

CARTA AL EDITOR

Más allá de la supervivencia: la reprogramación inmunometabólica persistente como explicación biológica del síndrome post-sepsis

- Beyond survival: persistent immunometabolic reprogramming as a biological explanation for post-sepsis syndrome
- Além da sobrevivência: reprogramação imunometabólica persistente como explicação biológica para a síndrome pós-sepse

Janeth C. Gil¹

ORCID: 0000-0001-5322-0494

Jhan S. Saavedra-Torres²

ORCID: 0009-0002-3643-1737

Francisco Javier Tamayo Giraldo³

ORCID: 0000-0002-9436-7465

La sepsis continúa siendo una de las principales causas de mortalidad hospitalaria en el mundo y representa una de las expresiones más complejas de la interacción entre infección, respuesta inmune y disfunción orgánica ^(1,2). La definición establecida por Sepsis-3 describe esta entidad como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped frente a la infección. Aunque este marco conceptual ha permitido mejorar la identificación clínica y la estratificación pronóstica de los pacientes, el creciente número de supervivientes ha revelado una dimensión biológica que no queda completamente explicada por los modelos tradicionales centrados exclusivamente en la fase aguda de la enfermedad ^(2,3).

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes que sobreviven a un episodio de sepsis presentan un incremento sostenido del riesgo de mortalidad tardía, rehospitalización, deterioro funcional, fragilidad acelerada, enfermedad cardiovascular, alteraciones neurocognitivas, trastornos metabólicos y susceptibilidad a nuevas infecciones ^(4,5). Estas observaciones han dado origen al concepto de síndrome post-sepsis, reconocido actualmente como una condición clínica compleja que puede persistir durante meses o años después de la resolución aparente del evento infeccioso inicial ^(6,7).

Sin embargo, la caracterización clínica del síndrome post-sepsis ha avanzado con mayor rapidez que la comprensión de sus bases biológicas. La mayoría de los modelos explicativos continúan analizando por separado la inmunosupresión persistente, la inflamación residual, la disfunción endotelial, las alteraciones metabólicas o el daño mitocondrial ^(1,3,7). Esta fragmentación dificulta comprender por qué múltiples sistemas orgánicos desarrollan manifestaciones clínicas convergentes después de la recuperación de la enfermedad crítica ^(1,4,5).

La evidencia experimental y clínica acumulada durante la última década permite plantear una interpretación integradora ^(2,3,5). La sepsis puede entenderse como una perturbación inmunometabólica sistémica capaz de inducir modificaciones persistentes en la función de células inmunes, células endoteliales, tejidos metabólicamente activos y órganos reguladores de la homeostasis. Desde esta perspectiva, el episodio infeccioso representa el desencadenante inicial de una secuencia biológica que puede mantenerse activa mucho después de la eliminación del microorganismo responsable ^(2,3,7).

Recibido: 22/06/2026 - Aceptado: 04/07/2026

Universidad de Cali, Colombia

Correspondencia. E-mail: jhansaavedra2020@gmail.com

La activación simultánea de receptores de reconocimiento de patrones, incluidos los receptores tipo Toll y los sensores citosólicos de daño, desencadena una respuesta inflamatoria de gran intensidad caracterizada por liberación masiva de citocinas, activación del complemento, reclutamiento leucocitario y reorganización metabólica celular^(2,4,6). Durante esta fase se producen modificaciones profundas destinadas a maximizar la capacidad defensiva del huésped. Sin embargo, estas adaptaciones también generan alteraciones estructurales y funcionales que pueden persistir más allá de la fase aguda^(2,7).

Uno de los fenómenos más consistentemente documentados es la disfunción mitocondrial. Las mitocondrias participan simultáneamente en la producción energética, el control redox, la regulación de la apoptosis y la señalización inmunológica^(2,7). Durante la sepsis se observa disminución de la fosforilación oxidativa, incremento de especies reactivas de oxígeno y liberación de ADN mitocondrial extracelular. Este material posee propiedades inmunoestimuladoras y actúa como un patrón molecular asociado a daño capaz de perpetuar señales inflamatorias incluso en ausencia de infección activa^(1,7).

La relevancia clínica de este fenómeno radica en que el ADN mitocondrial extracelular constituye un potente activador de sistemas inflamatorios intracelulares^(1,4). Entre ellos destacan los inflamasomas NLRP3 y AIM2, estructuras multiproteicas involucradas en la detección de daño celular y en la amplificación de la respuesta inflamatoria. Su activación favorece la producción de interleucina-1 β e interleucina-18, incrementa la muerte celular inflamatoria y contribuye a la perpetuación de circuitos de inflamación estéril^(2,4,7).

Paralelamente, la activación de neutrófilos conduce a la formación de trampas extracelulares o NETs^(2,7). Aunque estas estructuras cumplen un papel esencial en el control inicial de los microorganismos invasores, su producción excesiva favorece lesión endotelial, activación plaquetaria, trombosis microvascular y amplificación inflamatoria. La persistencia de marcadores asociados a NETosis en pacientes supervivientes sugiere que parte de esta activación puede mantenerse más allá de la resolución clínica del episodio séptico^(2,3,7).

El endotelio representa un punto de convergencia particularmente relevante dentro de esta red fisiopatológica^(1,4). La degradación del glicocálix vascular, el aumento de la permeabilidad capilar, la activación procoagulante y la alteración de la función vasomotora son hallazgos bien establecidos durante la sepsis aguda^(2,7). Estudios recientes indican que diversos marcadores de activación endotelial permanecen elevados después del alta hospitalaria, lo que proporciona una explicación biológica para la elevada incidencia de eventos cardiovasculares observada en supervivientes de sepsis^(2,3,7).

A nivel inmunológico, la respuesta del huésped tampoco sigue una trayectoria lineal^(1,4). La fase inicial de activación inflamatoria es seguida por mecanismos compensatorios destinados a limitar el daño tisular. Como consecuencia, muchos pacientes desarrollan un estado de inmunodisfunción caracterizado por disminución de la expresión monocitaria de HLA-DR, aumento de citocinas reguladoras como IL-10, expansión de vías inhibitorias mediadas por PD-1 y reducción de la capacidad efectora de linfocitos T^(1,4,7). Este perfil inmunológico se asocia con susceptibilidad a infecciones secundarias, reactivación viral y deterioro de la vigilancia inmunológica^(2,5,6).

Desde una perspectiva clínica, estos hallazgos sugieren que el síndrome post-sepsis no constituye únicamente la consecuencia residual de una lesión orgánica previa. Por el contrario, representa la expresión fenotípica de alteraciones biológicas persistentes que afectan simultáneamente los dominios inmunológico, metabólico, vascular y celular^(3,7). La coexistencia de inflamación residual, inmunosupresión funcional, disfunción mitocondrial y lesión endotelial proporciona un marco coherente para explicar la heterogeneidad clínica observada en esta población^(2,3,6).

La integración de estos procesos permite interpretar el síndrome post-sepsis como una condición de reprogramación inmunometabólica persistente adquirida durante la enfermedad crítica^(2,7). Esta reprogramación modifica la capacidad adaptativa del organismo y condiciona una trayectoria biológica diferente a la existente antes del episodio séptico. En consecuencia, la recuperación clínica no necesariamente implica restauración completa de la homeostasis fisiológica^(3,7).

Las implicaciones para la práctica clínica son significativas. La evaluación de supervivientes de sepsis podría evolucionar desde un enfoque centrado exclusivamente en secuelas funcionales hacia una valoración multidominio que incorpore biomarcadores inmunológicos, metabólicos y vasculares^(3,4,6). Del mismo modo, futuras estrategias terapéuticas podrían orientarse a restaurar la homeostasis biológica alterada mediante intervenciones dirigidas a la función inmunitaria, la salud mitocondrial, la integridad endotelial y la resolución de la inflamación persistente^(5,6).

En conclusión, la evidencia disponible respalda una reinterpretación del síndrome post-sepsis como una condición clínico-biológica caracterizada por alteraciones persistentes de los ejes inmunológico, mitocondrial, endotelial y metabólico ^(5,6). La integración de estos dominios proporciona una explicación coherente para las secuelas observadas en los supervivientes y ofrece una base conceptual para el desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas orientadas a la medicina post-sepsis ^(2,4,6). Figura 1.

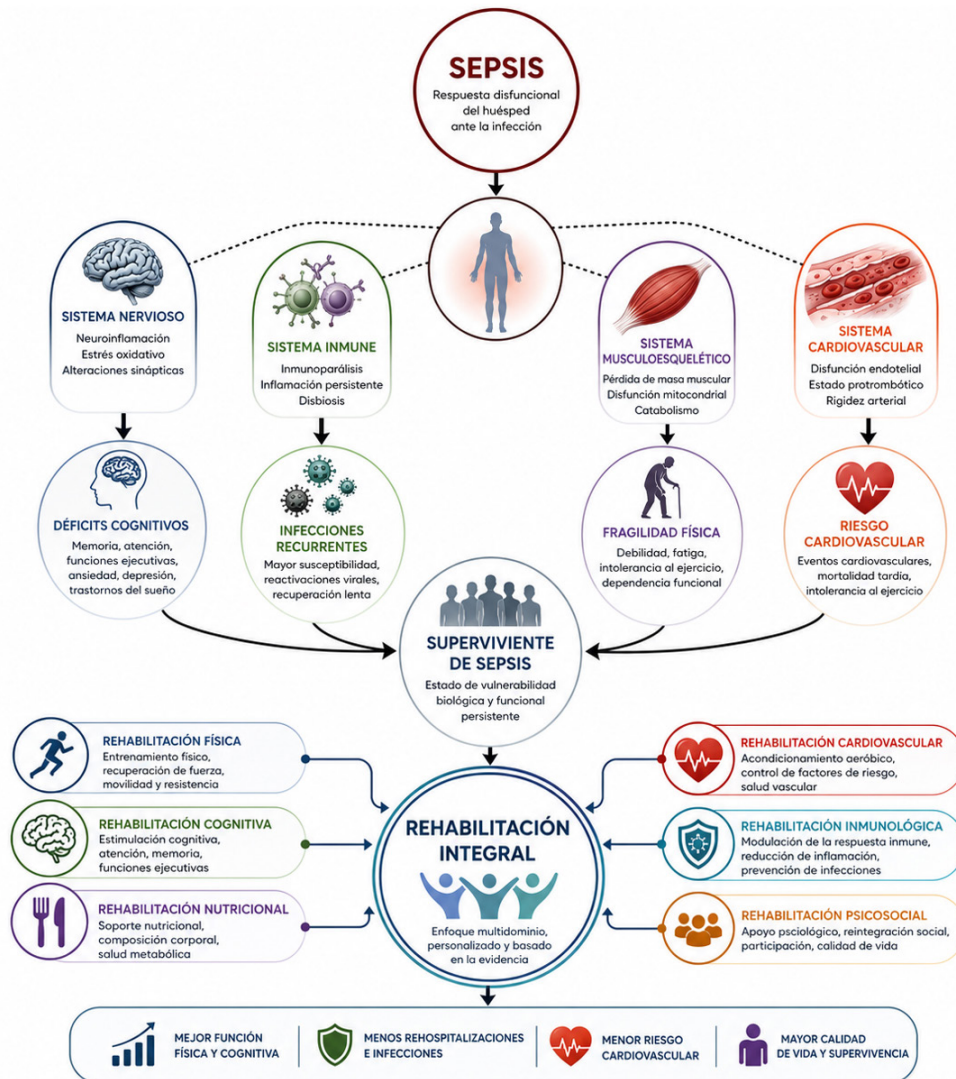


Figura 1: La sepsis induce alteraciones persistentes en múltiples dominios biológicos que trascienden la resolución de la infección aguda. La convergencia de secuelas inmunológicas, cognitivas, musculoesqueléticas y cardiovasculares fundamenta la necesidad de programas estructurados de rehabilitación integral para los supervivientes de sepsis. Fuente: Elaboración propia basada en Torres et al. (2025), Saavedra-Torres et al. (2025, 2026), Pinzón-Fernández et al. (2025) y Saavedra Torres (2026). Integración conceptual de los dominios biológicos y clínicos implicados en el síndrome post-sepsis. Figura original desarrollada por autor con apoyo de inteligencia artificial.

Financiación

Los autores declaran que este trabajo no recibió financiación específica de agencias del sector público, comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial generativa

Los autores utilizaron herramientas de inteligencia artificial generativa exclusivamente como apoyo para edición lingüística, corrección gramatical, optimización de estilo académico, organización estructural del texto y asistencia en la elaboración de material gráfico conceptual. La inteligencia artificial no participó en la formulación de la hipótesis científica, interpretación de la evidencia, análisis crítico de la literatura, desarrollo de los conceptos biológicos, elaboración de conclusiones ni toma de decisiones académicas. Todos los contenidos científicos, interpretaciones, argumentos, figuras conceptuales y conclusiones presentados en este manuscrito fueron desarrollados, revisados y validados íntegramente por los autores, quienes asumen plena responsabilidad sobre la exactitud, originalidad e integridad del trabajo.

Bibliografía

- 1- Torres JSS, Tamayo-Giraldo FJ, Bejarano-Zuleta A, Nati-Castillo HA, Quintero DA, Ospina-Mejía MJ, et al. Sepsis and post-sepsis syndrome: a multisystem challenge requiring comprehensive care and management-a review. *Front Med (Lausanne)*. 2025 Apr 8;12:1560737. doi: 10.3389/fmed.2025.1560737.
- 2- Saavedra-Torres JS, Pinzón-Fernández MV, Nati-Castillo HA, Cadena Correa V, Lopez Molina LC, Gaitán JE, et al. Immunodynamic Disruption in Sepsis: Mechanisms and Strategies for Personalized Immunomodulation. *Biomedicines*. 2025 Sep 2;13(9):2139. doi: 10.3390/biomedicines13092139. PMID: 41007702; PMCID: PMC12467355.
- 3- Saavedra-Torres JS, Nati-Castillo HA, Gaibor-Pazmiño A, Ortiz Erazo WF, Martínez Castaño MA, Nieto Brandon CC, et al. Sepsis in multimorbidity: a domain-based framework for systemic vulnerability and precision care. *Front Med (Lausanne)*. 2026 Apr 28;13:1827818. doi: 10.3389/fmed.2026.1827818.
- 4- Pinzón-Fernández MV, Saavedra-Torres JS, López Garzón NA, Pachon-Bueno JS, Tamayo-Giraldo FJ, Rojas Gomez MC, et al. NLRP3 and beyond: inflammasomes as central cellular hub and emerging therapeutic target in inflammation and disease. *Front Immunol*. 2025 Sep 1;16:1624770. doi: 10.3389/fimmu.2025.1624770.
- 5- Saavedra Torres JS. Avances en rehabilitación e integración para el empoderamiento de la sepsis: una propuesta clínica para la rehabilitación integral de los supervivientes de la sepsis [Internet]. *Rev virtual Soc Parag Med. Int*. 2026[citado: 13/03/2026]; 13(1): e13152602. Disponible en: <https://www.revistaspmi.org.py/index.php/rvspmi/article/view/761>
- 6- Saavedra Torres JS. Del alta a la recuperación: un marco clínico para el cuidado post-sepsis. *Rev Urug Med Interna*. 2026; 11: e501. doi: 10.26445/11.01.7.
- 7- Saavedra-Torres JS, Castillo LVA, Rendon AM, Castro Valencia DE, Lucero Guanga DA, Garzon Ovalle M, et al. From Glycocalyx Shedding to Microvascular Collapse in Sepsis: Endothelial Pathophysiology, Organ Dysfunction, and Mechanistic Biomarkers. *Pathophysiology*. 2026; 33(2):36. doi: 10.3390/pathophysiology33020036

Conflicto de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés financieros, académicos, institucionales o personales relacionados con el contenido de este manuscrito.

Nota de contribución autoral

Janeth C. Gil: conceptualización, curación de datos, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición.

Jhan S. Saavedra-Torres: conceptualización, curación de datos, investigación, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición.

Francisco Javier Tamayo Giraldo: conceptualización, curación de datos, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición.