <sup>(46,47)</sup>. Esta situación se agrava cuando hay fuga de líquidos y proteínas en los tejidos periféricos, resultando en un edema generalizado que afecta la función de órganos y tejidos <sup>(48)</sup>. La disfunción vascular que acompaña a la sepsis puede exacerbar la hipotensión y el edema, lo que a su vez disminuye el suministro de oxígeno y nutrientes a órganos esenciales como el hígado, los riñones y los pulmones. Esta reducción en la perfusión puede llevar a una insuficiencia multiorgánica, complicando aún más el pronóstico del paciente <sup>(47)</sup>.

## **DISFUNCIÓN GLÁNDULAS SUPRARRENALES INDUCIDA POR SEPSIS**

En pacientes con sepsis, las glándulas suprarrenales pueden sufrir daño directo o disfunción como resultado de una exposición prolongada a citoquinas y mediadores inflamatorios. Esto puede dar lugar a una insuficiencia adrenal secundaria, en la cual las glándulas suprarrenales no son capaces de producir cantidades adecuadas de hormonas, especialmente cortisol. Este glucocorticoide es crucial para la respuesta al estrés y para el mantenimiento de la homeostasis en el organismo. Además, en el contexto de la sepsis, puede desarrollarse resistencia al cortisol a nivel celular <sup>(49,50)</sup>.

Las citoquinas inflamatorias pueden interferir con los receptores de cortisol en las células, disminuyendo su capacidad para responder de manera efectiva a este glucocorticoide. Esta resistencia agrava aún más los efectos de la insuficiencia adrenal, ya que las células no pueden utilizar el cortisol disponible para controlar la inflamación ni para gestionar el estrés <sup>(49,51)</sup>.

Asimismo, puede haber disfunción en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (eje HPA), lo que lleva a una producción inadecuada de cortisol. En condiciones normales, la glándula hipófisis secreta la hormona adrenocorticotropa (ACTH), que estimula la producción de cortisol en la glándula suprarrenal <sup>(50,51)</sup>.

La insuficiencia adrenal en el contexto de la sepsis puede tener graves consecuencias para los pacientes, incluyendo hipotensión arterial persistente y disfunción multiorgánica <sup>(49)</sup>. Por ello, es fundamental iniciar el tratamiento de manera precoz. Desde el inicio de la sepsis,

independientemente de su etiología, todos los pacientes con insuficiencia adrenal deben recibir corticoides para reemplazar el cortisol y ayudar a controlar tanto la inflamación como el estrés <sup>(50,51)</sup>.

## CONCLUSIÓN

La sepsis representa un desafío crítico en la medicina, caracterizada por una compleja interacción entre la respuesta inmune y la disfunción orgánica. A medida que la sepsis avanza, se producen alteraciones en la función celular y la activación de vías inflamatorias que, aunque inicialmente son defensivas, pueden llevar a un estado de inmunosupresión y daño tisular significativo. Esta revisión destaca la importancia de comprender estos mecanismos para mejorar el manejo clínico de la sepsis. La identificación de puntos críticos en la respuesta inmune no solo facilitará el desarrollo de terapias más efectivas, sino que también permitirá personalizar el tratamiento, optimizando así los resultados en pacientes sépticos. En definitiva, un enfoque integral que contemple tanto la inflamación como la restauración de la funcionalidad inmune es esencial para abordar la sepsis de manera efectiva y salvar vidas.

### Agradecimientos

Cordialmente agradecidos con la colaboración brindada por la Universidad Javeriana de Cali" e igualmente por su gran motivación a permitir reconocer acerca y realizar un documento de alta calidad en el idioma español en la investigación médica.

### Conflicto de intereses

El autor no tiene ninguna relación financiera o personal con otras personas u organizaciones que puedan influir de manera inapropiada (sesgo) en su trabajo para divulgar.

### Contribución de autores

Como autor, desarrollé el diseño, la ejecución, el análisis, y la interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.

### Financiamiento

Autofinanciado

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ellett F, Jorgensen J, Marand AL, Liu YM, Martinez MM, Sein V, et al. Diagnosis of sepsis from a drop of blood by measurement of spontaneous neutrophil motility in a microfluidic assay. *Nat. Biomed. Eng* [Internet]. 2018 [cited 2023 Oct 20]; 2(4):207-14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30283724/>. doi: 10.1038/s41551-018-0208-z
2. de Oliveira S, Rosowski E, Huttenlocher A. Neutrophil migration in infection and wound repair: going forward in reverse. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2016 [cited 2023 Oct 20]; 16(6): 378-91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27231052/>. doi: 10.1038/nri.2016.49
3. Borges A, Bento L. Organ crosstalk and dysfunction in sepsis. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 20]; 14(1):147. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39298039/#:~:text=In%20sepsis%2C%20the%20conce>

- pt%20of,that%20can%20induce%20further%20damage. doi: 10.1186/s13613-024-01377-0
4. Rosales C. Neutrophil: A cell with many roles in inflammation or several cell types?. *Front Physiol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Nov 20]; 9:113. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29515456/>. doi: 10.3389/fphys.2018.00113
  5. Manley HR, Keightley MC, Lieschke GJ. The neutrophil nucleus: An important influence on neutrophil migration and function. *Front Immunol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Nov 20]; 9:2867. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30564248/>. doi: 10.3389/fimmu.2018.02867
  6. Mass E, Nimmerjahn F, Kierdorf K, Schlitzer A. Tissue-specific macrophages: how they develop and choreograph tissue biology. *Nat Rev Immunol* [Internet] 2023 [cited 2023 Dec 18]; 23(9): 563–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36922638/>. doi: 10.1038/s41577-023-00848-y
  7. Nobs SP, Kopf M. Tissue-resident macrophages: guardians of organ homeostasis. *Trends Immunol*. 2021; 42(6):495-507. doi: 10.1016/j.it.2021.04.007
  8. Cortés M, Brischetto A, Martínez-Campanario MC, Ninfali Ch, Domínguez V, Fernández S, et al. Inflammatory macrophages reprogram to immunosuppression by reducing mitochondrial translation. *Nat Commun* [Internet]. 2023 [cited 2024 Enero 10]; 14(1):7471. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37978290/>. doi: 10.1038/s41467-023-42277-4
  9. Aschenbrenner AC, Schultze JL. New "programmers" in tissue macrophage activation. *Pflugers Arch*. 2017;469(3-4):375-83. doi: 10.1007/s00424-017-1943-9
  10. Chen S, Yang J, Wei Y, Wei X. Epigenetic regulation of macrophages: from homeostasis maintenance to host defense. *Cell Mol Immunol* [Internet]. 2020 [cited 2023 Dec 18]; 17: 36–49. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41423-019-0315-0>. doi: <https://doi.org/10.1038/s41423-019-0315-0>
  11. Sica A, Invernizzi P, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization in liver homeostasis and pathology. *Hepatology*. 2014;59(5):2034-42. doi: 10.1002/hep.26754
  12. de Pablo R, Monserrat J, Prieto A, Alvarez-Mon M. Role of circulating lymphocytes in patients with sepsis. *Biomed Res Int* [Internet]. 2014 [cited 2023 Dec 18]; 2014:671087. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25302303/>. doi: 10.1155/2014/671087
  13. Danahy DB, Strother RK, Badovinac VP, Griffith TS. Clinical and experimental sepsis impairs CD8 T-Cell-mediated immunity. *Crit Rev Immunol* [Internet]. 2016 [cited 2023 Dec 18];36(1):57-74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27480902/>. doi: 10.1615/CritRevImmunol.2016017098
  14. Jensen IJ, Sjaastad FV, Griffith TS, Badovinac VP. Sepsis-Induced T cell immunoparalysis: The ins and outs of impaired T cell immunity. *J Immunol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Dec 18];200(5):1543-53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29463691/>. doi: 10.4049/jimmunol.1701618
  15. Liu D, Huang SY, Sun JH, Zhang HC, Cai QL, Gao Ch, et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options. *Mil Med Res* [Internet]. 2022 [cited 2023 Dec 18];9(1):56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36209190/>. doi: 10.1186/s40779-022-00422-y
  16. Lv Y, Kim K, Sheng Y, Cho J, Qian Z, Zhao YY, et al. YAP Controls endothelial activation and vascular inflammation through TRAF6. *Circ Res* [Internet]. 2018 [cited 2023 Dec 18];123(1):43-56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29794022/>. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313143
  17. Claesson-Welsh L, Dejana E, McDonald DM. Permeability of the endothelial barrier: Identifying and reconciling controversies. *Trends Mol Med* [Internet]. 2021 [cited 2023 Dec 18];27(4):314-31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309601/>. doi: 10.1016/j.molmed.2020.11.006
  18. Ajoalabady A, Pratico D, Ren J. Endothelial dysfunction: mechanisms and contribution to diseases. *Acta Pharmacol Sin*. 2024; 45:2023-31. doi: <https://doi.org/10.1038/s41401-024-01295-8>

19. Tsantes AG, Parastatidou S, Tsantes EA, Bonova E, Tsante KA, Mantzios PG, et al. Sepsis-Induced coagulopathy: An update on pathophysiology, biomarkers, and current guidelines. *Life (Basel)* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 14];13(2):350. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36836706/>. doi: 10.3390/life13020350
20. Nakamori Y, Park EJ, Shimaoka M. Immune deregulation in sepsis and septic shock: Reversing immune paralysis by targeting PD-1/PD-L1 pathway. *Front Immunol* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jan 14]; 11:624279. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33679715/>. doi: 10.3389/fimmu.2020.624279
21. Cao M, Wang G, Xie J. Immune dysregulation in sepsis: experiences, lessons and perspectives. *Cell Death Discov* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 14]; 9(1): 465. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38114466/>. doi: 10.1038/s41420-023-01766-7
22. Neuenfeldt FS, Weigand MA, Fischer D. Coagulopathies in intensive care medicine: Balancing act between thrombosis and bleeding. *J Clin Med* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jan 14];10(22):5369. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34830667/>. doi: 10.3390/jcm10225369
23. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jan 14];395(10229):1033-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192578/>. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
24. Karki R, Kanneganti TD. The 'cytokine storm': molecular mechanisms and therapeutic prospects. *Trends Immunol* [Internet]. 2021[cited 2024 Jan 14];42(8):681-705. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34217595/>. doi: 10.1016/j.it.2021.06.001
25. Badawi A. Hypercytokinemia and pathogen-host interaction in COVID-19. *J Inflamm Res* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jan 14]; 13:255-61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32606886/#:~:text=Understanding%20the%20nature%20of%20pathogen,the%20spread%20of%20the%20disease>. doi: 10.2147/JIR.S259096
26. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jan 14];383(23):2255-73. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2026131>. doi: 10.1056/NEJMra2026131
27. Liu Ch, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young HA, Liu G. Cytokines: From clinical significance to quantification. *Adv Sci (Weinh)* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jan 14];8 (15): e2004433. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34114369/>. doi: 10.1002/advs.202004433
28. Vanderbeke L, Van Mol P, Van Herck Y, De Smet F, Humblet-Baron S, Martinod K, et al. Monocyte-driven atypical cytokine storm and aberrant neutrophil activation as key mediators of COVID-19 disease severity. *Nat Commun* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jan 14]; 12(1): 4117. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34226537/>. doi: 10.1038/s41467-021-24360-w
29. Tang XD, Ji TT, Dong JR, Feng H, Chen FQ, Chen X, Zhao HY, Chen DK, Ma WT. Pathogenesis and treatment of cytokine storm induced by infectious diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jan 14];22(23):13009. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34884813/>. doi: 10.3390/ijms222313009
30. Pant A, Mackraj I, Govender T. Advances in sepsis diagnosis and management: a paradigm shift towards nanotechnology. *J Biomed Sci* [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 14];28(1):6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33413364/>. doi: 10.1186/s12929-020-00702-6
31. Shen XF, Cao K, Jiang JP, Guan WX, Du JF. Neutrophil dysregulation during sepsis: an overview and update. *J Cell Mol Med* [Internet]. 2017 [cited 2023 Mar 14];21(9):1687-97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28244690/>. doi: 10.1111/jcmm.13112
32. Polat G, Ugan RA, Cadirci E, Halici Z. Sepsis and septic shock: Current treatment strategies and new approaches. *Eurasian J Med* [Internet]. 2017 [cited 2023 Mar 14]; 49(1):53-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28416934/>. doi: 10.5152/eurasianjmed.2017.17062

33. Gomez H, Ince C, De Backer D, Pickkers P, Payen D, Hotchkiss J, Kellum JA. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock* [Internet]. 2014 [cited 2023 Mar 14]; 41 (1):3-11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24346647/>. doi: 10.1097/SHK.0000000000000052
34. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2013 [cited 2023 Mar 14];13(3):260-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23427891/>. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70001-X
35. Rimmelé T, Payen D, Cantaluppi V, Marshall J, Gomez H, Gomez A, Murray P, Kellum JA. Immune cell phenotype and function in sepsis. *Shock* [Internet]. 2016 [cited 2023 Mar 14]; 45(3):282-91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26529661/>. doi: 10.1097/SHK.0000000000000495
36. Yang K, Fan M, Wang X, Xu J, Wang Y, Gill PS, et al. Lactate induces vascular permeability via disruption of VE-cadherin in endothelial cells during sepsis. *Sci. Adv* [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 14]; 8(17): eabm8965. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35476437/>. doi: 10.1126/sciadv.abm8965
37. Liu S, Yang T, Jiang Q, Zhang L, Shi X, Liu X, Li X. Lactate and Lactylation in sepsis: A comprehensive review. *J Inflamm Res* [Internet]. 2024 [cited 2023 Mar 14];17:4405-17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11244620/>. doi: 10.2147/JIR.S459185
38. Rathkey JK, Zhao J, Liu Z, Chen Y, Yang J, Kondolfet HC, et al. Chemical disruption of the pyroptotic pore-forming protein gasdermin D inhibits inflammatory cell death and sepsis. *Sci Immunol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Mar 14]; 3(26) eaat2738. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30143556/>. doi: 10.1126/sciimmunol.aat2738
39. Broz P, Pelegrín P, Shao F. The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20(3): 143–57. doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0228-2>
40. Weber GF, Chousterman BG, He S, Fenn AM, Nairz M, Anzai A, et al. Interleukin-3 amplifies acute inflammation and is a potential therapeutic target in sepsis. *Science* [Internet]. 2015 [cited 2023 Mar 14]; 347(6227): 1260-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25766237/>. doi: 10.1126/science.aaa4268
41. Borges IN, Resende CB, Vieira ÉLM, Padilha da Silva JL, Melo de Andrade MV, de Souza AJ, et al. Role of interleukin-3 as a prognostic marker in septic patients. *Rev Bras Ter Intensiva* [Internet]. 2018 [cited 2023 Mar 14];30(4):443-52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30652781/>. doi: 10.5935/0103-507X.20180064
42. Jacobi J. The pathophysiology of sepsis-2021 update: Part 1, immunology and coagulopathy leading to endothelial injury. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 14];79(5):329-37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34605875/>. doi: 10.1093/ajhp/zxab380
43. Melis MJ, Miller M, Peters VBM, Singer M. The role of hormones in sepsis: an integrated overview with a focus on mitochondrial and immune cell dysfunction. *Clin Sci (Lond)* [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 10];137(9):707-25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37144447/>. doi: 10.1042/CS20220709
44. Martin MD, Badovinac VP, Griffith TS. CD4 T cell responses and the sepsis-induced immunoparalysis state. *Front Immunol* [Internet]. 2020 [cited 2024 Feb 10]; 11:1364. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32733454/>. doi: 10.3389/fimmu.2020.01364
45. Habimana R, Choi I, Cho HJ, Kim D, Lee K, Jeong I. Sepsis-induced cardiac dysfunction: a review of pathophysiology. *Acute Crit Care* [Internet]. 2020 [cited 2024 Feb 10]; 35(2):57-66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32506871/>. doi: 10.4266/acc.2020.00248
46. Vasques-Nóvoa F, Laundos TL, Cerqueira RJ, Quina-Rodrigues C, Soares-Dos-Reis R, Baganha F, et al. MicroRNA-155 amplifies nitric oxide/cGMP signaling and impairs vascular

- angiotensin II reactivity in septic shock. *Crit Care Med.* 2018; 46(9): e945-e954. doi: 10.1097/CCM.0000000000003296
47. Kamath S, Hammad Altaq H, Abdo T. Management of sepsis and septic shock: What have we learned in the last two decades? *Microorganisms* [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 10];11(9):2231. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37764075/>. doi: 10.3390/microorganisms11092231
48. McMullan RR, McAuley DF, O’Kane CM, Silversides JA. Vascular leak in sepsis: physiological basis and potential therapeutic advances. *Crit Care* [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 20]; 28(1):97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38521954/>. doi: 10.1186/s13054-024-04875-6
49. Fowler C, Raof N, Pastores SM. Sepsis and adrenal insufficiency. *J Intensive Care Med.* 2023; 38(11):987-96. doi: 10.1177/08850666231183396
50. Pastores SM. Steroids in the acutely ill: Evolving recommendations and practice. *Cleve Clin J Med* [Internet]. 2022 [cited 2024 Feb 20];89(9):505-11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37907440/>. doi: 10.3949/ccjm.89gr.22002
51. Annane D, Pastores SM, Rochweg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit Care Med* [Internet]. 2017[cited 2024 Feb 20] ;45(12):2078-88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28938253/>. doi: 10.1097/CCM.0000000000002737