

Exploración de los mecanismos subyacentes que impactan el endotelio en estado séptico

Exploration of the underlying mechanisms that impact the endothelium in septic state

Rebecca Bentley¹, Dennis Monzerrat López Samayoa², Jared Leonardo Aguilar Ramírez³, Paloma Guadalupe Rivera Ayala⁴ y Shirley Guadalupe Badillo Martínez⁵

¹ Estudiante de la Licenciatura en Medicina, Universidad Autónoma de Durango, ORCID: 0009-0002-6370-1499

² Estudiante de la Licenciatura en Medicina, Universidad Autónoma de Durango, ORCID: 0009-0000-4376-7947

³ Estudiante de la Licenciatura en Medicina, Universidad Autónoma de Durango, ORCID: 0009-0002-2334-1863

⁴ Estudiante de la Licenciatura en Medicina, Universidad Autónoma de Durango, ORCID: 0009-0009-1341-6893

⁵ Estudiante de la Licenciatura en Medicina, Universidad Autónoma de Durango, ORCID: 0009-0006-5203-9988

Fecha de recepción del manuscrito: 15/04/2024 Fecha de aceptación del manuscrito: 12/05/2024 Fecha de publicación: 3/06/2024

Resumen—La sepsis es el resultado de una respuesta inadecuada del sistema inmunológico ante una infección, lo que produce una disfunción orgánica, siendo el endotelio el principal órgano en activarse ante este caso. El objetivo general de la investigación es describir los cambios patológicos endoteliales que son característicos de la sepsis junto con otros objetivos específicos que son el investigar que sucede al endotelio en casos de sepsis y en divulgar las manifestaciones que se presentan de forma cascada. La siguiente revisión narrativa consta de un diseño cualitativo y descriptiva de la literatura existente sobre el tema. Se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos como PubMed, Ovid, Medline, Embase, utilizando las palabras clave “endothelium”, “sepsis”, “endothelial dysfunction”. Se analizó, sintetizó e interpretó la evidencia de una manera integradora y narrativa. En un estado séptico se produce una disfunción endotelial generalizada que comprende múltiples alteraciones estructurales y funcionales. Además, el trastorno de la vasoreactividad y las propiedades procoagulantes son las principales alteraciones endoteliales observadas en la sepsis, comprometiendo la integridad y función del endotelio vascular. La sepsis es una condición de emergencia médica debido a las alteraciones que provoca una disfunción endotelial. Su potencial de causar morbilidad debe de promover una atención adecuada e integral para disminuir sus efectos catastróficos.

Palabras clave—Endotelial, Sepsis, Infección, Patogénesis

Abstract—Sepsis is the result from an inadequate response of the immune system when facing an infection, thus producing organic dysfunction, making the endothelium the principal organ to activate in this case. The general objective of this investigation is to describe the pathological endothelial changes that are characteristic in sepsis; the specific objectives include to investigate what happens to the endothelium in septic cases and to divulge the manifestations that present in its cascading form. The following narrative review involves a qualitative and descriptive design from existing literature that covers this topic. A bibliographic search using bibliographic databases such as PubMed, Ovid, Medline, Embase was used, while searching using the keywords such as “endothelium”, “sepsis”, and “endothelial dysfunction”. The evidence was analyzed, synthesized, and interpreted in an integral and narrative manner. Septic state produces a generalized endothelial dysfunction that involves multiple structural and functional alterations. The vasoreactive and procoagulant properties are the main endothelial alterations observed in sepsis, compromising the integrity and function of the vascular endothelium. Sepsis is a medical emergency condition due to the alterations provoked by endothelial dysfunction. Its potential to cause morbidity and mortality should promote adequate and integral medical attention in order to reduce its catastrophic effects.

Keywords—endothelium, sepsis, infection, pathogenesis

INTRODUCCIÓN

La sepsis es una disfunción orgánica potencialmente mortal que resulta de la respuesta del cuerpo ante una infección. [Dolmatova, 2021] Está relacionada a una condición inflamatoria sistémica que ocurre como complicación de una infección y en casos severos puede estar asociada a una disfunción orgánica aguda y potencialmente mortal,

siendo esta una causa común de enfermedad y alta mortalidad en adultos mayores, mujeres embarazadas, adultos jóvenes, pacientes con enfermedades subyacentes y hospitalizados, quienes son los grupos poblacionales más propensos a sufrir un estado séptico. Dentro de las principales etiologías de sepsis están las infecciones bacterianas causadas por cocos gram negativos, seguido de infecciones parasitarias

y en menor prevalencia fúngicas. El reconocimiento temprano de la sepsis y el tratamiento adecuado son esenciales para reducir las lesiones y la mortalidad de los sistemas del organismo.

Se calcula que, en el año 2017, a nivel global se presentaron alrededor de 48,9 millones de casos de sepsis, siendo 11 millones de muertes las que se asociaron. Teniendo así un importante porcentaje sobre las defunciones a nivel mundial. En el mismo año, se estimó que 20 millones de los casos de sepsis, se presentaron en niños, siendo 2,9 millones las defunciones en niños menores de 5 años.

La sepsis es una afección mortal, la cual se llega a producir cuando el sistema inmunitario del cuerpo responde de gran manera a una infección, lesionando sus propios tejidos y órganos. Y es causada por una respuesta abrumadora del huésped a la infección que resulta en una insuficiencia orgánica. El endotelio es un contribuyente activo a la sepsis y, como tal, representa un objetivo importante para la terapia. Durante la sepsis, las células endoteliales amplifican la respuesta inmune y activan el sistema de coagulación. Son un objetivo y una fuente de inflamación y sirven como enlace entre las respuestas inmunes locales y sistémicas. En respuesta a las citoquinas producidas por las células inmunitarias, el endotelio expresa moléculas de adhesión y produce compuestos vasoactivos, citocinas inflamatorias y quimioatractores, cambiando así de un estado anticoagulante a un estado procoagulante. Estas respuestas contribuyen al control local de la infección, pero la activación sistémica puede conducir a trombosis microvascular, permeabilidad capilar, hipotensión, hipoxia tisular y, en última instancia, daño tisular. (Ver Fig. 1.).

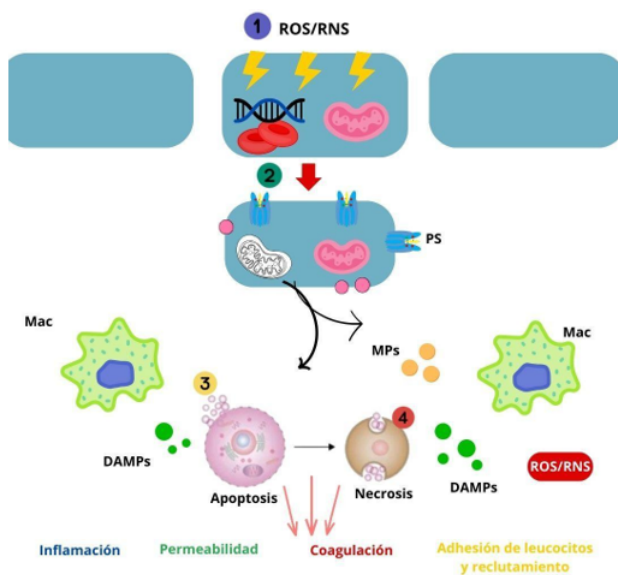


Fig. 1: Fuente: elaboración propia por Dennis Monzerrat López Samayoa

Estructura y función del endotelio vascular fisiológico

El endotelio compone parte del sistema circulatorio y se localiza en la pared interior o íntima de los vasos corporales. Consiste en un mono capa que mantiene contacto directo con la sangre y sus componentes. [Guadalupe, 2023] No solo forma parte del modo de transportación de sangre a

los tejidos, pero también se ha descubierto y declarado que el endotelio es un órgano activo de una manera endocrina y metabólica. [Kruger, 2019]

Una de las funciones del endotelio es la vasoconstricción o vasodilatación por medio de la producción y secreción de sustancias vasoactivas al trabajar en conjunto con el músculo liso vascular. Las células endoteliales contienen una superficie no adhesiva que fisiológicamente permite el funcionamiento de las plaquetas y la cascada de la coagulación al mantener la homeostasis. [Neubauer, 2022] Juega un rol activo en la permeabilidad de los vasos por ejemplo en caso de los capilares y sus solutos. Además, participa con el sistema inmune al ceder el paso de los neutrófilos en momentos de reclutamiento leucocitario y forman parte de la estructura mecánica contra patógenos. [Guadalupe, 2023]

Las células endoteliales en un estado homeostático sirven para brindar una buena fluidez de sangre. Su fenotipo ofrece una heterogeneidad que beneficia a la variedad de necesidades que se requiere del cuerpo humano. Esta heterogeneidad incluye una variedad en cuanto a la morfología, su expresión genética e incluso en la variedad de los tipos de vasos que son las arterias, venas, y capilares. [Kruger, 2019] La activación endotelial puede conducir a su defunción ante el desequilibrio del homeostasis como en el caso de sepsis. (Ver Fig. 2.).

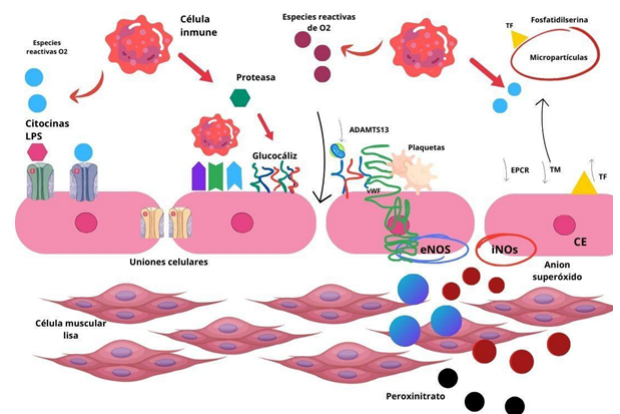


Fig. 2: Fuente: Elaboración propia por Dennis Monzerrat López Samayoa

Disfunción endotelial en el estado séptico

Durante la sepsis se han reconocido 3 fenotipos principales los cuales sufren alteraciones durante la misma los cuales serían el fenotipo proinflamatorio en el cual NF-κB que es un factor de transcripción implicado en todas las reacciones inflamatorias importantes. Está implicado en la producción de citoquinas, la expresión de moléculas, la supervivencia y la diferenciación celular. Luego encontramos el Fenotipo pro-adhesivo en el caso de este el endotelio activado y la eliminación del glucocálix en condiciones sépticas conducen a una mayor expresión en la membrana de moléculas de adhesión que median el tráfico y el reclutamiento de leucocitos en el área de infección. La migración transendotelial implica la alteración de la unión estrecha y la molécula de adhesión de células endoteliales plaquetarias. Finalmente tendríamos el fenotipo procoagulante. Este en la sepsis actúa de modo que las células endoteliales adquieren propiedades procoagulantes y antifibrinolíticas que ayudan

a prevenir la diseminación de la infección. Luego, el factor tisular inicia la cascada de coagulación. [Raia, 2022]

El estrés oxidativo es el resultado de la producción anormal de las especies reactivas. [Sahoo, 2024] Como ya se ha mencionado, la sepsis produce lesión al nivel endotelial, pero también provoca una disfunción en el proceso químico de la respiración mitocondrial. Esta disfunción conduce a una reducción de los niveles de consumo de ATP y O₂, disminuyendo directamente los niveles de energía y el aporte oxigenico a un nivel celular. El déficit de la respiración mitocondrial genera un aumento de las especies reactivas de oxígeno (EROS), lo que se le llama estrés oxidativo.

En casos fisiológicos, debe de existir un balance entre la formación de las especies reactivas de oxígeno y de su remoción de la cual se encargan los antioxidantes endógenos que están en busca de estas sustancias toxicas del endotelio. [Sahoo, 2024] Pero cuando ocurre la desregulación de la respiración mitocondrial como en casos de sepsis, sucede una cascada de fenómenos que conducen al daño endotelial. El estrés oxidativo provocado por el exceso de las especies reactivas de oxígeno crea un ambiente citotóxico en el endotelio junto con la inflamación que ve en aumento en casos de sepsis. [Joffre, 2021] La patogénesis que impide el buen funcionamiento endotelial va a provocar déficits en la vasomotricidad y la permeabilidad de los vasos. También va a provocar un estado procoagulante y la adhesión de los leucocitos y plaquetas. [Joffre, 2021]

A través de los cambios estructurales y funcionales que el proceso respiratorio mitocondrial sufre durante la sepsis, el estrés oxidativo brinda un medio perfecto para los mediadores proinflamatorios. La disminución del aporte ATP promueve la muerte celular a través de la apoptosis y necrosis; el ADN contiene enzimas que son esenciales para la supervivencia celular, pero cuando las especies reactivas afectan a esas enzimas, puede provocar a su destrucción y a una muerte celular. (Ver Fig. 3.).

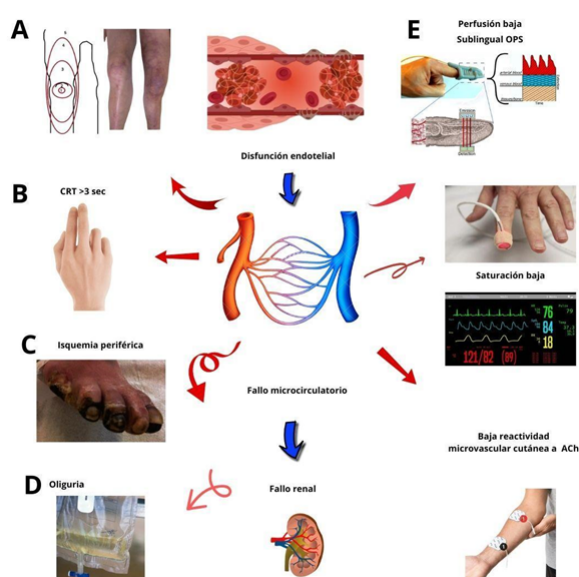


Fig. 3: Fuente: elaboración propia por Dennis Monzerrat López Samayoa

Respuesta inflamatoria y activación endotelial (fisiopatología)

La sepsis es una afección sistémica que afecta prácticamente a todos los órganos y tejidos, siendo el endotelio de las principales células en encontrar y responder a la agresión. Durante la sepsis, las dos funciones principales de las células endoteliales (CE) son amplificar la respuesta inmune y activar el sistema de coagulación. La activación endotelial ayuda localmente a combatir la fuente de infección, la activación sistémica puede provocar trombosis microvascular, permeabilidad capilar, hipotensión, hipoxia tisular y, en última instancia, daño tisular. (Dolmatova, 2021)

La sepsis no es sólo un proceso de respuesta inflamatoria sistémica o trastorno inmunológico, sino que implica cambios en la función de múltiples órganos del cuerpo, por ejemplo a nivel celular y molecular, la patogénesis de la sepsis es extremadamente compleja e incluye desequilibrio en la respuesta inflamatoria, disfunción inmune, daño mitocondrial, coagulopatía, anomalías de la red inmune neuroendocrina, estrés del retículo endoplásmico, autofagia y otros procesos fisiopatológicos, y en última instancia conduce a disfunción orgánica. [Raia, 2022]

La hiperinflamación en la sepsis se manifiesta como shock y fiebre. La inflamación en la sepsis es impulsada principalmente por leucocitos, citoquinas, radicales de oxígeno, células endoteliales y los sistemas del complemento y de la coagulación.

Mientras que la activación local de estos proinflamatorios y los mecanismos procoagulantes después de la infección son parte de inmunidad innata protectora, su actividad incontrolada causa daños colaterales y juega un papel clave en la patogenia de la sepsis. La actividad incontrolada de pro-citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la IL-1 β desempeña un papel importante en la lesión tisular. La inflamación en la sepsis se amplifica por neutrófilos activados, que liberan oxígeno reactivo especies y proteasas. Las proteasas pueden ser parte de la neutro-trampas extracelulares de Phil (NET), que son extracelulares redes de fibras liberadas por neutrófilos activados, y que además de proteasas, contienen histonas y ADN. La alteración de los NET aumenta la carga bacteriana y mortalidad en sepsis experimental, demostrando la importancia de los NET en la defensa del huésped. [Wiersinga, 2022]

La coagulación intravascular diseminada es otra de las afecciones que se hacen presentes en la sepsis, siendo una de las complicaciones más graves y con una tasa de mortalidad extremadamente alta en todo el mundo; se desconoce el mecanismo exacto y el orden desencadenante de los eventos, pero el endotelio desempeña un papel importante en este proceso.

Uno de los mecanismos presentes es la alteración de la membrana EC por el complejo de ataque a la misma que aumentan aún más la inflamación y activan la vía microtrombótica. la activación de esta vía media la activación plaquetaria y la exocitosis de multímeros del factor von Willebrand inusualmente grandes de las CE e inicia la microtrombogénesis. Durante el proceso inflamatorio generado en la sepsis, los mediadores inflamatorios como la IL-6, la hemoglobina libre de plasma, los fragmentos proteolíticos del VWF, la toxina Shiga y los autoanticuerpos neutralizan-

tes pueden inactivar ADAMTS-13, siendo también inhibido por la plasmina, trombina y productos de la coagulación, así como también especies reactivas de oxígeno (ROS) derivadas de neutrófilos. En conjunto estos eventos conducen a un mayor riesgo de coagulación intravascular diseminada (CID). (Dolmatova, 2021) Finalmente, en la sepsis, el endotelio libera mayores cantidades de inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), suprimiendo así la vía fibrinolítica, creando un desequilibrio entre las vías protrombótica y antifibrinolítica, lo que conduce a la diseminación de trombos microvasculares ricos en fibrina como se observa en la CID, dando como resultado la formación de trombos microvasculares en todo el organismo. (Dolmatova, 2021)

La cascada de coagulación es activa en respuesta de un daño tisular y en esta se involucran varios factores (I-XIII) durante la sepsis, la cascada de coagulación es desencadenada por células activadas del sistema inmunológico innato, como neutrófilos y monocitos, lo que resulta en la formación de coágulos principalmente en la microcirculación, proceso conocido como inmunotrombosis. Aunque este proceso tiene como objetivo proteger al huésped mediante la inhibición de la diseminación y supervivencia del patógeno, la disfunción endotelial y las complicaciones microtrombóticas pueden conducir rápidamente a una disfunción de múltiples órganos. [World Health Organization, 2020] El endotelio vascular tiene un papel fundamental en varios procesos fisiológicos como la regulación del tono vasomotor, la hemostasia primaria, el equilibrio osmótico y la función de la barrera vascular. La hemostasia primaria es el proceso en el que las plaquetas se adhieren, activan y agregan para restaurar la integridad vascular después de una agresión. El endotelio sintetiza y expresa factores clave que regulan la hemostasia, como el factor von Willebrand y el factor tisular. Cuando el endotelio se daña, el vWF queda expuesto a la circulación y puede iniciar el reclutamiento de plaquetas en la lesión. [Dolmatova, 2021] (Ver Fig. 4.).

Biomarcadores de disfunción endotelial y dianas terapéuticas para el tratamiento de la disfunción endotelial en el estado séptico

Por ser el endotelio un componente que se encuentre distribuido por todo el cuerpo humano, su activación conduce a liberación de biomarcadores. La presencia de los biomarcadores de la disfunción del endotelio forma parte de un diagnóstico dirigido a la sepsis y en monitorear su progreso o mejoría. [Zhang, 2022] Para nombrar los tipos de biomarcadores de la disfunción endotelial, existen las proteínas, citocinas, moléculas de adhesión y las micro partículas.

La PCR, que forma parte de los biomarcadores tipo proteína, es el mediador inflamatorio sistémico de forma aguda y disminuye la liberación del óxido nítrico. La activación del estado proinflamatorio del endotelio en la sepsis genera la liberación de las citocinas como el, $\text{TNF-}\alpha$, IL-6, IL-8, and IL-18. [Zhang, 2022] El IL-18 es producido por los macrófagos ayuda con el reclutamiento de otros IL-6 participa en una variedad de procesos inmunitarios cuando es estimulado. Las moléculas de adhesión endotelial como la E-selectina y la P-selectina son biomarcadores muy notorios de la activación endotelial. El biomarcador ADMA representa el nombre dimetilarginina asimétrica; es un inhibidor endógeno de la síntesis del óxido nítrico. [Dowsett, 2020] La elevación de ADMA es un biomarcador potente no solo de la activación endotelial, sino también en la sepsis. Las moléculas de adhesión endotelial como la E-selectina y la P-selectina son biomarcadores muy notorios de la activación endotelial que promueven la disfunción del endotelio y la migración de los leucocitos. [Zhang, 2022] Las micro partículas son sustancias del desprendimiento de las membranas de varias células.

Gracias a la investigación y la elaboración de guías médicas, un tratamiento adecuado y eficaz dirigido al endotelio y a la sepsis ayuda a disminuir las comorbilidades y mortalidades. [Srzcic, 2022] A través del conocimiento de su patogénesis y su relación con el endotelio, se conoce que la sepsis es un padecimiento que produce varios efectos graves en el cuerpo, su manejo terapéutico debe de abarcar lo siguiente: reducir la inflamación sistémica, combatir la infección, mejorar el estado inmunitario deficiente, manejar la coagulopatía, reincorporar líquidos, y, sobre todo, regresar el cuerpo al homeostasis. [Huang, 2019]

Por la respuesta excesiva de la inflamación, el manejo puede incluir los antagonistas de las citocinas para revertir el estado proinflamatorio y para mantener el funcionamiento de los órganos, ya que las citocinas juegan un papel importante de la patogénesis de la sepsis. [Jarczak, 2022] La eliminación de los mediadores inflamatorios es un manejo terapéutico eficaz en disminuir la disfunción endotelial y la sepsis. [Zhang, 2021] El suministro de antimicrobiales se recomienda de manera inmediata tras el reconocimiento de sepsis para eliminar el patógeno causante de la infección y su respuesta exagerada. [Rehn, 2022] Durante la patogénesis de la sepsis, el endotelio forma parte del efecto de la cascada de la coagulación que, por ende, perjudica el estado inflamatorio; la activación de la cascada resulta en la formación de fibrina de fibrinógeno que forma el trombo con plaquetas agregantes. [Neubauer, 2022] El uso de Heparina de bajo peso molecular o la Heparina no fraccionada

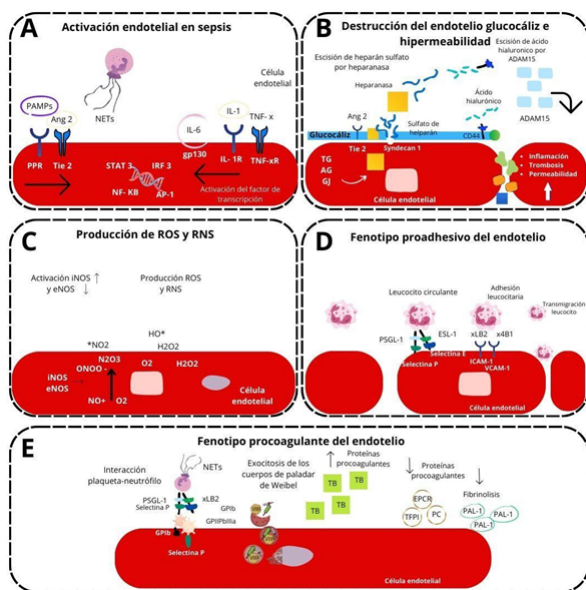


Fig. 4: Fuente: elaboración propia por Dennis Monzerrat López Samayoa

son recomendados en el uso de tratamiento de acuerdo a la guía internacional del manejo de sepsis y choque séptico 2021. [Maneta, 2023]

Impacto a largo plazo en la salud

Prevenir o mitigar

La mejor manera de reducir el riesgo de una sepsis es evitando las infecciones y para esto se pueden tomar las siguientes medidas: una buena higiene personal, como lavarse las manos y preparar los alimentos sin riesgo de contaminación, evitar el agua sucia o los olores insalubres, recibir las vacunas recomendadas (contra la gripe, la neumonía y otras infecciones), llevar una alimentación saludable, lactancia materna en el caso de los recién nacidos y recibir atención inmediata si desarrolla signos de infección.

Una sepsis siempre es una afección grave, pero el riesgo es mayor en el caso de las personas que viven con el VIH, tuberculosis, malaria y otras enfermedades infecciosas.

Consecuencias

La septicemia ocurre cuando una infección que se tiene provoca una reacción en cadena por todo el cuerpo. Las infecciones que pueden causar septicemia generalmente comienzan en los pulmones, vías urinarias, piel y tubo digestivo. Si no se trata a tiempo, el daño en los tejidos se puede causar rápidamente y llegar a una insuficiencia orgánica, así como a la muerte. Toda persona puede llegar a contraer una infección y muchas infecciones pueden causar septicemia.

2. METODOLOGÍA

La siguiente revisión narrativa “Exploración de los mecanismos subyacentes que impactan al endotelio en la sepsis”; consta de un diseño cualitativo, los 5 integrantes del equipo realizamos una revisión crítica y descriptiva de la literatura existente sobre el tema en cuestión. Al ser una revisión de alcance amplio, no sigue un protocolo estricto de búsqueda, selección y evaluación de estudios, la selección de estudios fue subjetiva y guiada por la experiencia del equipo. Dentro de la metodología iniciamos formulando la pregunta de investigación “¿qué cambios presenta el endotelio en estado séptico?”, esto con el objetivo de profundizar más en el tema y poder actuar de manera efectiva ante un cuadro de emergencia de sepsis. Se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos como PubMed, Ovid, Medline, Embase, utilizando las palabras clave “endothelium”, “sepsis”, “endothelial dysfunction”. Posteriormente los 15 artículos reclutados cumplieron con los criterios de inclusión: artículos actualizados (no menor a 5 años), publicados en inglés, ensayos clínicos, ECA’s, revisiones narrativas, estudios cuasi experimentales (RCT). Se analizaron, sintetizaron e interpretamos la evidencia de una manera integradora y narrativa. Nos enfocamos en proporcionar una visión general actualizada y completa del tema.

3. RESULTADOS

En un estado séptico se produce una disfunción endotelial generalizada que comprende múltiples alteraciones estructurales y funcionales. Uno de los hallazgos más consis-

tentes es el aumento de la permeabilidad vascular, lo que conduce a la fuga de los líquidos, proteínas y células sanguíneas desde la circulación hacia los tejidos circundantes. Este fenómeno se debe principalmente a disrupciones en las uniones estrechas entre las células endoteliales y a cambios en la conformación del citoesqueleto que promueven la formación de espacios intercelulares.

Otro hallazgo clave es la alteración de la vasoreactividad, como una respuesta disminuida a agentes vasoconstrictores y una hipersensibilidad a vasodilatadores. Esto se atribuye a un desequilibrio en la biodisponibilidad de óxido nítrico, así como a la disfunción de la vía del ácido araquidónico y las prostaglandinas. La disrupción de la reactividad vascular contribuye a la hipotensión y la disfunción orgánica múltiple características de la sepsis. Además, las células endoteliales expuestas a la inflamación séptica adquieren un fenotipo procoagulante y antifibrinolítico, con sobreexpresión de moléculas como el factor tisular y el inhibidor del activador del plasminógeno. Esto predispone a la formación de trombos intravasculares diseminados que pueden exacerbar el daño orgánico. En resumen, la disfunción de barrera, el trastorno de la vasoreactividad y las propiedades procoagulantes son las principales alteraciones endoteliales observadas en la sepsis según múltiples estudios, comprometiendo la integridad y función del endotelio vascular de forma generalizada.

4. DISCUSIÓN

La epidemiología de las consecuencias morbimortales de la sepsis es asombroso. La sepsis inicia con una reacción exagerada ante una infección. Los fenómenos endoteliales comienzan con la cascada de las manifestaciones de la alteración de la homeostasis. El entender su fisiopatología servirá a disminuir estas cifras a través de brindar un manejo y tratamiento adecuado y actualizado para los casos de sepsis. Este artículo, que brinde bases generales de las manifestaciones endoteliales en casos de sepsis junto con el uso de las guías intencionales que son aprobadas y basadas en evidencia forma un complejo fuerte para comprender que sucede en los fenómenos subyacentes de la sepsis.

5. CONCLUSIONES

En un estado séptico se produce una disfunción endotelial generalizada que comprende múltiples alteraciones estructurales y funcionales. Uno de los hallazgos más consistentes es el aumento de la permeabilidad vascular, lo que conduce a la fuga de los líquidos, proteínas y células sanguíneas desde la circulación hacia los tejidos circundantes. Este fenómeno se debe principalmente a disrupciones en las uniones estrechas entre las células endoteliales y a cambios en la conformación del citoesqueleto que promueven la formación de espacios intercelulares.

Otro hallazgo clave es la alteración de la vasoreactividad, como una respuesta disminuida a agentes vasoconstrictores y una hipersensibilidad a vasodilatadores. Esto se atribuye a un desequilibrio en la biodisponibilidad de óxido nítrico, así como a la disfunción de la vía del ácido araquidónico y las prostaglandinas. La disrupción de la reactividad vascular contribuye a la hipotensión y la disfunción orgáni-

ca múltiple características de la sepsis. Además, las células endoteliales expuestas a la inflamación séptica adquieren un fenotipo procoagulante y antifibrinolítico, con sobreexpresión de moléculas como el factor tisular y el inhibidor del activador del plasminógeno. Esto predispone a la formación de trombos intravasculares diseminados que pueden exacerbar el daño orgánico.

En resumen, la disfunción de barrera, el trastorno de la vasorreactividad y las propiedades procoagulantes son las principales alteraciones endoteliales observadas en la sepsis según múltiples estudios, comprometiendo la integridad y función del endotelio vascular de forma generalizada.

REFERENCIAS

1. Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. Geneva: World Health Organization. (2020).
2. Dolmatova, E. V., Wang, K., Mandavilli, R., & Griending, K. K. (2021). The effects of sepsis on endothelium and clinical implications. *Cardiovascular Research*, 117(1), 60–73. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa070>
3. Wiersinga, W. J., & van der Poll, T. (2022). Immunopathophysiology of human sepsis. *EBioMedicine*, 86(104363), 104363. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104363>
4. Huang, M., Cai, S., & Su, J. (2019). The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(21), 5376. <https://doi.org/10.3390/ijms20215376>
5. Guadalupe, M.-R.-V. (2023). El endotelio sano y su disfunción en el riesgo cardiovascular Adriana González-Villalva. 66.
6. Iba, T., & Levy, J. H. (2019). Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 17(2), 283–294. <https://doi.org/10.1111/jth.14371>
7. Krüger-Genge, Blocki, Franke, & Jung. (2019). Vascular endothelial cell biology: An update. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 4411. <https://doi.org/10.3390/ijms20184411>
8. Neubauer, K., & Zieger, B. (2022). Endothelial cells and coagulation. *Cell and Tissue Research*, 387(3), 391–398. <https://doi.org/10.1007/s00441-021-03471-2>
9. Joffe, J., & Hellman, J. (2021). Oxidative stress and endothelial dysfunction in sepsis and acute inflammation. *Antioxidants & Redox Signaling*, 35(15), 1291–1307. <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0027>
10. Sahoo, D. K., Wong, D., Patani, A., Paital, B., Yadav, V. K., Patel, A., & Jergens, A. E. (2024). Exploring the role of antioxidants in sepsis-associated oxidative stress: a comprehensive review. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1348713>
11. Zhang, J. (2022). Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 23(2), 073. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2302073>
12. Medina-Leyte, D. J., Zepeda-García, O., Domínguez-Pérez, M., González-Garrido, A., Villarreal-Molina, T., Jacobo-Albavera, L. (2021). Endothelial dysfunction, inflammation and coronary artery disease: Potential biomarkers and promising therapeutical approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 3850. <https://doi.org/10.3390/ijms22083850>
13. Dowsett, L., Higgins, E., Alanazi, S., Alshuwayer, N. A., Leiper, F. C., & Leiper, J. (2020). ADMA: A key player in the relationship between vascular dysfunction and inflammation in atherosclerosis. *Journal of Clinical Medicine*, 9(9), 3026. <https://doi.org/10.3390/jcm9093026>
14. Jarczák, D., & Nierhaus, A. (2022). Cytokine storm—definition, causes, and implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11740. <https://doi.org/10.3390/ijms231911740>
15. Zhang, Y.-Y., & Ning, B.-T. (2021). Signaling pathways and intervention therapies in sepsis. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00816-9>
16. Maneta, E., Aivalioti, E., Tual-Chalot, S., Emni Veseli, B., Gatsiou, A., Stamatelopoulos, K., & Stellos, K. (2023). Endothelial dysfunction and immunothrombosis in sepsis. *Frontiers in immunology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1144229>
17. Rehn, M., Chew, M. S., Olkkola, K. T., Ingi Sigurðsson, M., Yli-Hankala, A., & Hylander Møller, M. (2022). Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock in adults 2021 - endorsement by the Scandinavian society of anaesthesiology and intensive care medicine. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 66(5), 634–635. <https://doi.org/10.1111/aas.14045>
18. Srzić, I. (2022). Sepsis definition: What's new in the Treatment Guidelines. *Acta clinica Croatica. Supplement*. <https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.s1.11>
19. Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D., Kievlan, D. R., Colombara, D. V., Iku-ta, K. S., Kissoon, N., Finfer, S., Fleischmann-Struzek, C., Machado, F. R., Reinhart, K. K., Rowan, K., Seymour, C. W., Watson, R. S., West, T. E., Marinho, F., Hay, S. I., ... Naghavi, M. (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 395(10219), 200–211. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
20. Raia, L., & Zafrani, L. (2022). Endothelial Activation and Microcirculatory Disorders in Sepsis. *Frontiers in medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.907992>