

Fisiopatología de la sepsis y el shock séptico

Pathophysiology of sepsis and septic shock

Vivian Rosario Mena Miranda ¹<https://0000-0002-6853-5429>.

¹Hospital Pediátrico de Centro Habana, Terapia Intensiva, La Habana, Cuba.

Autor para correspondencia: vivianmena1060@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La sepsis y el shock séptico resultan de una respuesta inadecuada a la infección, con la participación de Patrones Moleculares Derivados de Patógenos (PAMPs) y Patrones Moleculares Asociados al Daño (DAMPs) que interactúan con las células presentadoras de antígenos. Esto desencadena una cascada inflamatoria que afecta la inmunidad innata y adaptativa, generando disfunción endotelial, activación de la cascada de coagulación, sistema complemento y daño tisular, culminando en disfunción orgánica

Objetivo: Actualizar los mecanismos fisiopatológicos de la sepsis y el shock séptico en pacientes.

Métodos: Realizamos una búsqueda en Pub Med, INH y Lilacs de la literatura médica en inglés y español de los últimos 5 años. Se analizaron los factores que influyen en la fisiopatología, manifestaciones clínicas y desarrollo de la sepsis, así como las características en los órganos afectados.

Resultados: La sepsis y el shock séptico derivan de una respuesta inapropiada a la infección, manifestándose como disfunción orgánica múltiple. Progresan en etapas clínicas sucesivas debido a la respuesta inflamatoria sistémica inducida por múltiples mediadores inflamatorios.

Conclusiones: La transición de la sepsis al shock séptico y la disfunción orgánica múltiple involucra mecanismos epigenéticos y metabólicos que reprograman células inmunes, siendo influenciada por la virulencia del patógeno y la respuesta individual del paciente.

Palabras clave: sepsis; choque séptico; endoteliosis; inmunoregulación.

ABSTRACT

Introduction: Sepsis and septic shock arise from an inadequate infection response involving Pattern Recognition Receptors (PRRs) and Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) interacting with antigen-presenting cells. This triggers an inflammatory cascade affecting both innate and adaptive immunity, leading to endothelial dysfunction, activation of the coagulation cascade, complement system activation, and tissue damage, ultimately culminating in organ dysfunction.

Objective: To update the pathophysiological mechanisms of sepsis and septic shock in affected patients.

Methods: A comprehensive search of the medical literature in English and Spanish from the last 5 years was conducted through Pub Med, INH, and Lilacs. Factors influencing the pathophysiology, clinical manifestations, and development of sepsis and organ characteristics were analyzed.

Results: Sepsis and septic shock result from an inappropriate response to infection, manifesting as multiple organ dysfunction. They progress through successive clinical stages due to the systemic inflammatory response induced by multiple inflammatory mediators.

Conclusions: The transition from sepsis to septic shock and multiple organ dysfunction involves epigenetic and metabolic mechanisms that reprogram immune cells, influenced by pathogen virulence and the individual patient's response.

Keywords: sepsis; septic shock; endoteliosis; inmunoregulación.

Recibido: 04/01/2024

Aceptado: 03/06/2024

Introducción

Problema científico: La sepsis y el shock séptico constituyen una causa frecuente de ingreso en las terapias intensivas pediátricas.

Importancia del problema: El conocimiento de la fisiopatología de estas entidades permite un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno de la misma, repercutiendo potencialmente en la evolución de la enfermedad a partir de la compleja respuesta sistémica donde la endoteliosis y los mediadores de la inflamación determinan el comportamiento individual del paciente.

Estado del arte: Existen publicaciones relacionadas con el diagnóstico y el tratamiento de la sepsis y el shock séptico, pero es necesario el conocimiento fisiopatológico de las entidades porque a partir del mismo se pueden introducir modificaciones y nuevas técnicas para su manejo.

Contribución de la investigación: Profundizar en los conocimientos teóricos para mejorar la calidad de atención del enfermo.

Objetivo: Actualizar los mecanismos fisiopatológicos de la sepsis y el shock séptico en pacientes.

Métodos

Bases de datos bibliográficas consultadas: Realizamos una búsqueda en Pub Med, INH y Lilacs de la literatura médica en inglés y español de los últimos 5 años. Se analizaron los factores que influyen en la fisiopatología, manifestaciones clínicas y desarrollo de la sepsis, así como las características en los órganos afectados.

Palabras claves utilizadas en la búsqueda: sepsis; choque séptico; endoteliosis; inmunoregulación

Criterios de la selección de artículos: Se tomaron como referencia artículos publicados en revistas de alto impacto en la materia de terapia intensiva y la investigación básica, ej. *Critical Care Medicine*, *Nature*; informes de consenso de sepsis; así como el sitio web de la sociedad latinoamericana de Terapia Intensiva Pediátrica SLACIP, publicaciones referentes a la materia en Elsevier; etc.

Período de tiempo para la selección de artículos: 5 años (2019 al 2023)

Idiomas de los artículos revisados: Inglés y Español

Desarrollo

Aplicabilidad y generalización de los resultados: La sepsis y el shock séptico resultan de una respuesta inadecuada del huésped a la infección, con disfunción orgánica y respuesta inflamatoria sistémica. La endotoxina es importante en la patogénesis de la sepsis por microorganismos Gram-negativos. La cascada de coagulación se activa en la sepsis, y el endotelio es un objetivo central. Existe un desequilibrio entre mecanismos proinflamatorios y antiinflamatorios en la sepsis.

Los estadios clínicos de la sepsis involucran la activación de diferentes células, como monocitos, macrófagos, neutrófilos, células endoteliales y plaquetas. Se producen citocinas a nivel local y sistémico, se estimulan las cascadas de proteínas plasmáticas y coagulación, el sistema fibrinolítico, la producción de mediadores lipídicos y radicales libres, así como la estimulación de los linfocitos B y T. También se observan fenómenos de proteólisis.⁽¹⁻²⁾

La sepsis es desencadenada por la interacción de los Patrones Moleculares Derivados de Patógenos (PAMP) y los Patrones Moleculares Asociados al Daño (DAMP) con las células presentadoras de antígenos, lo que activa la cascada inflamatoria. Esto provoca daño tisular, disfunción orgánica e inmunoparálisis, que se caracteriza por infecciones nosocomiales, oportunistas y reactivaciones virales debido a la apoptosis de tejidos inmunológicos y la disminución de células. La regulación positiva de las vías pro y antiinflamatorias desencadena la liberación de citoquinas, mediadores y moléculas patógenas, activando las cascadas de coagulación y del complemento.⁽³⁾ Los PAMPs, como las endotoxinas y exotoxinas, y los DAMPs, como los lípidos y el ADN celular dañado, activan receptores específicos en las células presentadoras de antígenos y monocitos, desencadenando la sepsis y la producción de genes relacionados con la inflamación, el metabolismo celular y la inmunidad adaptativa.⁽⁴⁾

Efectivamente, en la sepsis, la inflamación resultante de las vías proinflamatorias y antiinflamatorias conduce a un daño tisular progresivo y disfunción de múltiples órganos. En los pacientes, la inmunosupresión concomitante se

produce debido a la regulación negativa de las moléculas de la superficie celular, la apoptosis de las células inmunes y el agotamiento de las células T. Esto lleva a la llamada "inmunoparálisis" en las etapas finales de la enfermedad, lo que aumenta la susceptibilidad a infecciones nosocomiales, patógenos oportunistas y reactivaciones virales.^(5,6)

La unión de PAMP y DAMP a receptores como TLR, APC y monocitos activa la transducción de señales y la translocación del factor NF- κ B al núcleo celular. Esto resulta en la expresión de "genes de activación temprana", incluyendo interleucinas proinflamatorias como IL-1, IL-12, IL-18, TNF- α e interferones (IFN).

Estas citoquinas posteriormente activan otras interleucinas (por ejemplo, IFN- γ , IL-6, IL-8), vías de complemento y coagulación, y regulan negativamente los componentes del sistema inmune adaptativo.⁽⁷⁾ Estos procesos son evidentes en las primeras etapas de la enfermedad séptica debido al aumento de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias.^(6,8,9) El efecto neto en el fenotipo inmunológico (hipo vs. hiperreactividad) es altamente individualizado, lo que dificulta el diagnóstico preciso.

En las infecciones bacterianas graves, se produce la liberación de neutrófilos maduros e inmaduros de la médula ósea a través de la maduración de granulocitos de emergencia. Los neutrófilos inmaduros, cuando se activan mediante PAMP o DAMP, presentan una capacidad reducida de fagocitosis y estallido oxidativo.^(10,11) Este fenómeno se asocia con un empeoramiento clínico, ya que los niveles elevados de neutrófilos inmaduros están relacionados con una mayor producción y liberación espontánea de trampas extracelulares de neutrófilos (TNE).^(12,13)

Las TNE son estructuras extracelulares compuestas por cromatina descondensada y proteínas granulares y nucleares. Tienen la capacidad de atrapar una amplia gama de patógenos, incluyendo bacterias, virus, levaduras, protozoos y parásitos que no pueden ser fagocitados de manera regular debido a su tamaño.^(13,14,15) La liberación de TNE, ya sea debido a una producción excesiva o a una degradación insuficiente, está asociada con hipercoagulación y daño endotelial.⁽¹⁶⁻²⁰⁾

La sepsis, que es una respuesta inflamatoria sistémica a una infección, se asocia con la presencia de coagulopatía, también conocida como coagulación intravascular diseminada (CID). Esta complicación es prevalente en un porcentaje considerable de pacientes críticamente enfermos con sepsis.⁽¹⁶⁾

El síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID) es un trastorno caracterizado por la activación de la coagulación en todo el sistema circulatorio, lo que resulta en daño a la microvasculatura y disfunción orgánica.^(17,18) En el contexto de la sepsis, también conocido como coagulopatía inducida por sepsis (SIC), se observa disfunción orgánica, disminución de plaquetas y aumento del tiempo de protrombina (PT-INR).⁽¹⁹⁾

El endotelio, que es la capa de células que reviste los vasos sanguíneos, se ve afectado negativamente por diversos patógenos y sus productos a través de mecanismos proinflamatorios. Esto conduce a una respuesta inflamatoria y a cambios en la función endotelial, como la liberación de sustancias proinflamatorias, reclutamiento de células inflamatorias y aumento de la actividad coagulante y permeabilidad vascular.⁽²⁰⁾

Tras la estimulación proinflamatoria, células endoteliales pierden capacidad anticoagulante al reducir trombomodulina y sulfato de heparán en su superficie, y aumentar el factor tisular (TF). Monocitos y micropartículas leucocíticas cargadas con TF desencadenan la cascada de coagulación. Trombina activa inflamación y coagulación al interactuar con receptores de proteasa en células endoteliales.⁽¹⁷⁻²⁰⁾

El sistema del complemento desempeña un papel importante en la respuesta inflamatoria y coagulación durante la sepsis. En las etapas iniciales de la sepsis, se observa un aumento en los productos de activación del complemento, como las anafilatoxinas C3a, C4a y C5a.^(21,22) El C5a, en particular, está asociado con la migración de neutrófilos hacia el sitio de la infección, lo que les permite eliminar patógenos y desechos.⁽²³⁾

Los PAMP y DAMP inducen la liberación de NET, enzimas y ROS, alterando el equilibrio hacia la protrombosis e inhibiendo la fibrinólisis. Esto causa trombosis microvascular y consumo de factores de coagulación, caracterizando la CID en la sepsis.⁽¹⁹⁾

Sin embargo, una activación excesiva de C5a en la sepsis conlleva a una inflamación sistémica exacerbada, apoptosis progresiva de los linfocitos y disfunción de los neutrófilos.⁽²⁴⁾

En la sepsis, niveles altos de C5a causan regulación negativa del receptor C5aR, lo que empeora la progresión de la enfermedad. Esto lleva a la acumulación de neutrófilos en la microvasculatura, aumentando el daño tisular, la trombosis y finalmente la falla multiorgánica.⁽²⁵⁾ Además, en pacientes septicémicos, niveles reducidos de C5aR se correlacionan con un pronóstico desfavorable cuando los niveles de C5a están elevados simultáneamente.⁽²⁶⁾

La sepsis no solo produce una respuesta inflamatoria sistémica, sino que también conlleva inmunosupresión en las etapas tempranas y tardías de la enfermedad.^(9,27-29) En las fases iniciales de la sepsis, se observa una reducción en los linfocitos B y T, así como un aumento en la apoptosis de las células estromales y las células presentadoras de antígenos (APC).^(27,28-30) Aunque los mecanismos subyacentes de la linfopenia inducida por sepsis aún no se comprenden completamente, se sugiere que podría deberse al aumento en la migración tisular, la apoptosis acelerada y la reducción en la producción de linfocitos, ya que la hematopoyesis se enfoca en la liberación prioritaria de neutrófilos y monocitos.^(31,32) La persistencia de la linfopenia y la disminución de las inmunoglobulinas se relacionan con un aumento en la mortalidad.^(33,34)

Los linfocitos B desempeñan un papel multifacético en la sepsis más allá de la producción de inmunoglobulinas. También generan citoquinas, actúan como células presentadoras de antígenos y regulan la respuesta inmune innata.^(35,36,37)

La interacción de los patógenos con los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) induce la activación inicial de los linfocitos B innatos, lo que desencadena una respuesta inmune.^(35,38,39) En el shock séptico, se ha observado un deterioro funcional marcado de los linfocitos B en los pacientes fallecidos, lo que resulta en una disminución en la producción de IgM y niveles reducidos en general.⁽⁴⁰⁾ Además, las proporciones de los subgrupos de células B periféricas difieren significativamente entre los pacientes con shock séptico y los controles sanos.⁽⁴¹⁾ Asimismo, se ha demostrado que los sobrevivientes de la sepsis presentan niveles significativamente más altos de inmunoglobulinas en

comparación con los no sobrevivientes.⁽⁴²⁾ Estos hallazgos sugieren que la disfunción de los linfocitos B puede tener un impacto importante en el curso y los resultados de la sepsis.

En el contexto del shock séptico, se ha dado un deterioro funcional considerable en los linfocitos B de los pacientes fallecidos, lo que resulta en una disminución en la producción de inmunoglobulina M (IgM) y niveles generales reducidos de IgM.⁽⁴⁰⁾ Además, las proporciones de los subgrupos de células B en sangre periférica difieren significativamente entre pacientes con shock séptico y controles sanos.⁽⁴¹⁾ Por otro lado, los sobrevivientes de sepsis presentan niveles significativamente más altos de linfocitos B circulantes, especialmente en las primeras 24 horas desde el inicio de la sepsis, lo cual se atribuye a la liberación de IgM, un anticuerpo crucial en la lucha contra las bacterias gramnegativas.⁽³⁵⁾

Además de la linfopenia, se ha observado una mayor tasa de apoptosis en las células presentadoras de antígenos (APC) y monocitos, lo que se asocia con una disminución en la producción de citoquinas proinflamatorias.^(36,37,39-44) Este proceso implica una reducción en la expresión del antígeno leucocitario humano DR (HLA-DR) en la superficie de los monocitos y las células dendríticas, lo que afecta el reconocimiento de patógenos y disminuye la capacidad de opsonización con proteínas receptoras de células T. Esta disminución interrumpe las respuestas Th1 y Th2, que son componentes esenciales de la inmunidad adaptativa.⁽⁴⁵⁾ La incapacidad de los monocitos para restaurar los niveles normales de HLA-DR durante la sepsis se asocia negativamente con el pronóstico y la tolerancia a las endotoxinas en las etapas iniciales de la enfermedad.⁽⁴⁶⁻⁴⁷⁾

En la sepsis, la infección aguda induce un aumento significativo en la producción de células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) a partir de la granulopoyesis. Estas células supresoras liberan citoquinas antiinflamatorias que agravan la inmunosupresión.^(7,48)

En la sepsis, se ha observado una expresión elevada de moléculas inhibitoras de punto de control inmunológico, como la proteína de muerte programada 1 (PD-1), en células T, APC y células epiteliales tisulares periféricas. La interacción entre PD-1 y su receptor, PD1-R, suprime la función de los leucocitos y conduce

a la apoptosis de las células inmunes, lo que contribuye al agotamiento adicional de células T y B, disfunción de APC y expansión de células reguladoras T (Tregs).^(9,41,49-51) La inhibición de la apoptosis controlada de las células inmunes se ha demostrado beneficiosa en el tratamiento de la sepsis.⁽⁵²⁾ Además, la inmunosupresión adquirida en la sepsis está mediada por mecanismos epigenéticos y metabólicos que resultan en la reprogramación de las células inmunes.⁽⁵³⁾ Después de la activación de genes proinflamatorios en la fase temprana de la sepsis, se producen alteraciones mediadas por histonas que llevan a la conversión de la cromatina abierta (eucromatina) a una forma compacta e inactiva (heterocromatina).^(53,54) Estos procesos epigenéticos están íntimamente relacionados con vías metabólicas como la glucólisis y la fosforilación oxidativa, que acumulan productos metabólicos como el acetil-coenzima A (acetil-CoA) y el nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) durante la sepsis. Estos productos actúan como cofactores para las enzimas epigenéticas y tienen un impacto negativo en la transcripción génica.^(55,56)

Además de los mecanismos epigenéticos, el control genético postraducciona es facilitado por ácidos ribonucleicos no codificantes, como los microARN (miARN), que regulan finamente la expresión de proteínas. Estos miARN se pueden detectar en fluidos corporales como la saliva y el plasma, y tienen un impacto sistemático en las funciones celulares.⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾

Impacto de la Sepsis en la Enfermedad Crónica Crónica (CCI) y el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA): El avance en el diagnóstico precoz y el soporte orgánico en la sepsis ha reducido la mortalidad en pacientes críticamente enfermos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).⁽⁶¹⁻

⁶⁴⁾ Sin embargo, muchos supervivientes de sepsis desarrollan una Enfermedad Crónica Crónica (CCI), que implica disfunción orgánica persistente y, en algunos casos, puede derivar en el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA).

La CCI (complicación crónica de la sepsis) afecta a un número significativo de personas que se han recuperado de la sepsis, especialmente en países desarrollados con poblaciones envejecidas. Esta condición requiere atención a largo plazo y estrategias de manejo específicas para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

En relación con el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en la sepsis, es importante tener en cuenta que la disfunción pulmonar a menudo está relacionada con condiciones preexistentes como neumonía, EPOC, aspiración, embolia pulmonar o contusión pulmonar. Estas lesiones pueden progresar hacia el SDRA, que se define mediante los criterios de Berlín.⁽⁶⁵⁾

En el caso del shock séptico, se observa una alta incidencia de SDRA grave, que puede llegar al 40 %, especialmente cuando hay una afección pulmonar presente.^(66,67) El SDRA desencadena una serie de eventos que contribuyen a la disfunción de varios órganos, como los riñones, el hígado, el sistema cardiovascular y el sistema nervioso central, los cuales a menudo persisten durante la progresión de la enfermedad.⁽⁶⁸⁾

La fase exudativa, caracterizada por el daño al endotelio pulmonar y el aumento de la permeabilidad capilar, lo que resulta en la acumulación de líquido y proteínas en los espacios alveolares.

La fase proliferativa, en la cual se observa la proliferación de células alveolares tipo II y fibroblastos en respuesta al daño pulmonar.

La fase fibroproliferativa, donde se produce la formación de tejido fibroso en los espacios alveolares, lo cual puede llevar a la fibrosis pulmonar irreversible.

Este proceso patogénico puede llevar a la disfunción pulmonar grave y la aparición del SDRA en el contexto de la sepsis. Es importante destacar que esta interacción descontrolada de citoquinas inflamatorias y mediadores celulares no solo afecta los pulmones, sino que también tiene efectos en otros órganos, contribuyendo al desarrollo del síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS) en la sepsis.

Cuando se considera el síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS) inducido por sepsis, los pulmones emergen como el órgano diana predominante, incluso en ausencia de una patología pulmonar primaria evidente en muchos casos. La patogénesis del SDRA en la sepsis está intrincadamente vinculada a una interacción incontrolada y compleja entre citoquinas inflamatorias y mediadores celulares, provocando daño en la unidad alveolo-capilar. Este proceso se clasifica en tres fases superpuestas:

1. Fase exudativa: Caracterizada por la presencia de edema y hemorragia alveolar en los primeros días.
2. Fase proliferativa: Se observa la organización y reparación de los tejidos.
3. Fase fibrótica: Generalmente se manifiesta después de 3-4 semanas desde el inicio del SDRA, y se caracteriza por la presencia de fibrosis colagenosa.

El daño directo o indirecto al epitelio y endotelio pulmonar desencadena un aumento en la permeabilidad capilar alveolar, lo que resulta en la filtración progresiva de líquido rico en proteínas. Estas proteínas plasmáticas inactivan el factor surfactante, cuya producción también se ve disminuida debido al daño continuo a los neumocitos tipo 2. La consecuente deficiencia en el tensioactivo conduce a un aumento de la tensión superficial dentro de los alvéolos, lo que produce una microatelectasia difusa.⁽⁶⁹⁾

La lesión en las membranas capilares alveolares se agrava con la retención de neutrófilos en la microcirculación pulmonar. La liberación local de mediadores inflamatorios por parte de los neutrófilos y los macrófagos que migran hacia los alvéolos y el espacio intersticial contribuye a la lesión y destrucción difusa de las células endoteliales. Al mismo tiempo, se produce un depósito de leucocitos y plaquetas, acompañado de la destrucción progresiva de los neumocitos alveolares tipo I, mientras que los neumocitos alveolares tipo II sufren hiperplasia. En una etapa avanzada, estos cambios dan lugar a una condición morfológica llamada daño alveolar difuso (DAD).⁽⁷⁰⁾

A medida que progresa el SDRA inducido por sepsis, a pesar de los avances en el tratamiento, la persistencia del exudado de líquido rico en proteínas y la mayor infiltración de células inmunes, como neutrófilos, células mononucleares, fibroblastos y linfocitos, conduce a una progresión de la insuficiencia respiratoria y a una transformación irreversible de la estructura pulmonar.⁽⁷¹⁾ Esto puede dar lugar al desarrollo de fibrosis pulmonar y afectar negativamente la función respiratoria del paciente.

Según estudios previos,^(68,9,41,69-72) la sepsis se caracteriza por un aumento en la expresión de la proteína PD-1 en células T, APC y células epiteliales, mientras que los linfocitos B y T expresan el receptor inhibitor PD1-R. La interacción entre PD-1 y PD1-R suprime la función de los leucocitos y promueve la apoptosis de

las células inmunes, resultando en el agotamiento de células T y B, disfunción de APC y expansión de células reguladoras T (Treg). Sin embargo, la supresión simultánea de la respuesta inflamatoria puede llevar a una pérdida extensa de células inmunes y una incapacidad del huésped para defenderse eficazmente contra patógenos invasores. Estudios demuestran que la inhibición de la apoptosis de las células inmunes puede ser beneficiosa en la sepsis.⁽⁷³⁾

La inmunosupresión en la sepsis se debe a mecanismos epigenéticos y metabólicos. La conversión de la estructura cromatina y la alteración de vías metabólicas como la glucólisis y la fosforilación oxidativa juegan un papel importante. Estos cambios metabólicos causan acumulación de productos como acetil-CoA y NAD, que actúan como cofactores para enzimas epigenéticas, afectando negativamente la transcripción génica. Además, los miARN, ARN no codificantes, también desempeñan un papel importante en el control genético postranscripcional.

Durante la sepsis, se han identificado mecanismos epigenéticos y metabólicos que contribuyen a la inmunosupresión adquirida. Después de la activación de genes proinflamatorios en las etapas tempranas de la sepsis, se producen modificaciones en las histonas que causan la conversión de la eucromatina en heterocromatina silente.^(74,75) Estos cambios epigenéticos se encuentran vinculados a vías metabólicas como la glucólisis y la fosforilación oxidativa, que pueden resultar en la acumulación de productos metabólicos como acetil-CoA y NAD durante el curso de la sepsis. Estos productos actúan como cofactores para las enzimas epigenéticas histona acetiltransferasa e histona desacetilasas sirtuina-1, lo cual tiene un efecto negativo en la transcripción génica.^(73,76)

Además, los ARN no codificantes, especialmente los microARN (miARN), desempeñan un papel importante en el control genético postraduccional. Los miARN son moléculas de ARN monocatenarias que no codifican proteínas y se conservan ampliamente a lo largo de la evolución. Estos miARN desempeñan funciones clave en el silenciamiento de genes y la regulación precisa de la expresión de proteínas.⁽⁷⁷⁾

El proceso de transcripción y procesamiento de los miARN ocurre principalmente en el núcleo celular y está mediado por diferentes factores, como la ARN

polimerasa II, la RNasa III y el complejo DGCR8 (región crítica 8 del síndrome de DiGeorge).⁽⁷⁸⁾ Después del procesamiento, los miARN se desplazan al citoplasma, donde se unen a los ARNm a través del complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC, por sus siglas en inglés). RISC es una maquinaria compleja que incluye la RNasa III, la proteína de unión al ARN regulada por transactivación y las proteínas Argonauta-2.

La interacción de los miARN con los ARNm objetivo puede tener diferentes efectos, como la inhibición de la traducción o incluso la degradación del ARNm, lo que afecta los niveles de expresión proteica.⁽⁷⁹⁾ Cada ARNm puede ser regulado por múltiples miARN y, a su vez, cada miARN puede controlar cientos de ARNm.⁽⁷⁹⁾

Se ha encontrado la presencia de miARN en diversos fluidos corporales, como la saliva, la orina y el plasma. Los miARN son resistentes a las condiciones ambientales, como la temperatura y el pH, así como a la actividad de las enzimas que degradan el ARN, lo que les permite influir en las funciones celulares de manera sistémica.^(80,81) Por ejemplo, se ha observado que los miARN modulan la cascada de señalización activada por los receptores tipo Toll (TLR), lo que ayuda a atenuar la respuesta inflamatoria excesiva durante una infección.⁽⁸²⁾

En 2012, Gentile *et al.*⁽⁸³⁾ describieron el síndrome de inflamación persistente, inmunosupresión y síndrome de catabolismo (PICS) en pacientes quirúrgicos de UCI con una estancia prolongada. Anteriormente conocido como "MOF tardío", "CARS" o "curso clínico complicado", el PICS se caracteriza por inflamación persistente, inmunosupresión y estancia prolongada en UCI, y se asocia con malos resultados clínicos. También puede desarrollarse en pacientes ancianos con sarcopenia e inmunosenescencia tras trauma, cirugía mayor o sepsis.⁽⁸⁴⁾

Aunque el cuidado intensivo ha reducido la mortalidad en la UCI por sepsis, muchos sobrevivientes desarrollan enfermedad crítica crónica (CCI) con disfunción orgánica persistente. Algunos desarrollarán el fenotipo PICS, asociado con mala calidad de vida y evolución lenta hacia la muerte.⁽⁸⁵⁾ Se espera un aumento de casos de CCI en sobrevivientes de sepsis debido al envejecimiento de la población, una condición debilitante con implicaciones personales y sociales.⁽⁸⁶⁾

En relación al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) asociado a la sepsis, es importante considerar otras enfermedades pulmonares subyacentes en pacientes críticamente enfermos, como neuromusculares o EPOC.⁽⁸⁶⁾ La sepsis contribuye al desarrollo del SDRA a través de una respuesta inflamatoria sistémica. El manejo implica soporte respiratorio, ventilación mecánica y en ocasiones, ECMO.^(87,88,89)

El síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS) inducido por sepsis afecta principalmente a los pulmones, incluso en ausencia de patología pulmonar primaria en muchos casos. El SDRA inducido por sepsis se produce debido a una interacción descontrolada y compleja entre citoquinas inflamatorias y mediadores celulares que dañan la unidad alveocapilar. Se pueden distinguir tres fases superpuestas en el SDRA inducido por sepsis:⁽⁸⁹⁾

1. Fase exudativa: caracterizada por edema y hemorragia alveolar en los primeros días.
2. Fase proliferativa: marcada por la organización y reparación de los tejidos.
3. Fase fibrótica: generalmente ocurre después de 3-4 semanas desde el inicio del SDRA y se caracteriza por la formación de fibrosis colágena.

El daño al epitelio y endotelio pulmonar aumenta la permeabilidad capilar alveolar, causando acumulación de líquido rico en proteínas. Esto inactiva el factor surfactante y reduce su producción, lo cual genera un aumento de la tensión superficial en los alvéolos y microatelectasia difusa.⁽⁹⁰⁾ Si el exudado persiste, se produce una alteración patológica en la arquitectura pulmonar con acumulación de colágeno, formando un patrón de panal microquístico y fibrosis que afecta los conductos bronquiales, dando lugar a bronquiectasias.⁽⁹¹⁾ Estos cambios estructurales comprometen la elasticidad pulmonar y la capacidad respiratoria.

La fibrosis pulmonar secundaria al SDRA inducido por sepsis afecta los conductos alveolares y el intercambio gaseoso, generando espacios de aire agrandados y alterados, lo que contribuye al aumento del espacio muerto. Aunque inicialmente ayuda a regular la respuesta inflamatoria, este fenómeno se convierte en un factor limitante para mantener la homeostasis gaseosa en el sistema respiratorio. La fibrosis pulmonar resultante representa un desafío

clínico importante, ya que la fase crónica es irreversible y compromete permanentemente la función pulmonar, a pesar de las intervenciones tempranas que pueden revertir las etapas iniciales de la lesión pulmonar.

La sepsis puede causar disfunción cardíaca aguda (miocardiopatía séptica). Afecta ambos ventrículos y provoca insuficiencia circulatoria en contexto de infección sistémica. Edad y obesidad aumentan riesgo. Pacientes presentan signos de insuficiencia circulatoria asociados con la infección. Mecanismos incluyen alteración circulación miocárdica, depresión cardíaca y deterioro mitocondrial cardíaco.⁽⁹⁰⁾

Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes pueden clasificarse en tres grupos fundamentales:⁽⁹⁰⁾

1. Alteración de la Circulación Miocárdica:

- La vasodilatación arterial, resultado de la pérdida del tono vascular, contribuye significativamente a la inestabilidad hemodinámica asociada con la sepsis.

- La disfunción endotelial inducida por sepsis también desempeña un papel crucial, afectando la distribución microcirculatoria del flujo sanguíneo coronario.⁽⁹¹⁾

2. Depresión Cardíaca Directa:

- La disminución de la respuesta adrenérgica miocárdica se atribuye a la reducción de los receptores β -adrenérgicos y sus componentes, influenciados por mediadores proinflamatorios como IL- 1β y TNF- α .

- IL- 1β estimula la síntesis de óxido nítrico (NO), cuyos efectos adversos incluyen la supresión de la respuesta adrenérgica y el deterioro funcional de las mitocondrias, contribuyendo así a la gravedad de la disfunción cardíaca.^(92,93)

3. Deterioro de la Función Mitocondrial Cardíaca:

- El NO, además de su impacto directo en los receptores β -adrenérgicos y la respuesta adrenérgica, induce un deterioro funcional de las mitocondrias, vinculándose a la gravedad de la disfunción cardíaca y la mortalidad asociada.^(94,95,96)

El entendimiento integral de estos mecanismos fisiopatológicos es esencial para mejorar las estrategias terapéuticas dirigidas no solo a las fases agudas, sino

también a la progresión crónica de la disfunción cardíaca inducida por sepsis. La identificación de nuevos blancos terapéuticos puede ser crucial para optimizar los resultados clínicos y mitigar el impacto adverso de esta compleja condición cardiovascular.

Influencia del Sistema del Complemento y Disfunción Mitocondrial en la Miocardiopatía Séptica:

La miocardiopatía séptica, una manifestación compleja de la sepsis en el corazón, involucra diversos mecanismos patofisiológicos, entre ellos la activación del sistema del complemento y la disfunción mitocondrial, que han emergido como contribuyentes esenciales al desarrollo de esta condición cardíaca crítica.^(97,98)

Impacto del Sistema del Complemento

La activación del factor C5 del complemento (C5a) emerge como un mediador proinflamatorio crucial durante la sepsis, exacerbando la disfunción cardíaca. Este proceso promueve la liberación de enzimas granulares, citoquinas adicionales y especies reactivas de oxígeno (ROS), intensificando la quimiotaxis de los neutrófilos.⁽⁹⁹⁾ La vinculación directa entre la activación del complemento y la disfunción cardíaca se revela a través de este desencadenante proinflamatorio y su impacto en la respuesta cardíaca ante la infección sistémica.⁽⁹⁷⁾

Disfunción Mitocondrial

La disfunción metabólica de las mitocondrias miocárdicas, esencial para el suministro continuo de ATP al corazón, ha sido identificada como un mecanismo clave en el desarrollo de la miocardiopatía séptica.^(97,98) Dado que los cardiomiocitos albergan un gran número de mitocondrias, la conexión estrecha entre la disfunción cardíaca y la disfunción mitocondrial se vuelve evidente.⁽⁹⁹⁾

1. Efectos de ROS y RNS:

- El aumento de los niveles de ROS y especies reactivas de nitrógeno (RNS) impacta negativamente la fosforilación oxidativa y directamente inhibe la respiración mitocondrial, pudiendo inducir apoptosis y daño celular adicional.^(100,101)

- La deficiencia de antioxidantes durante la sepsis, aunque vinculada al estrés oxidativo, aún no ha demostrado beneficios clínicamente significativos.⁽¹⁰²⁻¹⁰³⁾

2. Desregulación de la Distribución de Ca²⁺:

- Las citoquinas y otros mediadores desencadenan la sobrecarga de Ca²⁺ en las mitocondrias, perturbando la función de almacenamiento de Ca²⁺ del retículo sarcoplásmico.

- La sobrecarga de Ca²⁺ lleva a la apertura de los poros de transición de permeabilidad mitocondrial (mPTP), desencadenando daño mitocondrial mediado por caspasa.^(104,105)

3. Liberación de ADN Mitocondrial y Activación Inmune:

- La sobrecarga de Ca²⁺ y la apertura de mPTPs facilitan la liberación de ADN mitocondrial circular (ADNmt) al citosol.

- Actuando como un DAMP, el ADNmt activa la respuesta inmune a través de TLR-9, una respuesta que muestra variaciones significativas entre sobrevivientes y no sobrevivientes de sepsis.⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾

Influencia del Sistema del Complemento y Disfunción Mitocondrial en la Miocardiopatía Séptica:

La miocardiopatía séptica, una manifestación compleja de la sepsis en el corazón, involucra mecanismos patofisiológicos como la activación del sistema del complemento y la disfunción mitocondrial.^(97,98) Estos factores han surgido como contribuyentes esenciales al desarrollo de esta condición cardíaca crítica.

1. Impacto del Sistema del Complemento:

- La activación del factor C5 del complemento (C5a) juega un papel crucial durante la sepsis, exacerbando la disfunción cardíaca.

- Esto promueve la liberación de enzimas granulares, citoquinas y especies reactivas de oxígeno (ROS), intensificando la respuesta inflamatoria.

- La activación del complemento se vincula directamente con la disfunción cardíaca ante la infección sistémica.⁽⁹⁷⁾

2. Disfunción Mitocondrial:

- La disfunción de las mitocondrias miocárdicas, que son responsables del suministro de ATP al corazón, desempeña un papel clave en la miocardiopatía séptica.^(97,98)

- La estrecha conexión entre la disfunción cardíaca y la disfunción mitocondrial se debe al gran número de mitocondrias presentes en los cardiomiocitos.⁽⁹⁹⁾

1. Efectos de ROS y RNS:

- El aumento de ROS y RNS inhibe la respiración mitocondrial, induce apoptosis y daño celular.^(100,101)

- La deficiencia de antioxidantes en la sepsis no ha mostrado beneficios clínicos significativos.⁽¹⁰²⁻¹⁰³⁾

2. Desregulación de la Distribución de Ca²⁺:

- Las citoquinas y otros mediadores causan sobrecarga de Ca²⁺ en las mitocondrias y daño mediado por caspasa a través de la apertura de los poros mPTP.^(104,105)

3. Liberación de ADN Mitocondrial y Activación Inmune:

- La sobrecarga de Ca²⁺ y la apertura de los poros mPTP facilitan la liberación de ADNmt al citosol.

Actuando como DAMP, el ADNmt activa la respuesta inmune a través de TLR-9, con variaciones entre sobrevivientes y no sobrevivientes de sepsis.⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾

Comprender estos mecanismos es fundamental para desarrollar estrategias terapéuticas dirigidas a la disfunción mitocondrial y la activación del sistema del complemento en la miocardiopatía séptica.

Papel de las Inmunoglobulinas en la Sepsis:

Las inmunoglobulinas, producidas por células plasmáticas, desempeñan un papel crucial en el sistema inmune humano, especialmente en la sepsis.⁽¹⁰⁹⁾

1. Clases principales de inmunoglobulinas:

- IgA, IgG e IgM: las clases más importantes en la inmunidad humoral.

- IgA: contribuye a la inmunidad de la mucosa.

- IgG: provoca opsonización, activación del complemento y reacciones secundarias de anticuerpos.

- IgM: destaca por su función en la activación del complemento.⁽¹¹⁰⁾

2. Sinergia en Sepsis y Shock Séptico:

- Las inmunoglobulinas IgA, IgG e IgM interactúan sinérgicamente en sepsis y shock séptico.

- La presencia simultánea de niveles bajos de estas inmunoglobulinas se relaciona con menor supervivencia en pacientes con sepsis o shock séptico.^(40,111-112)

3. Etiología de Niveles Bajos:

- Los niveles bajos de inmunoglobulinas en la sepsis tienen una etiología compleja y multifactorial.

- Las posibles causas incluyen disfunción endotelial con fuga vascular, redistribución a tejidos inflamados, consumo de complemento, catabolismo excesivo y regulación a la baja en la producción y secreción debido a la inmunosupresión secundaria.^(12,109,111,112,113)

La tercera revisión de las definiciones de consenso, Sepsis-3, ha redefinido la sepsis y la disfunción orgánica es ahora indicador clave.⁽¹¹⁴⁾ Se eliminó la categoría de "sepsis grave" y se establece que la sepsis incluye la infección y disfunción orgánica. El shock séptico se mantiene con cambios menores. La comprensión de las inmunoglobulinas es importante para estrategias terapéuticas efectivas.

Conclusiones

Se requiere más investigación y mejores herramientas diagnósticas y de tratamiento.

Consideraciones éticas

El autor declara que el presente estudio fue aprobado por el Consejo Científico de las instituciones participantes. La investigación se realizó conforme a los principios de la ética médica, la Declaración de Helsinki. Se procedió según las normas éticas institucionales y nacionales vigentes.

Referencias Bibliográficas

1. Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-

analysis. Crit Care. 2019;23:196. Disponible <https://10.1186/s13054-019-2478-6>.

2. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, *et al* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Crit Care Med. 2021;149(11):e1063-e1143. Disponible <https://10.1097/CCM.0000000000005337>.

3. 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. 2023;13:350. Disponible <https://doi.org/10.3390/life13020350>.

4. Rubio I, Osuchowski MF, Shankar-Hari M, Skirecki T, Winkler MS, Lachmann G, *et al*. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research. Lancet Infect Dis. 2019;19:e422–e36. Disponible [https://10.1016/S1473-3099\(19\)30567-5](https://10.1016/S1473-3099(19)30567-5).

5. Kuwabara S, Goggins E, Okusa MD. The Pathophysiology of Sepsis-Associated AKI. CJASN. 2022;17(7):1050-1069. Disponible <https://10.2215/CJN.00850122>.

6. Wiersinga WJ, van der Poll T. Immunopathophysiology of human sepsis. BioMedicine. 2022;86:104363. Disponible <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104363>.

7. Zhang W, Jiang H, Wu G, Huang P, Wang H, An H, Liu S, Zhang W. The pathogenesis and potential therapeutic targets in sepsis. Mol Clin Oncol. 2023;10.1002/mco2.418. Disponible <https://doi.org/10.1002/mco2.418>.

8. Cao M, Wang G, Xie J. Immune dysregulation in sepsis: experiences, lessons and perspectives. Cell Death Discov. 2023;9:465. Disponible <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01766-7>.

9. Koc S, Celebi S, Hanikoglu F, Polat Y, Borku Uysal B, Dokur M, Ozer T, Yavuzer S, Islamoglu MS, Cengiz M, Vardar G, Kupeli İ. Can the Reduction of Cytokines

Stop the Progression of Sepsis? *Cureus*. 2022;14(2):e22325. Disponible

<https://10.7759/cureus.22325>.

10. Parthasarathy U, Kuang Y, Thakur G, Hogan JD, Wyche TP, Norton JE Jr, Killough JR, Sana TR, Beakes C, Shyong B, Zhang RN, Gutierrez DA, Filbin M, Christiani DC, Therien AG, Woelk CH, White CH, Martinelli R. Distinct subsets of neutrophils crosstalk with cytokines and metabolites in patients with sepsis.

iScience. 2023 Jan 7;26(2):105948. Disponible

<https://10.1016/j.isci.2023.105948>. PMID: 36756375; PMCID: PMC9900520.

11. Tang H, Qin S, Li Z, Gao W, Tang M, Dong X. Early immune system alterations in patients with septic shock. *Front Immunol*. 2023;14:1126874. Disponible

<https://10.3389/fimmu.2023.1126874>. PMID: 36845110; PMCID: PMC9947342

12. Daix T, Guerin E, Tavernier E, Mercier E, Gissot V, Herault O, *et al*. Multicentric standardized flow cytometry routine assessment of patients with sepsis to predict clinical worsening. *Chest*. 2018;154:617–27. Disponible

<https://10.1016/j.chest.2018.03.058>.

13. Cox LE, Walstein K, Vollger L, Reuner F, Bick A, Dotsch A, *et al*. Neutrophil extracellular trap formation and nuclease activity in septic patients. *BMC Anesthes*. 2020;20:15. Disponible

<https://10.1186/s12871-019-0911-7>.

14. Ortmann W, Kolaczowska E. Age is the work of art? Impact of neutrophil and organism age on neutrophil extracellular trap formation. *Cell Tissue Res*.

2018;371:473–:88. Disponible <https://10.1007/s00441-017-2751-4>.

15. Kwok AJ, Allcock A, Ferreira RC, *et al*. Neutrophils and emergency granulopoiesis drive immune suppression and an extreme response endotype during sepsis. *Nat Immunol*. 2023;24:767–779. Disponible

<https://10.1038/s41590-023-01490-5>.

16. Saito S, Uchino S, Hayakawa M, Yamakawa K, Kudo D, Iizuka Y, *et al*.

Epidemiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis and validation

of scoring systems. J Crit Care. 2019;50:23–30. Disponible

<https://10.1016/j.jcrc.2018.11.009>.

17. Iba T, Levy JH, Thachil J, Susen S, Levi M, Scarlatescu E. Comunicación de los Comités Científicos de Normalización de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia sobre los biomarcadores relacionados con el endotelio vascular en la coagulación intravascular diseminada. J Trombo hemostático. 2023; 21(3):691-699. Disponible: <https://10.1016/j.jtha.2022.11.032>. E.

18. Iba T, Arakawa M, Di Nisio M, Gando S, Anan H, Sato K, et al. Newly proposed sepsis-induced coagulopathy precedes international society on thrombosis and haemostasis overt-disseminated intravascular coagulation and predicts high mortality. J Intensive Care Med. 2020;35:643–9. Disponible

<https://10.1177/0885066618773679>.

19. Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. Sem Thromb Hemost. 2020;46:89–95. Disponible

<https://10.1055/s-0039-1694995>.

20. Van Hinsbergh V. Endothelium - Role in regulation of coagulation and inflammation. Semin Immunopathol. 2011 Aug;34(1):93-106. Disponible

<https://10.1007/s00281-011-0285-5>.

21. Kruger-Genge A, Blocki A, Franke RP, Jung F. Vascular endothelial cell biology: an update. Int J Mol Sci. 2019;20:4411. Disponible

<https://10.3390/ijms20184411>.

22. de Nooijer AH, Kotsaki A, Kranidioti E, Kox M, Pickkers P, Toonen EJM, Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG. Complement activation in severely ill patients with sepsis: no relationship with inflammation and disease severity. Crit Care. 2023 16;27(1):63. Disponible <https://10.1186/s13054-023-04344-6>..

23. van der Poll T, Shankar-Hari M, Wiersinga WJ. La inmunología de la sepsis. Inmunidad. 2021; 54(11):2450-2464. Disponible:

<https://10.1016/j.immuni.2021.10.012>. PMID: 34758337.

24. Citation: Berton RR, McGonagil PW, Jensen IJ, Ybarra TK, Bishop GA, Harty JT, et al. Sepsis leads to lasting changes in phenotype and function of naïve CD8 T cells. PLoS Pathog 2023;19(10):e1011720.

<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.101172>

25. Sommerfeld O, Medyukhina A, Neugebauer S, Ghait M, Ulferts S, Lupp A, et al. Targeting complement C5a receptor 1 for the treatment of immunosuppression in sepsis. Mol Ther. 2020;29:338–346. Disponible

<https://10.1016/j.ymthe.2020.09.008>.

26. Seiler DL, Kähler KH, Kleingarn M, Sadik CD, Bieber K, Köhl J, et al. The complement receptor C5aR2 regulates neutrophil activation and function contributing to neutrophil-driven epidermolysis bullosa acquisita. Front Immunol. 2023;14:1197709. Disponible <https://10.3389/fimmu.2023.1197709>.

27. Vlaar APJ, de Bruin S, Busch M, Timmermans S, van Zeggeren IE, Koning R, et al. Anti-C5a antibody IFX-1 (vilobelimab) treatment versus best supportive care for patients with severe COVID-19 (PANAMO): an exploratory, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet Rheumat. 2020;2:e764–e773. Disponible

[https://10.1016/S2665-9913\(20\)30341-6](https://10.1016/S2665-9913(20)30341-6).

28. Zhang W, Fang X, Gao C, Song C, He Y, Zhou T, et al. MDSCs in sepsis-induced immunosuppression and its potential therapeutic targets. Cytokine Growth Factor Rev. 2023;69:90-103. Disponible

<https://10.1016/j.cytogfr.2022.07.007>.

29. Lindell RB, Meyer NJ. Interrogating the sepsis host immune response using cytomics. Crit Care. 2023;27:93. Disponible <https://10.1186/s13054-023-04366-0>.

30. Yao RQ, Zhao PY, Li ZX, Liu YY, Zheng LY, Duan Y, et al. El perfil del transcriptoma unicelular de la sepsis identifica monocitos HLA-DRS100A con función inmunosupresora. Mil Med Res. 2023; 10(1):27. Disponible:

<https://10.1186/s40779-023-00462-y>.

31. Magierowicz M, Lechevalier N, Freynet N, Pastoret C, Badaoui B, Ly-Sunnaram B, *et al.* Reference Values for WBC Differential by Hematoflow Analysis. *Am J Clin Pathol.* 2019;151(3):324–327. Disponible <https://10.1093/ajcp/aqy147>.
32. Tang H, Qin S, Li Z, Gao W, Tang M, Dong X. Early immune system alterations in patients with septic shock. *Front Immunol.* 2023;14:1126874. Disponible <https://10.3389/fimmu.2023.1126874>.
33. Adigbli D, Liu R, Meyer J, Cohen J, Di Tanna GL, Gianacas C; *et al.* Valor pronóstico de la linfopenia persistente en la enfermedad crítica: estudio PIVOTAL. Linfopenia persistente precoz y riesgo de muerte en pacientes críticos con y sin sepsis. *Shock.* 2023 de diciembre de 28. <https://10.1097/SHK.0000000000002284>. Epub antes de imprimir. PMID: 38151771..
34. Fu X, Liu Z, Wang Y. Advances in the Study of Immunosuppressive Mechanisms in Sepsis. *J Inflamm Res.* 2023;16:3967-3981. Disponible <https://10.2147/JIR.S426007>.
35. Ma C, Liu H, Yang S, Li H, Liao X, Kang Y. The emerging roles and therapeutic potential of B cells in sepsis. *Front Pharmacol.* 2022;13:1034667. Disponible <https://10.3389/fphar.2022.1034667>.
36. Gawish R, Maier B, Obermayer G, Watzenboeck ML, Gorki AD, Quattrone F,. Un eje neutrófilo-célula B afecta el control del daño tisular en un modelo murino de infección bacteriana intraabdominal a través de Cxcr4. 2022 de septiembre de 30; 11:E78291. Disponible <https://10.7554/eLife.78291>. PMID: 36178806; PMCID: PMC9525059.
37. Arumugham VB, Rayi A. Inmunoglobulina intravenosa (IVIG). 2023 de julio de 3. En: StatPearls [Internet]. La Isla del Tesoro (FL): StatPearls Publishing; Enero de 2023–. PMID: 32119333. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554446/>.

38. Bayry J, Ahmed EA, Toscano-Rivero D, Vonniessen N, Genest G, Cohen CG, Dembele M, Kaveri SV, Mazer BD. Intravenous Immunoglobulin: Mechanism of Action in Autoimmune and Inflammatory Conditions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(6):1688-1697. Disponible <https://10.1016/j.jaip.2023.04.002>.
39. Bénard A, Jacobsen A, Brunner M, et al. Interleukin-3 is a predictive marker for severity and outcome during SARS-CoV-2 infections. *Nat Commun.* 2021;12:1112. Disponible <https://10.1038/s41467-021-21310-4>.
40. Krautz C, Maier SL, Brunner M, Langheinrich M, Giamarellos-Bourboulis EJ, Gogos C, et al. Reduced circulating B cells and plasma IgM levels are associated with decreased survival in sepsis - A meta-analysis. *J Crit Care.* 2018;45:71–5. Disponible <https://10.1016/j.jcrc.2018.01.013>.
41. Dong X, Liu Q, Zheng Q, Liu X, Wang Y, Xie Z, et al. Alterations of B cells in immunosuppressive phase of septic shock patients. *Crit Care Med.* 2020;48:815–21. Disponible: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004309>
42. Singer M, Torres A, Heinz CC, et al. The immunomodulating activity of trimodulin (polyvalent IgM, IgA, IgG solution): a post hoc analysis of the phase II CIGMA trial. *Crit Care.* 2023;27:436. Disponible: <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04719-9>
43. Jarczak D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis—Pathophysiology and Therapeutic Concepts. *Front Med.* 2021;8:628302. Disponible: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.628302>
44. Del Fresno C, Schulte LN, López-Collazo E. Editorial: Role of hypoxia-inducible factors in metabolic immune cell adaptation during sepsis. *Front Immunol.* 2023;(18)14:1194504. Disponible: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1194504>. PMID: 37143647.
45. Unar A, Bertolino L, Patauner F, Gallo R, Durante-Mangoni E. Decoding Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation: A Comprehensive

Review of Existing and Emerging Therapies. J Clin Med. 2023 Sep 22;12(19):6128. . Disponible: <https://doi.org/10.3390/jcm12196128>..

46. Liu S, Luo W, Szatmary P, Zhang X, Lin JW, Chen L, Liu D, Sutton R, Xia Q, Jin T, Liu T, Huang W. Monocytic HLA-DR Expression in Immune Responses of Acute Pancreatitis and COVID-19. Int J Mol Sci. 2023;24(4):3246. . Disponible: <https://doi.org/10.3390/ijms24043246>.

47. Shankar-Hari M, Datta D, Wilson J, Assi V, Stephen J, Weir CJ, *et al.* Early PRediction of sepsis using leukocyte surface biomarkers: the ExPRES-sepsis cohort study. Inten Care Med. 2018;44:1836–48. Disponible: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5389-0>

48. Lee MJ, Bae J, Lee JH, Park YJ, Lee HAR, Mun S, *et al.* Serial Change of Endotoxin Tolerance in a Polymicrobial Sepsis Model. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(12):6581. Disponible: <https://doi.org/10.3390/ijms23126581>

49. Veglia F, Perego M, Gabrilovich D. Myeloid-derived suppressor cells coming of age. Nat Immunol. 2018;19:108–19. Disponible: <https://doi.org/10.1038/s41590-017-0022-x>

50. Hawkins RB, Raymond SL, Stortz JA, Horiguchi H, Brakenridge SC, Gardner A, *et al.* Chronic critical illness and the persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome. Front Immunol. 2018;9:1511. . Disponible: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01511>

51. Lee MJ, Bae J, Lee JH, Park YJ, Lee HAR, Mun S, *et al.* Serial Change of Endotoxin Tolerance in a Polymicrobial Sepsis Model. Int J Mol Sci. 2022;23(12):6581. . Disponible: <https://doi.org/10.3390/ijms23126581>

52. Zhang W, Jiang H, Wu G, Huang P, Wang H, An H, *et al.* The pathogenesis and potential therapeutic targets in sepsis. MedComm. 2023 Nov 20;4(6):e418. . Disponible: <https://doi.org/10.1002/mco2.418>.

53. Dan Wu¹, Yuxin Shi, Hao Zhang , Changhong Miao,Wu D, Shi Y, *et al.* Epigenetic mechanisms of immune remodeling in sepsis: targeting histone modification. *Cell Death Dis.* 2023;14:112. . Disponible: <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05656-9>
54. Qu L, Yin T, Zhao Y, Lv W, Liu Z, Chen C *et al.* Muerte celular *Discov.* 2023 de junio de 23; 9(1):188. <https://10.1038/s41420-023-01489-9>. Histone demethylases in the regulation of immunity and inflammation. *Cell Death Discov.* 2023;9:188. . Disponible: <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01489-9>
55. Xu C, Li J, Liang Z, Zhong Y, Zhang Z, Hu X, *et al.* Sirtuins in macrophage immune metabolism: A novel target for cardiovascular disorders. *Int J Biol Macromol.* 2024;256(Part 1):128270. . Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.128270>.
56. Diener C, Keller A, Meese E. The miRNA–target interactions: An underestimated intricacy. *Nucleic Acids Res.* 2023;gkad1142. . Disponible: <https://doi.org/10.1093/nar/gkad1142>.
57. Teng C, Zhang C, Guo F, Song L, Fang Y. Advances in the Study of the Transcriptional Regulation Mechanism of Plant miRNAs. *Life.* 2023;13(9):1917. . Disponible: <https://doi.org/10.3390/life13091917>
58. Zheng X, Zhang Y, Lin S, Li Y, Hua Y, Zhou K. Diagnostic significance of microRNAs in sepsis. *PLoS ONE.* 2023;18(2):e0279726. . Disponible: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279726>
59. Bryniarski K, Fernández-Messina L, Askenase PW, Nazimek K. Editorial: Extracellular vesicles as potent modulators of immunity. *Front Cell Dev Biol.* 2023;11:1278498. Disponible: <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1278498>.
60. Bryzgunova O, Konoshenko M, Zaporozhchenko I, Yakovlev A, Laktionov P. Isolation of Cell-Free miRNA from Biological Fluids: Influencing Factors and Methods. *Diagnostics.* 2021;11(5):865. . Disponible: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11050865>

61. Mukherjee S, Patra R, Behzadi P, Masotti A, Paolini A, Sarshar M. Toll-like receptor-guided therapeutic intervention of human cancers: molecular and immunological perspectives. *Front Immunol.* 2023;14:1244345. . Disponible: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1244345>
62. Suganuma S, Idei M, Nakano H, Koyama Y, Hashimoto H, Yokoyama N, *et al.* Impact of Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome during Intensive Care Admission on Each Post-Intensive Care Syndrome Component in a PICS Clinic. *J Clin Med.* 2023;12(16):5427. . Disponible: <https://doi.org/10.3390/jcm12165427>
63. Li R, Ye JJ, Gan L, Zhang M, Sun D, Li Y, *et al.* Respuesta inflamatoria traumática: papel fisiopatológico y valor clínico de las citocinas. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2023 Dic 27. Disponible: <https://10.1007/s00068-023-02388-5>. Epub antes de imprimir. PMID: 38151578.
64. Horiguchi H, Loftus TJ, Hawkins RB, Raymond SL, Stortz JA, Hollen MK, *et al.* Innate immunity in the persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome and its implications for therapy. *Front Immunol.* 2018;9:595. . Disponible: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00595>
65. Grupo de Trabajo para la Definición de SDRA; Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Síndrome de dificultad respiratoria aguda: la definición de Berlín. *JAMA.* 2012; 307(23):2526-33. Disponible: <https://10.1001/jama.2012.5669>.
66. Xu H, Sheng S, Luo W, Xu X, Zhang Z. Acute respiratory distress syndrome heterogeneity and the septic ARDS subgroup. *Front Immunol.* 2023;14:1277161.: Disponible: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1277161>
67. Grotberg JC, Reynolds D, Kraft BD. Management of severe acute respiratory distress syndrome: a primer. *Crit Care.* 2023;27:289. Disponible: <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04572-w>

68. Fawley JA, Tignanelli CJ, Werner NL, Kasotakis G, Mandell SP, Glass NE, Dries DJ, Costantini TW, Napolitano LM. American Association for the Surgery of Trauma/American College of Surgeons Committee on Trauma clinical protocol for management of acute respiratory distress syndrome and severe hypoxemia. *J Trauma Acute Care Surg.* 2023;95(4):592-602. Disponible: <https://10.1097/TA.0000000000004046>.
69. Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40:31–9. Disponible: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683996>
70. Diamond M, Peniston HL, Sanghavi DK, *et al.* Acute Respiratory Distress Syndrome. [Updated 2023 Apr 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436002/>
71. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, *et al.* Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5:18. Disponible: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0069-0>
72. Mayerhöfer T, Perschinka F, Klein SJ, Peer A, Lehner GF, Bellmann R, *et al.* Incidence, risk factors and outcome of acute kidney injury in critically ill COVID-19 patients in Tyrol, Austria: a prospective multicenter registry study. *J Nephrol.* 2023;36(9):2531-2540. . Disponible: <https://10.1007/s40620-023-01760-3>.
73. Zarbock A, Koyner JL, Gomez H, Pickkers P, Forni L, Acute Disease Quality Initiative group. Sepsis-associated acute kidney injury—treatment standard. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39(1):26-35. Disponible: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad142>
74. Buchanan C, Mahmoud H, Cox E, Noble R, Prestwich B, Kasmi I, *et al.* Multiparametric MRI assessment of renal structure and function in acute kidney injury and renal recovery. *Clin Kidney J.* 2021;14(8):1969–1976. . Disponible: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa221>

75. Bruno RR, Wollborn J, Fengler K, *et al.* Direct assessment of microcirculation in shock: a randomized-controlled multicenter study. *Intensive Care Med.* 2023;49:645–655. Disponible: <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07098-5>
76. Kwiatkowska E, Kwiatkowski S, Dziedziejko V, Tomasiewicz I, Domański L. Renal Microcirculation Injury as the Main Cause of Ischemic Acute Kidney Injury Development. *Biology.* 2023;12(2):327. Disponible: <https://doi.org/10.3390/biology12020327>
77. Poston JT, Koyner JL. Sepsis-associated acute kidney injury. *BMJ.* 2019;364:k4891. . Disponible: <https://doi.org/10.1136/bmj.k4891>
78. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gomez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int.* 2019;96:1083–99. Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.05.026>
79. Wang D, Sun T, Liu Z. Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Intensive Care Res.* 2023;3:251–258. . Disponible: <https://doi.org/10.1007/s44231-023-00049-0>
80. Romejko K, Markowska M, Niemczyk S. The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):10470. . Disponible: <https://doi.org/10.3390/ijms241310470>
81. Assadi F, Sharbaf FG. Urine KIM-1 as a potential biomarker of acute renal injury after circulatory collapse in children. *Pediatr Emerg Care.* 2019;35:104–7. . Disponible: <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000000886>
82. Pan HC, Yang SY, Chiou TTY, *et al.* Comparative accuracy of biomarkers for the prediction of hospital-acquired acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2022;26:349. Disponible: <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04223-6>
83. Weiss R, von Groote T, Ostermann M, *et al.* The Role of Cell Cycle Arrest Biomarkers for Predicting Acute Kidney Injury in Critically Ill COVID-19 Patients:

A Multicenter, Observational Study. Crit Care Med. 2023;51(8):992–1000.

Disponible: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005853>

84. Cho WY, Lim SY, Yang JH, Oh SW, Kim MG, Jo SK. Inhibidor tisular urinario de la metaloproteinasa-2 y la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7 como biomarcadores de pacientes con lesión renal aguda establecida. Korean J Intern Med. 2020 M; 35(3):662-671. Disponible:

<https://10.3904/kjim.2018.266>.

85. Huang F, Zeng Y, Lv L, Chen Y, Yan Y, Luo L, *et al*. Predictive value of urinary cell cycle arrest biomarkers for all-cause acute kidney injury: a meta-analysis. Sci Rep. 2023;13:6037. . Disponible:

<https://doi.org/10.1038/s41598-023-33233-9>

86. Nierhaus A, Bloos F, Wilson DC, Elke G, Meybohm P; Grupo de Ensayos de Cuidados Críticos S *et al*. Predicting the requirement for renal replacement therapy in intensive care patients with sepsis. Crit Care. 2018;22:201. .

Disponible: <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2135-5>

87. Papp M, Kiss N, Baka M, Trásy D, Zubek L, Fehérvári P, *et al*. Procalcitonin-guided antibiotic therapy may shorten length of treatment and may improve survival—a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2023;27:394. .

Disponible: <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04677-2>.

88. Roedl K, Jarczak D, Fischer M, Haddad M, Boenisch O, de Heer G, *et al*. MR-proAdrenomedullin as predictor of renal replacement therapy in a cohort of critically ill patients with COVID-19. Biomarkers. 2021;2021:1–20. Disponible:

<https://doi.org/10.1080/1354750X.2021.1905067>

89. Geri G, Vignon P, Aubry A, Fedou AL, Charron C, Silva S, *et al*. Cardiovascular clusters in septic shock combining clinical and echocardiographic parameters: a post hoc analysis. Intensive Care Med. 2019;45:657–67. Disponible:

<https://doi.org/10.1007/s00134-019-05596-z>

90. Habimana R, Choi I, Cho HJ, Kim D, Lee K, Jeong I. Sepsis-induced cardiac dysfunction: a review of pathophysiology. *Acute Crit Care*. 2020;35:57–66.: Disponible: <https://doi.org/10.4266/acc.2020.00248>
91. Song J, Fang X, Zhou K, Bao H, Li L. Sepsis induced cardiac dysfunction and pathogenetic mechanisms (Review). *Mol Med Rep*. 2023;28(6):227. Disponible: <https://doi.org/10.3892/mmr.2023.13114>
92. Liu Y, Zhang D, Yin D. Pathophysiological Effects of Various Interleukins on Primary Cell Types in Common Heart Disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6497. Disponible: <https://doi.org/10.3390/ijms24076497>
93. Iravani Saadi M, Salami J, Abdi H, et al. Expression of Interleukin 1, Interleukin 27 and TNF α genes in patients with Ischemic cardiomyopathy versus idiopathic dilated cardiomyopathy: a case-control study. *Health Sci Rep*. 2022;5:e701. . Disponible: <https://doi.org/10.1002/hsr2.701>
94. Song J, Fang X, Zhou K, Bao H, Li L. Sepsis induced cardiac dysfunction and pathogenetic mechanisms (Review). *Mol Med Rep*. 2023;28(6):227. Disponible: <https://doi.org/10.3892/mmr.2023.13114>
95. Zhao Y, Zhou Y, Wang D, Huang Z, Xiao X, Zheng Q, Li S, Long D, Feng L. Mitochondrial Dysfunction in Metabolic Dysfunction Fatty Liver Disease (MAFLD). *Int J Mol Sci*. 2023;24(24):17514. Disponible: <https://doi.org/10.3390/ijms242417514>
96. Rodrigues PRS, Picco N, Morgan BP, Ghazal P. Sepsis target validation for repurposing and combining complement and immune checkpoint inhibition therapeutics. *Expert Opin Drug Discov*. 2021;16(5):537–551. Disponible: <https://doi.org/10.1080/17460441.2021.1851186>
97. Rahmel T, Marko B, Nowak H, et al. Mitochondrial dysfunction in sepsis is associated with diminished intramitochondrial TFAM despite its increased cellular expression. *Sci Rep*. 2020;10:21029. Disponible: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78195-4>

98. Deutschman CS, Hellman J, Roca RF, et al. The surviving sepsis campaign: basic/translational science research priorities. *ICMx*. 2020;8:31. Disponible: <https://doi.org/10.1186/s40635-020-00312-4>
99. Nedel W, Deutschendorf C, Portela LVC. Sepsis-induced mitochondrial dysfunction: A narrative review. *World J Crit Care Med*. 2023;12(3):139-152. . Disponible: <https://10.5492/wjccm.v12.i3.139>. PMID: 37397587; PMCID: PMC10308342
100. Zhao R, Jiang S, Zhang L, Yu Z. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling (Review). *Int J Mol Med*. 2019;44:3-15. Disponible: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4188>
101. Pierre A, Bourel C, Favory R, Brassart B, Wallet F, Daussin FN, et al. Sepsis-like Energy Deficit Is Not Sufficient to Induce Early Muscle Fiber Atrophy and Mitochondrial Dysfunction in a Murine Sepsis Model. *Biology*. 2023;12:529. Disponible <https://doi.org/10.3390/biology12040529>
102. Star B. Mitochondrial dysfunction in sepsis: identifying mechanisms and novel therapies. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. 2023. Disponible: <https://doi.org/10.33612/diss.813786185>
103. Skulachev VP, Vyssokikh MY, Chernyak BV, et al. Mitochondrion-targeted antioxidant SkQ1 prevents rapid animal death caused by highly diverse shocks. *Sci Rep*. 2023;13:4326. Disponible: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31281-9>
104. Bernardi P, Gerle C, Halestrap AP, et al. Identity, structure, and function of the mitochondrial permeability transition pore: controversies, consensus, recent advances, and future directions. *Cell Death Differ*. 2023;30:1869–1885. Disponible: <https://doi.org/10.1038/s41418-023-01187-0>
105. Khalid N, Patel P D, Alghareeb R, et al. The Effect of Sepsis on Myocardial Function: A Review of Pathophysiology, Diagnostic Criteria, and Treatment. *Cureus*. 2022;14(6):e26178.: Disponible: <https://doi.org/10.7759/cureus.26178>

106. Biasizzo M and Kopitar-Jerala N. Interplay Between NLRP3 Inflammasome and Autophagy. *Front Immunol.* 2020;11:591803. Disponible: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.591803>
107. Nidadavolu LS, Feger D, Chen D, *et al.* Associations between circulating cell-free mitochondrial DNA, inflammatory markers, and cognitive and physical outcomes in community dwelling older adults. *Immun Ageing.* 2023;20:24. Disponible: <https://doi.org/10.1186/s12979-023-00342-y>
108. Shu Q, She H, Chen X, Zhong L, Zhu J, Fang L. Identification and experimental validation of mitochondria-related genes biomarkers associated with immune infiltration for sepsis. *Front Immunol.* 2023;14:1184126. Disponible: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1184126>
109. Berlot G, Zanchi S, Moro E, Tomasini A, Bixio M. The Role of the Intravenous IgA and IgM-Enriched Immunoglobulin Preparation in the Treatment of Sepsis and Septic Shock. *J Clin Med.* 2023 Jul 12;12(14):4645. Disponible: <https://doi.org/10.3390/jcm12144645>.
110. Keyt BA, Baliga R, Sinclair AM, Carroll SF, Peterson MS. Structure, function, and therapeutic use of IgM antibodies. *Antibodies.* 2020;9:53. Disponible: <https://doi.org/10.3390/antib9040053>
111. Berlot G, Scamperle A, Istrati T, Dattola R, Longo I, Chillemi A, *et al.* Kinetics of Immunoglobulins in Septic Shock Patients Treated With an IgM- and IgA-Enriched Intravenous Preparation: An Observational Study. *Front Med.* 2021;8:605113. Disponible: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.605113>
112. Wang F, Cui Y, He D, Gong L, Liang H. Natural killer cells in sepsis: Friends or foes? *Front Immunol.* 2023;14:1101918. Disponible: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1101918>
113. Ahuja SK, Manoharan MS, Lee GC, *et al.* Immune resilience despite inflammatory stress promotes longevity and favorable health outcomes

including resistance to infection. Nat Commun. 2023;14:3286. Disponible:

<https://doi.org/10.1038/s41467-023-38238>

114. Singer M, Deutschman CS, Seymour ChW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-810. Disponible:

<https://10.0001/jama.2016.0287>.

Conflictos de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación

No se recibió ningún tipo de financiación para la realización de la investigación o publicación del manuscrito.

Declaración

Los resultados de la presente investigación y la opinión de su autor, necesariamente no refleja la posición de la Sociedad Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias o del Grupo Nacional de la especialidad

Contribución de autoría

Conceptualización: Vivian Rosario Mena Miranda

Análisis formal: Vivian Rosario Mena Miranda

Investigación: Vivian Rosario Mena Miranda

Metodología: Vivian Rosario Mena Miranda

Redacción (borrador original): Vivian Rosario Mena Miranda

Redacción (revisión y edición): Vivian Rosario Mena Miranda