



R E V I S T A M É D I C A
PANACEA

UNIVERSIDAD NACIONAL SAN LUIS GONZAGA. ICA, PERÚ

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA "DANIEL ALCIDES CARRIÓN"

p-ISSN 2223-2893

e-ISSN 2225-6989

VOLUMEN 13 NÚMERO 3

PUBLICACION CUATRIMESTRAL

SETIEMBRE - DICIEMBRE

2024

ARTÍCULO DE REVISIÓN:

Aspectos moleculares y perspectivas traslacionales en sepsis: Una revisión narrativa

Molecular aspects and translational perspectives in sepsis: A narrative review.

AUTORES:

Carol Daniela Rincón-Arboleda

Stefanya Geraldine Bermúdez-Moyano

Carlos Andrés Castro-Galvis

Manuela Castaño-Orozco

Juan Santiago Serna-Trejos

REVISTAS.UNICA.EDU.PE

INDEXADA EN:



Publicación cuatrimestral destinada a la difusión del conocimiento y producción científica en el campo de la salud por medio de la publicación de artículos de investigación, artículos de revisión, reporte de casos y cartas al editor.



Aspectos moleculares y perspectivas traslacionales en sepsis: Una revisión narrativa

Molecular aspects and translational perspectives in sepsis: A narrative review.

Rincón-Arboleda Carol Daniela^{1,a}, Bermúdez-Moyano Stefanya Geraldine^{2,b}, Castro-Galvis Carlos Andrés^{3,c}, Castaño-Orozco Manuela^{4,d}, Serna-Trejos Juan Santiago^{5,e}

1. Médico, Institución Universitaria Visión de las Américas, Pereira-Colombia.
2. Médico, Unidad de Cuidado Intensivo, Hospital Universitario del Valle, Cali- Colombia.
3. Médico, jefe de residentes de Medicina de Urgencias, Pontificia Universidad Javeriana, Cali – Colombia.
4. Médico, Universidad Libre, Cali -Colombia.
5. Médico, Magíster en Epidemiología; Doctorando en Salud Pública, Residente de Medicina Interna, Universidad ICESI, Cali - Colombia.

- a. <https://orcid.org/0009-0007-3280-1362>
- b. <https://orcid.org/0000-0002-2259-6517>
- c. <https://orcid.org/0000-0002-8314-4506>
- d. <https://orcid.org/0000-0001-8807-7616>
- e. <https://orcid.org/0000-0002-3140-8995>

<https://doi.org/10.35563/rmp.v13i3.616>

Correspondencia:

Nombre: Juan Santiago Serna - Trejos
Correo electrónico:
juansantiagosernatrejos@gmail.com

Contribuciones de autoría:

- RACD: Conceptualización, recopilación de literatura, redacción inicial del manuscrito, revisión crítica de contenido.
- BMSG: Investigación bibliográfica, análisis de biomarcadores, revisión y edición técnica.
- CGCA: Supervisión general, aportes metodológicos, análisis crítico de los objetivos terapéuticos.
- COM: Edición final del manuscrito, integración de perspectivas clínicas, diseño de figuras y tablas.
- STJS: Supervisión general del proyecto, metodología de búsqueda, redacción del manuscrito final, revisión crítica y aprobación del manuscrito para su publicación.

Conflicto de intereses: no existen conflictos de intereses del autor o autores de orden económico, institucional, laboral o personal.

Financiamiento:

Autofinanciado.

Cómo citar:

Rincón - Arboleda Carol Daniela, Bermúdez - Moyano Stefanya Geraldine, Castro - Galvis Carlos Andrés, Castaño - Orozco Manuela, Serna - Trejos Juan Santiago. Aspectos moleculares y perspectivas traslacionales en sepsis: Una revisión narrativa. Rev méd panacea 2024;13(3):117-126. DOI: <https://doi.org/10.35563/rmp.v13i3.616>

Recibido: 24 - 07 - 2024
Aceptado: 28 - 11 - 2024

RESUMEN

La sepsis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes críticamente enfermos, y su definición ha evolucionado desde el concepto inicial de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) hasta la actual basada en la disfunción orgánica medida por la escala SOFA. A pesar de las mejoras en el diagnóstico y manejo, los retos persisten debido a la variabilidad de la respuesta del huésped y la resistencia antimicrobiana. Este trabajo se basó en una búsqueda bibliográfica no sistemática en bases de datos como PubMed, ScienceDirect, Embase y MEDLINE, utilizando términos clave relacionados con la sepsis y enfocándose en estudios originales y revisiones sistemáticas relevantes publicadas entre 1994 y 2024. La medicina traslacional ha identificado biomarcadores clave como sTREM-1, Ang-2/Ang-1, y procalcitonina, que han demostrado utilidad en el diagnóstico temprano, monitoreo de la respuesta terapéutica y estratificación del riesgo en pacientes con sepsis. Entre las terapias más prometedoras destacan los inhibidores de PD-1/PD-L1, la timosina alfa 1 (Tα1), y las vesículas extracelulares de células madre mesenquimales (EV-MSCs), las cuales buscan modular la respuesta inflamatoria desregulada y preservar la función orgánica. El futuro del manejo de la sepsis radica en la implementación de herramientas diagnósticas rápidas y terapias personalizadas que optimicen los desenlaces clínicos, destacando la necesidad de un enfoque integral y multidisciplinario.

Palabras clave: "Sepsis"; "Bacteriemia"; "Endotoxemia"; "Inflamación"; "Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica" (DeCS/MeSH/BIREME).

ABSTRACT

Sepsis is a leading cause of morbidity and mortality in critically ill patients, and its definition has evolved from the initial concept of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to the current one based on organ dysfunction as measured by the SOFA scale. Despite improvements in diagnosis and management, challenges persist due to variability in host response and antimicrobial resistance. This work was based on a non-systematic literature search in databases such as PubMed, ScienceDirect, Embase and MEDLINE, using key terms related to sepsis and focusing on relevant original studies and systematic reviews published between 1994 and 2024. Translational medicine has identified key biomarkers such as sTREM-1, Ang-2/Ang-1, and procalcitonin, which have demonstrated utility in early diagnosis, monitoring therapeutic response, and risk stratification in patients with sepsis. Promising therapies include PD-1/PD-L1 inhibitors, thymosin alpha 1 (Tα1), and extracellular vesicles of mesenchymal stem cells (EV-MSCs), which seek to modulate the dysregulated inflammatory response and preserve organ function. The future of sepsis management lies in the implementation of rapid diagnostic tools and personalized therapies that optimize clinical outcomes, highlighting the need for a comprehensive and multidisciplinary approach.

Keywords: "Sepsis"; "Bacteremia"; "Endotoxemia"; "Inflammation"; "Systemic Inflammatory Response Syndrome" (DeCS/MeSH/BIREME).

INTRODUCCIÓN

La sepsis representa una amenaza significativa para la salud global, siendo una de las principales causas de morbilidad en pacientes críticamente enfermos. Desde su primera definición en 1991, su incidencia ha ido en aumento constante, subrayando la necesidad urgente de estrategias efectivas de diagnóstico y tratamiento. Inicialmente, se conceptualizó como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) frente a la infección, aunque la falta de especificidad de los criterios clínicos y de laboratorio resultó en discrepancias epidemiológicas significativas(1–4).

Esta entidad ha sido redefinida varias veces para mejorar su identificación y manejo. En 1992, se definió como una respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) a la infección, usando criterios como fiebre, taquicardia, taquipnea y leucocitosis. Sin embargo, esta definición carecía de especificidad, ya que muchos pacientes con inflamación no infecciosa cumplían estos criterios. En 2001, se amplió la definición incluyendo marcadores clínicos y de laboratorio, pero persisten problemas de especificidad, resultando en diagnósticos excesivos. En 2016, la definición evolucionó nuevamente, enfocándose en la disfunción orgánica asociada a una respuesta desregulada del huésped, evaluada mediante un incremento de ≥ 2 puntos en la escala SOFA, con una mortalidad hospitalaria asociada superior al 10%. El choque séptico, una forma más grave, se caracteriza por hipotensión refractaria a fluidos y lactato sérico > 2 mmol/L, con mortalidad $> 40\%$. La Campaña Sobrevivir a la Sepsis (CSS) ha jugado un papel crucial desde 2004, desarrollando bundles como el "Hour-1", que combinan intervenciones basadas en evidencia: medición de lactato, obtención de hemocultivos antes de antibióticos, administración temprana de antibióticos de amplio espectro, reanimación con cristaloides (30 ml/kg) y uso de vasopresores para mantener una presión arterial media (PAM) > 65 mmHg, liderando una reducción en la mortalidad, aunque el número total de casos sigue en aumento(5–9).

La medicina traslacional desempeña un papel crucial en este contexto, al integrar descubrimientos de investigación básica con aplicaciones clínicas prácticas. Facilita el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y herramientas de diagnóstico más precisas y personalizadas, adaptadas a las necesidades individuales de los pacientes. Este enfoque interdisciplinario promueve una mejor comprensión de los mecanismos subyacentes a la sepsis y abre nuevas vías para la innovación biomédica(10–15).

Sin embargo, persisten desafíos significativos. La especificidad limitada de la definición actual de sepsis subraya la complejidad de esta enfermedad, que puede manifestarse de diversas maneras según el contexto clínico y la respuesta del huésped. Además, la resistencia antimicrobiana y las múltiples comorbilidades en los pacientes complican aún más el tratamiento efectivo.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda no sistemática de la literatura en bases de datos como PubMed, ScienceDirect, Embase, EBSCO y MEDLINE. Los términos clave utilizados incluyeron "Sepsis", "Bacteremia", "Endotoxemia", "Inflammation" y "Systemic Inflammatory Response Syndrome" (DeCS/MeSH/BIREME) combinados con operadores booleanos "AND", "OR" y "NOT". Los criterios de inclusión abarcaron artículos en español e inglés publicados entre 1994 y 2024, seleccionados por su relevancia clínica y traslacional. La elección de este periodo se justificó por incluir desde la consolidación del concepto de SIRS hasta los avances más recientes en medicina traslacional, permitiendo capturar la evolución del conocimiento sobre sepsis en las últimas décadas.

Se priorizaron estudios originales, revisiones sistemáticas con análisis estadístico tipo metaanálisis, y ensayos clínicos relevantes. Los estudios se evaluaron según su nivel de evidencia utilizando sistemas reconocidos, categorizándolos en niveles de alta (ensayos controlados aleatorizados y metaanálisis), moderada (cohortes prospectivas y revisiones sistemáticas sin metaanálisis), y baja calidad (estudios retrospectivos o reportes de casos). También se empleó la herramienta GRADE para evaluar la calidad de los estudios incluidos, particularmente en los biomarcadores y terapias innovadoras. Un esquema visual del proceso de selección y exclusión de artículos, basado en las guías PRISMA, se ha incluido para detallar las etapas del proceso de búsqueda. Inicialmente se identificaron 1,252 artículos; tras la aplicación de criterios de inclusión/exclusión y la revisión de títulos y resúmenes, se incluyeron 67 estudios relevantes para el análisis final(Figura 1).

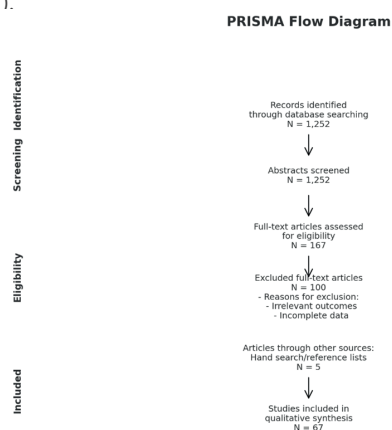


Figura 1. Criterios de elección de literatura.

Fuente: Elaboración propia.

Fuente: Elaboración propia.

Además, se revisó la calidad metodológica de los estudios incluidos mediante herramientas como la escala Newcastle-Ottawa para estudios observacionales y el CONSORT para ensayos clínicos, asegurando que las fuentes de información sean confiables y aplicables a la práctica clínica.

Resultados**Mecanismos fisiopatológicos en sepsis**

La sepsis es una condición compleja caracterizada por una respuesta inflamatoria secundaria a la infección y alteraciones inmunológicas. Esta respuesta puede desencadenar un daño celular significativo, afectando diversos sistemas a nivel molecular y celular. Entre los cambios más relevantes se encuentra la disfunción inmune mediada por citoquinas proinflamatorias, afectación mitocondrial, coagulopatías y disrupción de redes neuroendocrinas. Estos mecanismos conducen a una afectación multiorgánica, exacerbada por el desequilibrio entre la producción de citoquinas inflamatorias y la capacidad antioxidante celular(16–19).

El sistema inmunológico innato desempeña un papel crucial en la patogénesis de la sepsis. Los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), como los receptores tipo Toll (TLR), las lectinas tipo C y los receptores tipo NOD, reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) o daños (DAMP), regulando la inflamación. Factores exógenos como el lipopolisacárido (LPS) y endógenos como la proteína HMGB-1 activan estas vías, desencadenando una cascada inflamatoria que incluye la liberación de citoquinas como IL-1 y TNF- α . A nivel celular, estas interacciones conducen a la formación de inflamomas y la liberación de especies reactivas de oxígeno, exacerbando la inflamación y el daño tisular(19–22).

Las mitocondrias y el sistema neuroendocrino también juegan un papel crucial en la progresión de la sepsis. El daño mitocondrial genera disfunción metabólica y estrés oxidativo, promoviendo la apoptosis y contribuyendo a la falla multiorgánica. Paralelamente, el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA) responde liberando cortisol para mitigar la inflamación, aunque su disfunción puede llevar a insuficiencia suprarrenal. La interacción entre inflamación y coagulación exagera el cuadro, evidenciándose en alteraciones fibrinolíticas y coagulopatías. Este complejo entramado patológico subraya la necesidad de intervenciones dirigidas tanto a la modulación inmune como a la preservación de la función mitocondrial y neuroendocrina en pacientes con sepsis(22–25).

Biomarcadores séricos en sepsis

Dado que la sepsis es una enfermedad crítica que provoca una respuesta inflamatoria sistémica en el cuerpo, es esencial utilizar biomarcadores específicos para su diagnóstico clínico. Estos biomarcadores no solo permiten la detección rápida de infecciones, sino que también ayudan a administrar antibióticos de manera racional, evaluar la eficacia de las intervenciones terapéuticas y monitorear la función orgánica del paciente, proporcionando así un pronóstico más preciso y mejorando significativamente los resultados clínicos(16,21,22,25).

Biomarcadores de infección**Procalcitonina (PCT)**

La procalcitonina (PCT), un precursor de la hormona calcitonina, es producida por las células C de la glándula tiroides. En un estudio retrospectivo realizado por Pundiche et al., se analizó el tratamiento de 73 pacientes con sepsis en unidades de cuidados intensivos (UCI) para evaluar la utilidad del monitoreo dinámico de PCT en la gestión de antibióticos. Los hallazgos sugieren que la PCT es un indicador confiable de infecciones graves. Esta proteína de fase aguda se libera en diversos tejidos en respuesta a estímulos internos y externos, como citoquinas y lipopolisacáridos (LPS). En infecciones bacterianas severas, la PCT se eleva antes que otros marcadores inflamatorios, alcanzando niveles máximos entre 6 y 24 horas tras el inicio de la sepsis(26–30).

Proteína C Reactiva (PCR)

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda producida por los hepatocitos en respuesta a invasiones microbianas o daños en los tejidos. La PCR es ampliamente estudiada como marcador de infecciones e inflamación. Un metanálisis que incluyó a 495 pacientes sépticos y 873 pacientes no sépticos evaluó la precisión de la PCR en el diagnóstico de sepsis, encontrando que su valor diagnóstico es moderado. En comparación con otras proteínas de fase aguda, los niveles de PCR aumentan significativamente, comenzando a elevarse entre 6 y 8 horas tras la infección y alcanzando su pico entre 36 y 50 horas. La sensibilidad de la PCR como marcador de infecciones bacterianas oscila entre el 68% y el 92%, y su especificidad entre el 40% y el 67%. Además, los niveles de PCR antes del tratamiento pueden ayudar a evaluar la respuesta a la terapia antimicrobiana en pacientes con sepsis, y su disminución posterior puede indicar la remisión de la inflamación y una respuesta efectiva al tratamiento. La PCR sigue siendo útil para el pronóstico y el seguimiento del tratamiento en sepsis, ya que niveles elevados se asocian con una mayor gravedad de la enfermedad(31–34).

Citoquinas (TNF- α /IL-6)

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es una citocina proinflamatoria fundamental en la fisiopatología de la sepsis, liberada por los macrófagos en los primeros 30 minutos de una infección. El TNF- α actúa como mediador de la respuesta inmune innata, pero su aumento sostenido puede intensificar la inflamación y dañar los órganos, incrementando la mortalidad en sepsis. La interleucina 6 (IL-6), una glicoproteína producida por macrófagos y linfocitos en respuesta a infecciones, afecta la activación de linfocitos B y T. En pacientes con quemaduras o tras cirugías mayores, los niveles de IL-6 aumentan rápidamente y se correlacionan con la gravedad de la enfermedad. Estudios en pacientes posoperatorios con sepsis severa han mostrado que los niveles de IL-6 disminuyen en los

sobrevivientes durante la primera semana de infección, mientras que aumentan en los no sobrevivientes. En la sepsis neonatal, IL-6 es un marcador eficaz, con estudios que demuestran alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico temprano. Además, IL-6 y otras citocinas como IL-1 β , IL-8 y TNF- α son útiles para evaluar la eficacia del tratamiento en sepsis neonatal, proporcionando una herramienta valiosa para la gestión clínica en unidades de cuidados intensivos neonatales(35–40).

Biomarcadores relacionados con la activación de la inflamación y el desequilibrio inmunológico

Proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1)

MCP-1, una pequeña citocina perteneciente a la familia de quimiocinas CC, se evaluó como biomarcador pronóstico para la sepsis en un estudio de cohorte prospectivo. Utilizando una matriz de quimiocinas/citocinas y un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas, se inscribieron 143 pacientes con sepsis, divididos en supervivientes (87) y no supervivientes (56) según su estado de mortalidad a los 28 días. Los resultados mostraron que los niveles plasmáticos de MCP-1 eran significativamente más bajos en los supervivientes, sugiriendo que MCP-1 es un buen predictor de los resultados en sepsis. Durante la inflamación, monocitos, macrófagos, fibroblastos y células endoteliales secretan MCP-1, que ejerce efectos quimiotácticos sobre los monocitos y macrófagos. En un estudio con 89 niños con infecciones bacterianas agudas, los niveles de MCP-1 en plasma fueron considerablemente más bajos que en los controles sanos. Otros estudios también confirmaron que los niveles de MCP-1 se correlacionan con la severidad de la sepsis y pueden ser un marcador útil en el pronóstico de esta condición(41–44).

Receptor de muerte programada 1 y ligando de muerte programada 1 (PD-1/PD-L1)

El PD-1, ampliamente expresado en células T activadas, células NK y células B, inhibe la activación de las células T a través de la fosforilación del motivo interruptor basado en tirosina del inmunorreceptor. Este proceso juega un papel crucial en la inmunosupresión observada en la sepsis, donde se ha reportado una mayor expresión de PD-1 y PD-L1 en células T y monocitos. Un estudio con 76 pacientes con shock séptico, 59 pacientes sépticos y 29 controles sanos mostró que solo los niveles de PD-L1 en monocitos se asociaban con la estratificación del riesgo y la mortalidad en sepsis. Aunque el bloqueo de la vía PD-1/PD-L1 ha mostrado efectos prometedores en estudios con animales, su eficacia en humanos aún debe ser confirmada(45–49).

Receptor activador soluble expresado en células mieloides-1 (sTREM-1)

El sTREM-1, localizado principalmente en la superficie de células polimorfonucleares y monocitos maduros, se regula positivamente cuando TLR2 o TLR4 se unen a su ligando, iniciando una cascada intracelular que aumenta la expresión de TNF- α , IL-8 e IL-1 β , mientras disminuye la de IL-10. sTREM-1 se libera en el suero y atenúa la respuesta inflamatoria mediada por TREM-1. En un estudio con 80 pacientes sépticos y 80 controles sanos, los polimorfismos sTREM-1 y APACHE II fueron identificados como factores de riesgo pronóstico. Además, sTREM-1 mostró una alta capacidad diagnóstica para identificar infecciones y sepsis, con niveles significativamente más altos en recién nacidos sépticos en comparación con los sanos(50–53).

Biomarcadores de disfunción orgánica

Angiopoyetina (Ang)

La familia de las angiopoyetinas (Ang) está intrínsecamente relacionada con la formación de nuevos vasos sanguíneos. Estudios han demostrado que la endotoxina bacteriana puede regular la actividad de las angiopoyetinas, afectando la función de las células endoteliales vasculares, provocando fugas en los vasos, estimulando la migración celular hacia los tejidos circundantes y desencadenando la activación de vías inflamatorias y de coagulación, lo que finalmente conduce a la disfunción orgánica. Por lo tanto, mantener la estabilidad de las células endoteliales es crucial en el tratamiento de la sepsis. Durante la sepsis, la activación de las células endoteliales se relaciona con el sistema Ang-Tie. Ang-1 y Ang-2 inducen la secreción del factor de crecimiento endotelial y tienen roles distintos en la regulación de la estabilidad vascular. Ang-1 estabiliza las células endoteliales e inhibe la fuga vascular al activar el receptor Tie-2. En contraste, Ang-2 interfiere con la integridad de los microvasos al bloquear Tie-2, lo que provoca fugas vasculares, un mecanismo clave en la disfunción orgánica. En estudios clínicos, se ha encontrado que altos niveles de Ang-2 y bajos niveles de Ang-1, así como una alta proporción de Ang-2/Ang-1, se asocian con malos resultados clínicos en sepsis. Estos estudios también sugieren que Ang-1 puede tener un efecto protector contra la disfunción orgánica. En una evaluación de las proporciones dinámicas Ang-2/Ang-1 en pacientes con sepsis, se inscribieron 440 pacientes con sepsis y 55 donantes de sangre sanos como controles(54–57).

Metaloproteinasas de matriz (MMP)

Las metaloproteinasas de matriz (MMP) y los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP) son mediadores clave en la regulación de la cicatrización de heridas tras una lesión. En la sepsis grave, los niveles de expresión de MMP-9, TIMP-1 y TIMP-2 están significativamente elevados. Un estudio que investigó los niveles plasmáticos de MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 e IL-6 en pacientes con sepsis grave encontró que MMP-9, TIMP-2 y TIMP-1 tenían una alta sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo para la sepsis. TIMP-1 ha sido identificado como un predictor de resultados clínicos en sepsis grave, mientras que TIMP-2 es un biomarcador temprano para predecir la lesión renal aguda (IRA), una complicación común de la sepsis. En modelos animales, la expresión de TIMP-2 en tejidos renales se asocia con la gravedad de la IRA, y su regulación negativa protege los tejidos renales de la IRA inducida por endotoxinas al inhibir la vía NF- κ B. En modelos celulares, el silenciamiento de TIMP-2 reduce la liberación de citocinas proinflamatorias, la apoptosis y el daño celular inducido por LPS(58–61).

Nuevos “targets” terapéuticos en sepsis

Existen diferentes “targets” terapéuticos en la fisiopatología de la sepsis, en donde realizar una regulación de la respuesta inflamatoria desde diferentes frentes podría mejorar la sobrevida del paciente.

Schoergenhofer et al. evaluaron el efecto de la inhibición del receptor activado por proteasas tipo 1 (PAR-1) mediante vorapaxar en la respuesta inflamatoria, la coagulación, la fibrinólisis y la activación endotelial durante la endotoxemia experimental. En un ensayo aleatorizado, doble ciego y cruzado, 16 voluntarios sanos recibieron lipopolisacárido (LPS) (2 ng/kg) con placebo o vorapaxar, con un periodo de lavado de 8 semanas. Vorapaxar, un antagonista competitivo de PAR-1, mostró una reducción significativa en los fragmentos de protrombina F1+2 (27%), trombina-antitrombina (22%) y plasmina-antiplasmina (38%). También disminuyó los niveles de TNF- α , IL-6 y proteína C reactiva en 66%, 50% y 23%, respectivamente. Además, redujo los niveles máximos de factor de von Willebrand (29%) y E-selectina soluble (30%). No se observaron cambios en trombomodulina, P-selectina soluble y factor plaquetario 4(62).

El trabajo de François et al., evaluaron la seguridad y eficacia de la interleucina-7 (IL-7) recombinante humana (CYT107) en pacientes con choque séptico y linfopenia severa. El estudio incluyó a 27 pacientes en Francia y EE. UU., quienes recibieron CYT107 o placebo durante 4 semanas. IL-7 demostró ser segura, sin inducir tormenta de citoquinas ni empeorar la inflamación o la disfunción orgánica. CYT107 aumentó de 3 a 4 veces los linfocitos CD4+ y CD8+, con efectos sostenidos semanas después del tratamiento, y promovió la proliferación y activación de células T. Este avance sugiere que CYT107 podría restaurar la inmunidad adaptativa en sepsis, abordando la pérdida de células efectoras CD4+ y CD8+, un mecanismo clave en la morbilidad y mortalidad asociada, ofreciendo una estrategia inmunomoduladora prometedora frente a patógenos resistentes en pacientes inmunocomprometidos(63).

En inmunomodulación, Wu et al. llevaron a cabo un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado, para evaluar la eficacia de la timosina alfa 1 (Ta1) como tratamiento adyuvante en pacientes con sepsis grave. El estudio incluyó a 361 pacientes hospitalizados en UCI de seis hospitales en China, divididos en un grupo control y un grupo Ta1, administrado en dosis de 1.6 mg cada 12 horas durante 7 días. El objetivo primario fue la mortalidad por cualquier causa a 28 días, la cual fue del 26% en el grupo Ta1 frente al 35% en el grupo control, con una reducción marginalmente significativa (RR: 0.74; IC95%: 0.54-1.02; log-rank P = 0.049). Además, Ta1 mejoró significativamente la expresión de mHLA-DR en monocitos en los días 3 y 7, con diferencias medias de 3.9% (P = 0.037) y 5.8% (P = 0.017), respectivamente, reflejando una restauración de la función inmune. No se reportaron eventos adversos graves relacionados con el fármaco, lo que sugiere que Ta1 podría ser una terapia inmunomoduladora prometedora en la sepsis grave(64).

El control inmunitario resulta un papel clave en la génesis de la respuesta inflamatoria desregulada, Hotchkiss et al. realizaron un estudio de fase 1b, aleatorizado y doble ciego, para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica de nivolumab, un anticuerpo anti-PD-1, en pacientes con sepsis e inmunosupresión asociada. Se incluyeron 31 pacientes con disfunción orgánica y linfopenia, quienes recibieron una dosis única de 480 mg o 960 mg de nivolumab. Las tasas de mortalidad a 90 días fueron similares entre ambos grupos: 40% y 37.5%, respectivamente. Eventos adversos graves ocurrieron en el 6.7% del grupo de 480 mg y en el 43.8% del grupo de 960 mg, mientras que eventos inmunomediados se observaron en el 13.3% y 18.8%, respectivamente. Los niveles de mHLA-DR, que corresponde a la expresión del antígeno leucocitario humano clase II en monocitos, marcador clave de la función inmune, aumentaron significativamente, reflejando mejoría en la función inmune, y se mantuvo una ocupación de receptor >90% durante 28 días post-infusión. No se observó tormenta de citoquinas ni aumentos en citoquinas proinflamatorias, sugiriendo un perfil de seguridad adecuado para su evaluación en futuros estudios(65).

Regular el metabolismo celular y vías de señalización intracelular corresponden a otro punto de blanco terapéutico importante, en ese sentido, Ge et al. evaluaron el impacto del LDK378, un inhibidor de la quinasa de linfoma anaplásico (ALK) de segunda generación, en la mejora de la micro- y macrocirculación en un modelo de sepsis inducida por ligadura y punción cecal (CLP) en ratas. La sepsis se caracteriza por una disfunción inmunitaria severa que lleva a un daño inflamatorio multisistémico, mediado en parte por la vía ALK-STING (proteína estimuladora de genes de interferón). Esta vía es crucial en la respuesta inmune innata, donde STING actúa como un sensor clave de ADN citosólico que activa TANK-binding kinase 1 (TBK1), promoviendo la producción de citoquinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6. En el estudio, el tratamiento con LDK378 inhibió la actividad de ALK, lo que resultó en la modulación de STING y la reducción de la activación de TBK1 y sus objetivos aguas abajo, disminuyendo así la cascada inflamatoria. Esto no solo mejoró la presión arterial media (PAM) y la perfusión microvascular, sino que también aumentó los niveles de IL-10, una citoquina antiinflamatoria, y redujo el daño tisular en órganos vitales como el corazón, pulmones y riñones. El tratamiento con LDK378 mejoró significativamente la supervivencia, subrayando su potencial como terapia inmunomoduladora en sepsis al bloquear la vía ALK-STING y mitigar la lesión inflamatoria sistémica(66).

Finalmente, el trabajo realizado con células madre, ha revelado avances prometedores en el manejo de esta condición. Aghayan et al. llevaron a cabo una revisión sistemática y meta-análisis para evaluar la eficacia terapéutica de las vesículas extracelulares derivadas de células madre mesenquimales (EV-MSCs) en sepsis, analizando 30 estudios preclínicos. Los resultados mostraron que el tratamiento con EV-MSCs mejoró significativamente la tasa de supervivencia en modelos animales de sepsis (HR: 0.33; IC95%: 0.27-0.41) y redujo la disfunción orgánica en pulmones, riñones e hígado. Además, las EV-MSCs disminuyeron los mediadores proinflamatorios TNF- α , IL-1 β e IL-6. Utilizando la herramienta GRADE para estudios preclínicos, el análisis destaca la potencialidad de las EV-MSCs como terapia prometedora en la sepsis, subrayando la necesidad de futuros estudios que guíen su traducción clínica(67).

Todas las terapias y marcadores en la medicina traslacional con el curso de la investigación en sepsis, generan un abordaje significativo e integral sobre el panorama actual y futuro de esta condiciones, la cual debería ser considerada en todos los servicios de salud (ver Tabla 1.)

Tabla 1. Principales aspectos traslacionales sobre los biomarcadores y nuevas terapias en sepsis.

Biomarcador	Aplicación Clínica	Nivel de Evidencia
Procalcitonina (PCT)	Diagnóstico temprano, seguimiento de respuesta al tratamiento	Alto (ensayos clínicos, metaanálisis)
sTREM-1	Monitoreo de inflamación, detección de infecciones bacterianas graves	Moderado (estudios observacionales)
Ang-2/Ang-1	Estratificación de riesgo, predicción de disfunción endotelial	Moderado (investigación traslacional, estudios piloto)
IL-6	Marcador de inflamación sistémica, guía en terapia inmunomoduladora	Alto (ensayos clínicos, revisiones sistemáticas)
Lactato	Indicador de hipoperfusión y pronóstico en sepsis grave	Alto (uso clínico estándar, evidencia sólida)
Terapia	Estado de Desarrollo	Respaldo Clínico
Inhibidores de PD-1/PD-L1	Experimental (ensayos clínicos en curso)	Moderado (ensayos en poblaciones específicas)
Timosina alfa 1 (T α 1)	Experimental (estudios piloto y traslacionales)	Moderado (beneficio demostrado en estudios limitados)
Vesículas extracelulares de células madre mesenquimales (EV-MSCs)	Experimental (investigación preclínica)	Bajo (datos limitados a estudios preclínicos)
Moduladores de la vía ALK-STING	Experimental (investigación básica y traslacional)	Bajo (en etapa de investigación básica)
Corticoides en dosis bajas	Respaldada (evidencia moderada en guías clínicas)	Alto (recomendación en manejo de sepsis severa)

Fuente: Elaboración propia

¿Qué nos espera a la luz de la evidencia?

La investigación exhaustiva sobre la sepsis ha permitido identificar biomarcadores de pronóstico útiles para su diagnóstico. Estudios recientes han mejorado nuestra comprensión de la patogénesis de la sepsis, explorando el desequilibrio inflamatorio, la disfunción inmune, el daño mitocondrial, los trastornos de coagulación, y las anomalías neuroendocrinas e inmunitarias. Sin embargo, aún falta una visión integral a nivel celular y temporal, dejando preguntas sin resolver sobre los mecanismos que inician, mantienen y concluyen la sepsis, y sobre cómo la disfunción mitocondrial y la regulación de citoquinas contribuyen a la disfunción orgánica.

Las técnicas de diagnóstico actuales son costosas y lentas, careciendo de la sensibilidad necesaria. Es crucial desarrollar herramientas de diagnóstico rápidas y eficientes. La combinación de características clínicas con biomarcadores para el diagnóstico temprano y la evaluación de riesgos es la dirección futura en el manejo de la sepsis. Aunque se han realizado numerosos ensayos clínicos, no existe un tratamiento aprobado por la FDA, subrayando la necesidad de más investigación para comprender la fisiopatología y mejorar los tratamientos.

CONCLUSIONES

La sepsis sigue siendo un desafío crítico en la medicina moderna, representando una de las principales causas de morbimortalidad en pacientes críticamente enfermos. A lo largo de los años, las redefiniciones de esta condición han buscado mejorar su precisión diagnóstica y facilitar intervenciones terapéuticas oportunas, desde la introducción del concepto de SIRS hasta la adopción de la escala SOFA en 2016. La implementación de estrategias basadas en evidencia, como los bundles de la Campaña "Surviving Sepsis", ha mostrado una reducción en la mortalidad a través de intervenciones tempranas y dirigidas. Sin embargo, persisten retos significativos, incluyendo la variabilidad en la respuesta del huésped, la creciente resistencia antimicrobiana y la dificultad en el manejo de pacientes con comorbilidades complejas. El conocer los principales aspectos desde la medicina traslacional de la sepsis (ver Figura 2), permite entender al clínico de una forma más precisa e integral, las diferentes vías de atención o diferentes "targets" terapéuticos de la sepsis en los diferentes escenarios clínicos. El futuro del tratamiento de la sepsis dependerá del desarrollo de biomarcadores más precisos, terapias inmunomoduladoras innovadoras y enfoques personalizados que permitan no solo identificar tempranamente a los pacientes en riesgo, sino también optimizar su manejo y mejorar los desenlaces clínicos.



Presented with xmind

Figura 2. Sepsis y "Medicina traslacional"

Descripción: Se muestran los aspectos fundamentales de la sepsis desde la perspectiva de la medicina traslacional. En la sección de conceptos generales, se abordan las definiciones históricas y actuales de la sepsis, así como el impacto clínico de los bundles terapéuticos. La sección de respuesta inflamatoria ilustra el equilibrio dinámico entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, destacando su rol en la inmunopatología. En mecanismos celulares, se representan los procesos moleculares clave, como la activación de receptores PRR por PAMPs y DAMPs, y su contribución a la inflamación y muerte celular. Realizado en Xmind® - Autoría propia

Para investigadores, se prioriza la creación de estudios que evalúen la eficacia y seguridad de biomarcadores innovadores como sTREM-1, MCP-1 y Ang-2/Ang-1 en cohortes amplias y diversas, así como el diseño de ensayos clínicos controlados que exploren terapias inmunomoduladoras prometedoras como nivolumab y timosina alfa 1 (Tα1). Además, se recomienda desarrollar modelos preclínicos que integren aspectos moleculares y fisiopatológicos para probar intervenciones como inhibidores de ALK y vesículas extracelulares derivadas de células madre mesenquimales (EV-MSCs), facilitando su transición hacia aplicaciones clínicas. Para clínicos, es fundamental adoptar biomarcadores como la procalcitonina y la IL-6 para el diagnóstico temprano y la estratificación de riesgo, combinándolos con herramientas tradicionales como la escala SOFA para mejorar la toma de decisiones. Se recomienda incorporar intervenciones dirigidas basadas en el estado inmunológico del paciente, como inmunoterapias personalizadas en casos seleccionados, mientras se optimiza el manejo estándar con antibióticos de amplio espectro y reanimación hemodinámica. La capacitación continua del personal de salud debe incluir actualizaciones sobre los avances en la medicina traslacional para integrar estas innovaciones en la práctica diaria, mejorando así los desenlaces clínicos en pacientes con sepsis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* [Internet]. 2017;43(3):304–77. Available from: doi:10.1007/s00134-017-4683-6
- Dellinger RP, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* [Internet]. 2013;39(2):165–228. Available from: doi:10.1007/s00134-012-2769-8
- Chen J, Huang M. Intensive care unit-acquired weakness: Recent insights. *J Intensive Med* [Internet]. 2024;4(1):73–80. Available from: doi:10.1016/j.jointm.2023.07.002
- Rocheteau P, Chatre L, Briand D, Mebarki M, Jouvion G, Bardon J, et al. Sepsis induces long-term metabolic and mitochondrial muscle stem cell dysfunction amenable by mesenchymal stem cell therapy. *Nat Commun* [Internet]. 2015;6:1–2. Available from: doi:10.1038/ncomms10145
- Reddy V, Wante M, Nirhale DS, Puvvada P. The Prospective Analysis of Biomarkers in Sepsis : Correlation With Clinical Outcomes. *Cureus* [Internet]. 2024;16(10):39507174. Available from: doi:10.7759/cureus.70965
- Vincent JL, Marshall JC. Surviving sepsis: A guide to the guidelines. *Crit Care* [Internet]. 2008;12(3):9–11. Available from: doi:10.1186/cc6924
- Srzić I, Adam VN, Pejak DT. Sepsis Definition: What'S New in the Treatment Guidelines. *Acta Clin Croat* [Internet]. 2022;61:67–72. Available from: doi:10.20471/acc.2022.61.s1.11
- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Executive Summary: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for the Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med* [Internet]. 2021;49(11):1974–82. Available from: doi:10.1097/CCM.00000000000005357
- Vo M, Kahn JM. Making the GRADE: How useful are the new Surviving Sepsis Campaign guidelines? *Crit Care* [Internet]. 2013;17(6):24229440. Available from: doi:10.1186/cc13113
- Zarbin M. What constitutes translational research? Implications for the scope of translational vision science and technology. *Transl Vis Sci Technol* [Internet]. 2020;9(8):1–4. Available from: doi:10.1167/tvst.9.8.22
- Rothstein MA. Expanding the Role of Bioethics in Translational Science. *J Law, Med Ethics* [Internet]. 2022;50(3):603–7. Available from: doi:10.1017/jme.2022.99
- Da Luz PL, Laurindo FRM. Translational Medicine and Implementation Science: How to Transform What We Know Into What We Do. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2022;119(2):342–5. Available from: doi:10.36660/abc.20211029
- Alves RJ. Endothelial Biomarkers and Translational Medicine: Still a Challenge. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2022;119(4):551–2. Available from: doi:10.36660/abc.20220533
- McCartney PR. The Translational Science Spectrum. *JOGNN - J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* [Internet]. 2021;50(6):655–8. Available from: doi:10.1016/j.jogn.2021.09.007
- Boccellino M. Advances in Molecular and Translational Medicine. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023;24(9):1–8. Available from: doi:10.3390/ijms24097726
- Liu D, Huang SY, Sun JH, Zhang HC, Cai QL, Gao C, et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options. *Mil Med Res* [Internet]. 2022;9(1):1–2. Available from: doi:10.1186/s40779-022-00422-y
- Shcherbak SG, Anisenkova AY, Mosenko S V., Glotov OS, Chernov AN, Apalko S V., et al. Basic Predictive Risk Factors for Cytokine Storms in COVID-19 Patients. *Front Immunol* [Internet]. 2021;12:1–2. Available from: doi:10.3389/fimmu.2021.745515
- Labib A. Sepsis care pathway 2019. *Qatar Med J* [Internet]. 2019;2019(2):1–5. Available from: doi:10.5339/qmj.2019.qccc.4
- Patil NK, Bohannon JK, Sherwood ER. Immunotherapy: A promising approach to reverse sepsis-induced immunosuppression. *Pharmacol Res* [Internet]. 2016;111:688–702. Available from: doi:10.1016/j.phrs.2016.07.019
- McBride MA, Patil TK, Bohannon JK, Hernandez A, Sherwood ER, Patil NK. Immune Checkpoints: Novel Therapeutic Targets to Attenuate Sepsis-Induced Immunosuppression. *Front Immunol*. 2021;11:1–2.
- Fu X, Liu Z, Wang Y. Advances in the Study of Immunosuppressive Mechanisms in Sepsis. *J Inflamm Res* [Internet]. 2023;16:3967–81. Available from: doi:10.2147/JIR.S426007
- Torres LK, Pickkers P, Van Der Poll T. Sepsis-Induced Immunosuppression. *Annu Rev Physiol* [Internet]. 2022;84:157–81. Available from: doi:10.1146/annurev-physiol-061121-040214
- Qin F, Tan H, Yang Y, Xu L, Yang X. Upregulation of Cullin1 neddylation promotes glycolysis and M1 polarization of macrophage via NF- κ B p65 pathway in sepsis. *Funct Integr Genomics* [Internet]. 2024;39476129. Available from: doi:10.1007/s10142-024-01483-z
- Qiu S, Zhu F, Tong L. Application of targeted drug delivery by cell membrane-based biomimetic nanoparticles for inflammatory diseases and cancers. *Eur J Med Res* [Internet]. 2024;1–2. Available from: doi:10.1186/s40001-024-02124-8
- Chu X, Wu Q, Kong L, Peng Q, Shen J. Multiomics Analysis Identifies Prognostic Signatures for Sepsis-Associated Hepatocellular Carcinoma in Emergency Medicine. *Emerg Med Int* [Internet]. 2024;2024:1999820. Available from: doi:10.1155/2024/1999820
- Sridharan P, Chamberlain RS. The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: Slaying dragons or tilting at windmills? *Surg Infect (Larchmt)* [Internet]. 2013;14(6):489–511. Available from: doi:10.1089/sur.2012.028
- Schuetz P. How to best use procalcitonin to diagnose infections and manage antibiotic treatment. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2023;61(5):822–8. Available from: doi:10.1515/cclm-2022-1072
- Gregoriano C, Heilmann E, Molitor A, Schuetz P. Role of procalcitonin use in the management of sepsis. *J Thorac Dis* [Internet]. 2020;2:S5–15. Available from: doi:10.21037/jtd.2019.11.63
- Branche A, Neeser O, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin to guide antibiotic decision making. *Curr Opin Infect Dis*

- [Internet]. 2019;32(2):130–5. Available from: doi:10.1097/QCO.0000000000000522
30. Neeser O, Branche A, Mueller B, Schuetz P. How to implement procalcitonin testing in my practice. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2019;25(10):1226–30. Available from: doi:10.1016/j.cmi.2018.12.028
 31. Li X, Wei Y, Xu Z, Li T, Dong G, Liu X, et al. Lymphocyte-to-C-Reactive Protein Ratio as an Early Sepsis Biomarker for Neonates with Suspected Sepsis. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2023;2023:1–2. Available from: doi:10.1155/2023/9077787
 32. Yentis SM, Soni N, Sheldon J. C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* [Internet]. 1995;21(7):602–5. Available from: doi:10.1007/BF01700168
 33. Schupp T, Weidner K, Rusnak J, Jawhar S, Forner J, Dulatahu F, et al. C-reactive protein and procalcitonin during course of sepsis and septic shock. *Ir J Med Sci* [Internet]. 2024;193(1):457–68. Available from: doi:10.1007/s11845-023-03385-8
 34. Wanrooij VHM, Cobussen M, Stoffers J, Buijs J, Bergmans DCJJ, Zelis N, et al. Sex differences in clinical presentation and mortality in emergency department patients with sepsis. *Ann Med* [Internet]. 2023;55(2):1–2. Available from: doi:10.1080/07853890.2023.2244873
 35. Saldaña-Gastulo JJC, Llamas-Barbarán MDR, Coronel-Chucos LG, Hurtado-Roca Y. Cytokine hemoadsorption with CytoSorb® in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Sci* [Internet]. 2023;35(2):217–25. Available from: doi:10.5935/2965-2774.20230289-en
 36. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage activation-like syndrome: A distinct entity leading to early death in sepsis. *Front Immunol* [Internet]. 2019;10(JAN):1–2. Available from: doi:10.3389/fimmu.2019.00055
 37. Hobbs KJ, Bayless R, Sheats MK. A Comparative Review of Cytokines and Cytokine Targeting in Sepsis: From Humans to Horses. *Cells* [Internet]. 2024;13(17):1–2. Available from: doi:10.3390/cells13171489
 38. Kang S, Kishimoto T. Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storms. *Exp Mol Med* [Internet]. 2021;53(7):1116–23. Available from: doi:10.1038/s12276-021-00649-0
 39. Tanak AS, Muthukumar S, Krishnan S, Schully KL, Clark D V., Prasad S. Multiplexed cytokine detection using electrochemical point-of-care sensing device towards rapid sepsis endotyping. *Biosens Bioelectron* [Internet]. 2021;171:10–1. Available from: doi:10.1016/j.bios.2020.112726
 40. Shrum B, Anantha R V., Xu SX, Donnelly M, Haeryfar SMM, McCormick JK, et al. A robust scoring system to evaluate sepsis severity in an animal model. *BMC Res Notes* [Internet]. 2014;7(1):1–2. Available from: doi:10.1186/1756-0500-7-233
 41. Kwiatkowska K, Ciesielska A. Lipid-mediated regulation of pro-inflammatory responses induced by lipopolysaccharide. *Postepy Biochem* [Internet]. 2018;64(3):175–82. Available from: doi:10.18388/pb.2018_129
 42. Ramnath RD, Ng SW, Guglielmotti A, Bhatia M. Role of MCP-1 in endotoxemia and sepsis. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2008;8(6):810–8. Available from: doi:10.1016/j.intimp.2008.01.033
 43. Chen Z, Li C, Yu J. Monocyte chemoattractant protein-1 as a potential marker for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Front Med* [Internet]. 2023;10:1–2. Available from: doi:10.3389/fmed.2023.1217784
 44. Zhu T, Liao X, Feng T, Wu Q, Zhang J, Cao X, et al. Plasma monocyte chemoattractant protein 1 as a predictive marker for sepsis prognosis: A prospective cohort study. *Tohoku J Exp Med* [Internet]. 2017;241(2):139–47. Available from: doi:10.1620/tjem.241.139
 45. Chen R, Zhou L. PD-1 signaling pathway in sepsis: Does it have a future? *Clin Immunol* [Internet]. 2021;229:33905818. Available from: doi:10.1016/j.clim.2021.108742
 46. 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;11:1–2. Available from: doi:10.3389/fimmu.2020.624279
 47. Zhang T, Yu-Jing L, Ma T. Role of regulation of PD-1 and PD-L1 expression in sepsis. *Front Immunol* [Internet]. 2023;14:1–2. Available from: doi:10.3389/fimmu.2023.1029438
 48. Chen Y, Guo DZ, Zhu CL, Ren SC, Sun CY, Wang Y, et al. The implication of targeting PD-1:PD-L1 pathway in treating sepsis through immunostimulatory and anti-inflammatory pathways. *Front Immunol* [Internet]. 2023;14(I):1–2. Available from: doi:10.3389/fimmu.2023.1323797
 49. Chang K, Svabek C, Vazquez-Guillamet C, Sato B, Rasche D, Wilson S, et al. Targeting the programmed cell death 1: Programmed cell death ligand 1 pathway reverses T cell exhaustion in patients with sepsis. *Crit Care* [Internet]. 2014;18(1):1–2. Available from: doi:10.1186/cc13176
 50. Wright SW, Lovelace-Macon L, Hantrakun V, Rudd KE, Teparrukkul P, Kosamo S, et al. sTREM-1 predicts mortality in hospitalized patients with infection in a tropical, middle-income country. *BMC Med* [Internet]. 2020;18(1):2–3. Available from: doi:10.1186/s12916-020-01627-5
 51. Lemarié J, Barraud D, Gibot S. Host response biomarkers in sepsis: Overview on streml-1 detection. *Methods Mol Biol* [Internet]. 2015;1237:225–39. Available from: doi:10.1007/978-1-4939-1776-1_17
 52. Li Z, Zhang E, Hu Y, Liu Y, Chen B. High Serum sTREM-1 Correlates With Myocardial Dysfunction and Predicts Prognosis in Septic Patients. *Am J Med Sci* [Internet]. 2016;351(6):555–62. Available from: doi:10.1016/j.amjms.2016.01.023
 53. Ravetti CG, Moura AD, Vieira ÉL, Pedrosa ERP, Teixeira AL. STREM-1 predicts intensive care unit and 28-day mortality in cancer patients with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* [Internet]. 2015;30(2):440.e7-440.e13. Available from: doi:10.1016/j.jcrrc.2014.12.002
 54. Fang Y, Li C, Shao R, Yu H, Zhang Q, Zhao L. Prognostic significance of the angiotensin-2/angiotensin-1 and angiotensin-1/Tie-2 ratios for early sepsis in an emergency department. *Crit Care* [Internet]. 2015;19(1):1–2. Available from: doi:10.1186/s13054-015-1075-6
 55. Szederjesi J, Almasy E, Lazar A, Hutanu A, Georgescu A. The

- Role of Angiotensin-2 in the Diagnosis and Prognosis of Sepsis. *J Crit Care Med* [Internet]. 2015;1(1):18–23. Available from: doi:10.1515/jccm-2015-0004
56. Lehner GF, Tobiasch AK, Perschinka F, Mayerhöfer T, Waditzer M, Haller V, et al. Associations of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor with organ dysfunctions in septic shock. *Sci Rep* [Internet]. 2024;14(1):1–2. Available from: doi:10.1038/s41598-024-65262-3
57. Davis JS, Yeo TW, Piera KA, Woodberry T, Celermajer DS, Stephens DP, et al. Angiotensin-2 is increased in sepsis and inversely associated with nitric oxide-dependent microvascular reactivity. *Crit Care* [Internet]. 2010;14(3):1–25. Available from: doi:10.1186/cc9020
58. Zhang H, Mao YF, Zhao Y, Xu DF, Wang Y, Xu CF, et al. Upregulation of Matrix Metalloproteinase-9 Protects against Sepsis-Induced Acute Lung Injury via Promoting the Release of Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2021;2021:8–9. Available from: doi:10.1155/2021/8889313
59. Jones TK, Reilly JP, Anderson BJ, Miano TA, Dunn TG, Weisman AR, et al. Elevated Plasma Levels of Matrix Metalloproteinase-3 and Tissue-Inhibitor of Matrix Metalloproteinases-1 Associate With Organ Dysfunction and Mortality in Sepsis. *Shock* [Internet]. 2022;57(1):41–7. Available from: doi:10.1097/SHK.0000000000001833
60. Becker S, Korpelainen S, Arvonen M, Hämäläinen S, Jantunen E, Lappalainen M, et al. MMP-10 and TIMP-1 as indicators of severe sepsis in adult hematological patients with febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2019;60(12):3036–43. Available from: doi:10.1080/10428194.2019.1617859
61. Vandenbroucke RE, DeJager L, Libert C. The first MMP in sepsis. *EMBO Mol Med* [Internet]. 2011;3(7):367–9. Available from: doi:10.1002/emmm.201100146
62. Schoergenhofer C, Schwameis M, Gelbenegger G, Buchtele N, Thaler B, Mussbacher M, et al. Inhibition of Protease-Activated Receptor (PAR1) Reduces Activation of the Endothelium, Coagulation, Fibrinolysis and Inflammation during Human Endotoxemia. *Thromb Haemost* [Internet]. 2018;118(7):1176–84. Available from: doi:10.1055/s-0038-1655767
63. Francois B, Jeannot R, Daix T, Walton AH, Shotwell MS, Unsinger J, et al. Interleukin-7 restores lymphocytes in septic shock: the IRIS-7 randomized clinical trial. *JCI insight* [Internet]. 2018;3(5):1–2. Available from: doi:10.1172/jci.insight.98960
64. Wu J, Zhou L, Liu J, Ma G, Kou Q, He Z, et al. The efficacy of thymosin alpha 1 for severe sepsis (ETASS): A multicenter, single-blind, randomized and controlled trial. *Crit Care* [Internet]. 2013;17(1):1–2. Available from: doi:10.1186/cc11932
65. Hotchkiss RS, Colston E, Yende S, Crouser ED, Martin GS, Albertson T, et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: a Phase 1b randomized study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of nivolumab. *Intensive Care Med* [Internet]. 2019;45(10):1360–71. Available from: doi:10.1007/s00134-019-05704-z
66. Ge W, Hu Q, Fang X, Liu J, Xu J, Hu J, et al. LDK378 improves micro- and macro-circulation via alleviating STING-mediated inflammatory injury in a Sepsis rat model induced by Cecal ligation and puncture. *J Inflamm (United Kingdom)* [Internet]. 2019;16(1):11–2. Available from: doi:10.1186/s12950-019-0208-0
67. Aghayan AH, Mirazimi Y, Fateh K, Keshtkar A, Rafiee M, Atashi A. Therapeutic Effects of Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles in sepsis: a Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical Studies. *Stem Cell Rev Reports* [Internet]. 2024;20(6):1480–500. Available from: doi:10.1007/s12015-024-10741-3

