ARTÍCULO DE REVISIÓN
doi: 10.35366/122123

Cirujano General
Octubre-Diciembre 2025
Vol. 47, núm. 4 / p. 242-253

Mecanismos epigenéticos en sepsis

Epigenetic mechanisms in sepsis

Jorge Luis Medina López*

Palabras clave: sepsis, epigenética, metilación ADN, modificación de histonas, ARN no codificante, respuesta inmune.

Keywords: *sepsis, epigenetics, DNA methylation, histone modification, non-coding RNA, immune response.*

RESUMEN

Introducción: la sepsis es un síndrome clínico caracterizado por una respuesta inmune disregulada a la infección, lo que puede resultar en disfunción orgánica. A pesar de los avances en las unidades de cuidados intensivos, los rangos de mortalidad continúan siendo elevados y los mecanismos no son aún por completo conocidos. **Objetivo:** detallar los mecanismos epigenéticos envueltos en la patogénesis y en la progresión de la sepsis. **Material y métodos:** se realizó una revisión exhaustiva de la literatura sobre estudios publicados en la última década, centrándose en reguladores epigenéticos clave como la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas y los ARN no codificantes y su papel en la modulación de las respuestas inmunes en la sepsis. **Resultados:** las modificaciones epigenéticas influyen en el control transcripcional de genes implicados en la inflamación, la inmunotolerancia y el metabolismo celular durante la sepsis. Los estados epigenéticos alterados contribuyen a la transición de la hiperinflamación a la inmunosupresión, y nuevas evidencias sugieren su potencial como biomarcadores y dianas terapéuticas. **Conclusión:** la regulación epigenética representa un aspecto importante de la fisiopatología de la sepsis. Comprender estos mecanismos puede conducir al desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas e intervenciones terapéuticas personalizadas.

ABSTRACT

Introduction: *sepsis is a clinical syndrome characterized by a dysregulated immune response to infection, often resulting in organ dysfunction. Despite advances in intensive care, mortality rates remain high, and the molecular mechanisms are not fully understood.* ***Objective:*** *to examine current knowledge on epigenetic mechanisms involved in the pathogenesis and progression of sepsis.* ***Material and methods:*** *a comprehensive literature review was conducted on studies published in the last decade, focusing on key epigenetic regulators such as DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNAs and their role in modulating immune responses in sepsis.* ***Results:*** *epigenetic modifications influence the transcriptional control of genes involved in inflammation, immune tolerance, and cellular metabolism during sepsis. Altered epigenetic states contribute to the transition from hyperinflammation to immunosuppression, with emerging evidence suggesting their potential as biomarkers and therapeutic targets.* ***Conclusions:*** *epigenetic regulation represents an important aspect of the pathophysiology of sepsis. Understanding these mechanisms may lead to novel diagnostic strategies and personalized therapeutic interventions.*

* Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos. Cirugía General y Laparoscópica, Cirugía Percutánea, Medicina Crítica, Hospital de la Mujer. Morelia, Michoacán, México. ORCID: 0000-0002-0850-791X

Recibido: 19/07/2025
Aceptado: 11/11/2025

Abreviaturas:
ARNnc = ARN no codificantes
circRNA = ARN circulares
CTE = cadena de transporte de electrones
DAMP = patrones moleculares asociados al daño *(Damage-Associated Molecular Patterns)*
DNMT = ADN metiltransferasa *(DNA MethylTransferase)*
HAT = histona acetiltransferasa
HMT = histona metiltransferasa
iNOS = óxido nítrico sintasa inducible
PAMP = patrones moleculares asociados a patógenos *(Pathogen-Associated Molecular Patterns)*
PRR = receptores de reconocimiento de patrones *(Pattern Recognition Receptors)*
RNS = especies reactivas de nitrógeno *(Reactive Nitrogen Species)*
ROS = especies reactivas de oxígeno *(Reactive Oxygen Species)*
SDRA = síndrome de dificultad respiratoria aguda
Treg = células T reguladoras

INTRODUCCIÓN

La sepsis es una respuesta inmune desregulada del huésped ante una infección, caracterizada por una fase inicial de hiperinflamación seguida de inmunosupresión. Este desequilibrio puede estar influenciado por mecanismos epigenéticos como la metilación del ADN, modificaciones postraduccionales

Citar como: Medina LJL. Mecanismos epigenéticos en sepsis. Cir Gen. 2025; 47 (4): 242-253. https://dx.doi.org/10.35366/122123

de histonas y la regulación por ARN no codificantes, que alteran la expresión génica sin modificar la secuencia del ADN.[1]

Históricamente, la epigenética surgió como una rama de la genética centrada en cómo el entorno influye en la expresión génica, y su papel en enfermedades inflamatorias como la sepsis ha cobrado importancia en las últimas décadas.[2]

Durante la sepsis, el sistema inmunológico presenta alteraciones tanto en la inmunidad innata como adquirida. Las células como neutrófilos, monocitos, células dendríticas, NK, T y B, sufren reprogramaciones epigenéticas que afectan su función. Fenómenos como la inmunoparálisis, linfopenia, disfunción mitocondrial, piroptosis y autofagia, están mediados por mecanismos epigenéticos que también se relacionan con el envejecimiento, sexo del paciente y comorbilidades como enfermedades cardiovasculares.[3]

Las sirtuinas, una familia de desacetilasas, juegan un papel relevante en la respuesta inflamatoria, redox y mitocondrial durante la sepsis. Además, modificaciones epigenéticas como la lactilación han emergido como potenciales biomarcadores y blancos terapéuticos.[4]

Finalmente, la epigenética también está involucrada en condiciones asociadas como el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y el síndrome postsepsis (SPS),[5] afectando el pronóstico y recuperación a largo plazo. Se requieren más estudios para entender completamente cómo estos mecanismos epigenéticos pueden ser modulados terapéuticamente.[6]

El presente artículo tiene como objetivo revisar y analizar de manera crítica la evidencia científica actual sobre los principales mecanismos epigenéticos implicados en la fisiopatología de la sepsis. Asimismo, se discutirán sus posibles aplicaciones clínicas como biomarcadores pronósticos y dianas terapéuticas en el ámbito de la medicina personalizada.

MECANISMOS EPIGENÉTICOS EN SEPSIS

La sepsis es una respuesta desregulada del huésped a una infección, caracterizada por un estado inicial de hiperinflamación con intensa actividad celular y una importante cascada de citocinas inflamatorias. Paralelamente, ocurre una respuesta prolongada antiinflamatoria compensatoria conocida como tolerancia inflamatoria. Esta tolerancia puede llevar al inmunocompromiso si no se regula adecuadamente. Los mecanismos que regulan la sepsis aún no se comprenden completamente; uno de los campos de estudio importantes es la epigenética, incluyendo la metilación del ADN y las modificaciones postraduccionales de histonas, que modulan la respuesta inflamatoria en la sepsis. La respuesta inmunológica del huésped a la sepsis es compleja, con la exacerbación simultánea de vías inflamatorias, metabólicas, catabólicas e inmunosupresoras, así como dificultad para restablecer la homeostasis. Otra hipótesis sugiere que muchos de los cambios del organismo ante la sepsis pueden ser parte de un esfuerzo adaptativo a un entorno hostil.[1]

A pesar de todos los mecanismos que orquestan la sepsis, aún existen interrogantes sobre la fisiopatología.

HISTORIA DE LA EPIGENÉTICA

La creencia de que las aptitudes y atributos biológicos estaban destinados por un ser supremo prevaleció hasta el siglo XVIII. Esta teoría fue refutada por diversos científicos, entre los más destacados se encuentra Charles Darwin, quien comenzó a sugerir que el entorno y el medio ambiente tenían una influencia significativa en la conformación del fenotipo. Esto llevó a la definición del concepto ampliamente conocido como la "Teoría de la evolución". En 1869, se logró el aislamiento de la molécula de ADN y, un siglo después, en 1959, se definió la estructura de doble hélice de dicha molécula, estableciendo así los principios fundamentales de la genética y la herencia.

El biólogo del desarrollo Conrad H. Waddington (1905-1975) acuñó el término "epigenética" para describir una rama emergente de la genética centrada en analizar las relaciones entre la expresión génica y proteica. Durante investigaciones realizadas en los años 30, se descubrió que la ubicación de ciertos genes en la heterocromatina determinaba su expresión o represión. Este hallazgo indicó que el entorno local del núcleo ejerce control sobre la expre-

sión génica. En 1957, Waddington presentó el famoso concepto del paisaje epigenético, ilustrado con una figura esférica roja que representa una célula, la cual podía transitar por diversos caminos debido a la configuración del terreno, simbolizando influencias ambientales tanto intracelulares como extracelulares.[2]

En la década de 1980 se identificaron las proteínas del grupo de alta movilidad (PGAM), lo que permitió entender que otras proteínas específicas, además de las histonas, pueden desempeñar un papel arquitectónico en la cromatina e influir en la expresión fenotípica. En el mismo año, un grupo de científicos reveló la existencia de genes improntados regulados específicamente según su herencia paterna o materna. Los marcadores epigenéticos más estudiados son la metilación del ADN y las modificaciones transduccionales de las histonas.[2]

CARACTERÍSTICAS INMUNITARIAS EN LA SEPSIS

La sepsis es una disfunción orgánica que puede ser letal y que resulta de una respuesta desregulada del huésped a la infección. Debido a la heterogeneidad de la sepsis, el tratamiento y manejo de los pacientes sépticos se basa en la identificación rápida del foco infeccioso, el soporte vital en una unidad de cuidados intensivos, incluyendo reanimación con líquidos si es necesario, y la administración de antibióticos adecuados. Hasta ahora, no existe una terapia específica para la sepsis; los medicamentos antiinflamatorios han mostrado una respuesta limitada y resultados clínicos desfavorables. Algunos fármacos inmunomoduladores han demostrado beneficios en estudios con animales, como la timosina alfa-1 y el nivolumab. La inmunosupresión persistente en la sepsis incrementa el riesgo de infecciones a largo plazo. Es necesario conocer en detalle la fisiología de la inmunidad del huésped.[3]

SISTEMA INMUNITARIO INNATO

Neutrófilos: estas células son clave en las tormentas de citocinas, liberando grandes cantidades de citocinas proinflamatorias y proteasas al inicio de la sepsis. Actúan en la quimiotaxis y tienen una función bactericida, reduciendo la mieloperoxidasa intracelular y generando trampas extracelulares de neutrófilos. Los neutrófilos inmunosupresores son fundamentales en la respuesta extrema a la sepsis.

Las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) tienen una función dual, ya que pueden eliminar patógenos, pero su liberación excesiva puede causar daño endotelial y síndrome de disfunción multiorgánica. Los NET están compuestos por proteínas antimicrobianas como la mieloperoxidasa, histonas y una red de fibras de cromatina. Las histonas pueden desencadenar reacciones de trombosis, mientras que el ADN acelular puede estimular la formación de coágulos y afectar la fibrinólisis.[3]

Monocitos/macrófagos: tienen un papel significativo en la tolerancia a las endotoxinas y la presentación de antígenos relacionados con la sepsis. La estimulación prolongada de endotoxinas (lipopolisacáridos, compuestos bacterianos) en los monocitos/macrófagos reduce su capacidad para regular positivamente las citocinas inflamatorias[3] *(Figura 1)*.[1]

La reprogramación metabólica participa en la diferenciación de los monocitos de memoria inmunitaria derivados de la médula ósea, lo que resulta en inmunidad entrenada o tolerancia inmunitaria. La expresión reducida del antígeno leucocitario humano en los monocitos se asocia con inmunoparálisis un estado de inmunodeficiencia:[3]

Células dendríticas: en la sepsis, es común observar apoptosis de las células dendríticas. La reducción de estas células en los órganos linfoides puede asociarse a infecciones subsecuentes, debido a su papel crucial en la generación de inmunidad adaptativa. Las células dendríticas presentan inmunoparálisis con una alteración en la presentación de antígenos, lo cual reduce la secreción de interleucina (IL) 12. Epigenéticamente, las enzimas modificadoras de histonas inhiben constantemente la producción de IL-12 por parte de las células dendríticas, persistiendo esta inhibición durante al menos seis semanas. Al ser células presentadoras de antígenos, su disminución o inactividad compromete la capacidad de respuesta de las células T ante la infección.

Células NK: estas células se originan a partir de un linaje similar al de las células linfoides innatas, pero carecen de la expresión de recep-

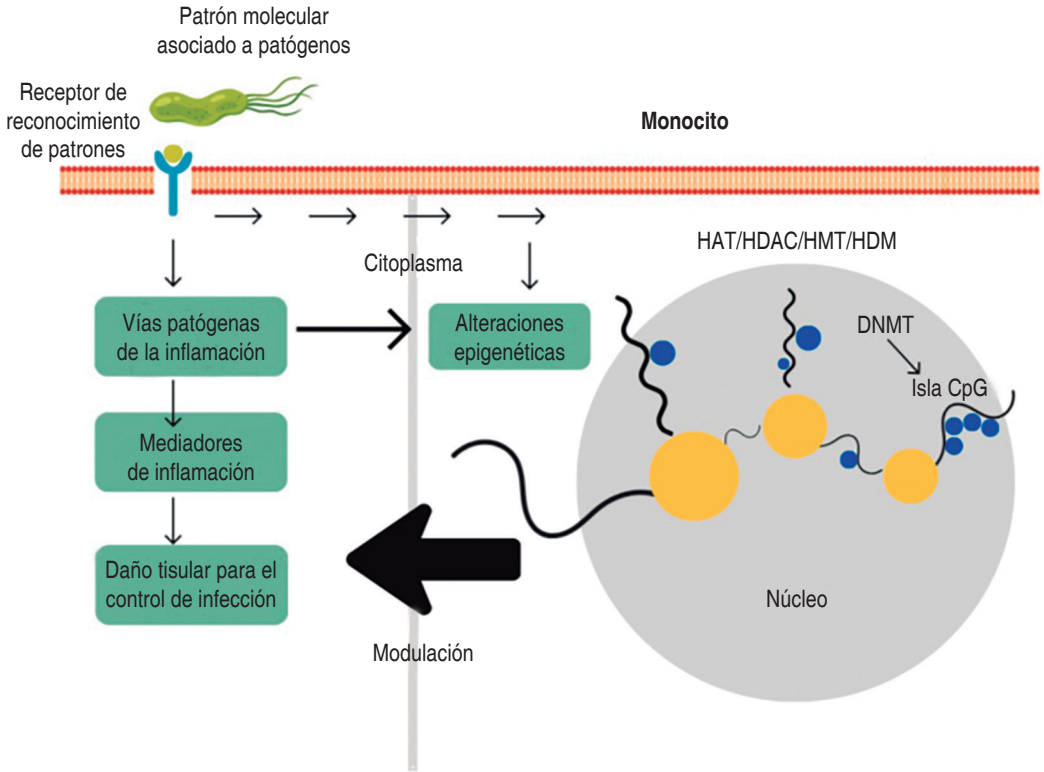

Figura 1: Modificaciones epigenéticas durante la infección.
DNMT = ADN metiltransferasa *(DNA MethylTransferase)*. HAT = histonas acetiltransferasas *(Histone AcetylTransferases)*. HDAC = histonas desacetilasas *(Histone DeACetylases)*. HDM = histonas desmetilasas *(Histone DeMethylases)*. HMT = histonas metiltransferasas *(Histone MethylTransferases)*.

tores específicos de células T. Esta característica favorece una respuesta inmunitaria rápida e inespecífica ante la invasión de patógenos intracelulares. Durante la fase hiperinflamatoria de la sepsis, la derivación excesiva de interferón gamma (IFN-γ) provoca anomalías en la activación de las células NK y puede ser la etiología de las tormentas de citocinas mediante un ciclo de retroalimentación positiva, causando daño orgánico grave. Las células T reguladoras (Treg) tienen la función de mediar la tolerancia de las células NK y contribuyen al pronóstico desfavorable de los pacientes que cursan con sepsis.[3]

Cuando ocurre una infección, el sistema inmunitario innato del huésped se activa para reconocer los patógenos mediante los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y los patrones moleculares asociados a daño (DAMP) a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRR), buscando mantener la homeostasis y eliminar los patógenos. Si los patrones dominan, se produce un desequilibrio entre regulación y daño. En pacientes con sepsis, la respuesta inmunológica presenta dos estados: inflamación excesiva e inmunosupresión.[3]

En la etapa temprana de la sepsis, se activan respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias, caracterizadas por la reprogramación de genes en los leucocitos circulantes.[7]

SISTEMA INMUNITARIO ADQUIRIDO

Células T: la linfopenia es un marcador temprano y fiable de complicaciones en sepsis, así como un indicador de mal pronóstico. Los linfocitos T son particularmente susceptibles a una linfopenia rápida y profunda. La inmunosupresión persistente en el microambiente de la sepsis provoca agotamiento de las células T. Las citocinas proinflamatorias e inmunosupresoras,

como la IL-10 y el factor de crecimiento transformante beta, están marcadamente elevadas y causan la polarización hacia linfocitos T en pacientes sépticos con mal pronóstico. La disfunción de los linfocitos T está implicada en la inmunosupresión persistente que se relaciona con el síndrome de inflamación-inmunosupresión y catabolismo.[3]

Células B: en pacientes con choque séptico, se observa una disminución significativa de linfocitos B. A mayor supresión de estos linfocitos, mayor es la gravedad de la enfermedad. Esto se debe a que los linfocitos B secretan citocinas antiinflamatorias como la IL-10 y promueven la acción de los linfocitos Treg en sepsis.[3]

Piroptosis: anteriormente conocido como la muerte celular inflamatoria dependiente de caspasas, actualmente se define como la muerte celular programada orquestada por gasderminas, que forman poros en la membrana. La familia incluye seis grupos de genes paralogos en humanos.[8]

Vía canónica de la piroptosis: Existen diferentes tipos de inflamasomas que varían en su composición y los estímulos que reconocen. El inflamasoma más común en la vía canónica es el NLRP3 de la familia NLR, que se activa al reconocer múltiples patrones moleculares asociados a patógenos y daño.

En la vía de la piroptosis no canónica, el mecanismo principal es mediante la caspasa 4/5 en humanos y la caspasa 11 en ratones. Estas reconocen directamente el lípido A del lipopolisacárido en el citoplasma y forman un inflamasoma que activa las caspasas, conduciendo a la muerte celular programada.[8]

EPIGENÉTICA EN ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades y su progresión hacia la gravedad. Intervenir en los cambios que se generan con el envejecimiento para reducir el impacto de las enfermedades requiere identificar los factores responsables de estos cambios. Los cambios en los patrones de metilación del ADN (ADNm) con la edad se han utilizado ampliamente para cuantificar el envejecimiento. Las alteraciones epigenéticas, incluida la metilación del ADN, son uno de los nueve distintivos del envejecimiento. La adición de un grupo metilo a la posición 5′ de las citosinas en los dinucleótidos de citosina-guanina conocidos como CpG es un ejemplo de ello.

Los relojes epigenéticos predicen la edad o los fenotipos relacionados con la edad combinando los valores de metilación de decenas a cientos de CpG seleccionados mediante aprendizaje automático. Estos relojes, muestreados tanto en sangre como en saliva, muestran una precisión para la edad con una correlación de 0.96 y un error medio de 3.6 años en una amplia gama de tejidos y células humanas. Se ha observado que una mayor edad epigenética en relación con la edad cronológica se asocia con numerosos efectos adversos.[9]

EPIGENÉTICA Y MODIFICACIONES EN EL ADN

Las modificaciones epigenéticas en el ADN y las histonas son ampliamente reconocidas por sus múltiples variaciones y su papel en la regulación de la transcripción génica. Estas modificaciones se propagan de manera fiel durante la replicación del ADN, siendo actores centrales en la memoria celular de los estados transcripcionales. En las últimas décadas, se han realizado numerosos esfuerzos que han contribuido a comprender mejor las modificaciones epigenéticas individuales y su papel en la regulación transcripcional.

La edición epigenética plantea numerosas cuestiones tanto a nivel de locus endógeno como en su utilidad como herramienta preclínica para la ingeniería de la transcripción génica. La base de la edición epigenética reside en la capacidad de generar proteínas de fusión de enzimas epigenéticas o sus dominios catalíticos con plataformas programables de unión al ADN.[10]

EPIGENÉTICA Y AUTOFAGIA EN SEPSIS

La sepsis es una enfermedad grave tratada en unidades de cuidados intensivos, que contribuye al 30-50% de las muertes hospitalarias. Esto se debe a una respuesta desregulada del huésped a la infección, que puede llevar a choque séptico, coagulación intravascular diseminada y síndrome de disfunción multiorgánica. Los

órganos afectados incluyen corazón, pulmones, hígado, cerebro, intestino y riñones. La activación del sistema nervioso simpático durante la sepsis libera sustancias vasoactivas y provoca lesión endotelial, afectando la microcirculación y dañando los tejidos, especialmente los riñones, causa común de necrosis tubular aguda.[11]

La autofagia desempeña un papel en la lesión renal aguda secundaria a sepsis. Es un proceso catabólico adaptativo relacionado con la muerte, protección y supervivencia celular, regulado por genes específicos. Tipos comunes de autofagia selectiva son la mitofagia y la lisofagia. La autofagia, desencadenada por hipoxia, estrés oxidativo y agotamiento de nutrientes, puede actuar como mediador patogénico en enfermedades humanas, regulando la inflamación, la inmunidad innata y la defensa del huésped. La autofagia desregulada está asociada con complicaciones en sepsis.[11]

SIRTUINAS Y SEPSIS

Las sirtuinas pertenecen a la familia de las histonas desacetilasas dependientes de NAD^+ (nicotinamida adenina dinucleótido) que desempeñan funciones en el metabolismo energético, la inflamación y la tumorogénesis. Según algunos estudios, las sirtuinas (SIRT3, SIRT6, SIRT1) han estado implicadas en la generación de autofagia. Se ha descrito que la sobreexpresión de SIRT3 protege contra la lesión renal aguda asociada a sepsis, y que la sobreexpresión de SIRT6 podría inducir la autofagia de las células HK-2. También se encontró que la polidatina podría proteger contra la disfunción mitocondrial al aumentar la expresión de SIRT1.

Las sirtuinas son una familia altamente conservada de proteínas sensoras de NAD^+. Con una función común como enzimas desacetilasas, sus siete miembros tienen varias dianas histonas y no histonas. Las sirtuinas comparten un dominio central catalítico conservando 275 aminoácidos y se encuentran distribuidas en diferentes compartimientos celulares: nuclear (SIRT1, SIRT6 y SIRT7), citoplasmático (SIRT2), y mitocondrial (SIRT3, SIRT4 y SIRT5). Las sirtuinas regulan varios procesos celulares asociados con la señalización del estrés oxidativo; SIRT1, SIRT3 y SIRT5 protegen a las células del daño causado por especies reactivas de oxígeno/especies reactivas de nitrógeno (ROS)/(RNS), mientras que SIRT2, SIRT6 y SIRT7 modulan genes clave del estrés oxidativo y sus mecanismos.

Las sirtuinas son importantes reguladores epigenéticos mediante la desacetilación de las propias histonas y/o interacciones con otras proteínas que controlan la acetilación de las histonas o las enzimas de metilación del ADN.[4]

SIRTUINAS Y REGULACIÓN REDOX EN LA SEPSIS

El estrés oxidativo es crucial en cualquier respuesta inflamatoria, incluida la sepsis. Las mitocondrias no sólo generan energía, sino también sustancias prooxidantes, de las cuales son susceptibles al daño. La generación de sustancias ROS/RNS actúa como moléculas de señalización durante la sepsis. Aunque las sirtuinas son esenciales para la respuesta al estrés oxidativo, también son propensas a la oxidación directa, lo que añade complejidad a su función.

REDOX MITOCONDRIAL Y SEPSIS

La falla multiorgánica que incrementa la mortalidad en la sepsis se asocia más con la muerte o disfunción celular que con el daño estructural del tejido en sí. La hipoxia tisular es un factor crucial para la disfunción orgánica. Se ha demostrado que los pacientes que fallecen por sepsis presentan un consumo deficiente de oxígeno tisular a pesar de un suministro adecuado de oxígeno. La disfunción mitocondrial está implicada en la hipoxia tisular y, en última instancia, en la insuficiencia orgánica durante la sepsis.

La producción de energía (ATP) ocurre en la membrana interna de las mitocondrias a través de la cadena de transporte de electrones y la fosforilación oxidativa. Como parte de este proceso, se generan subproductos de especies reactivas de oxígeno (ROS), como el superóxido y el peróxido de hidrógeno. El superóxido y el H_2O_2 son altamente reactivos y de corta duración, pero pueden dañar las moléculas circundantes si no se controlan. Los sistemas antioxidantes mitocondriales amortiguan estas reacciones. En condiciones fisiológicas normales, las mitocondrias son el blanco de las ROS;

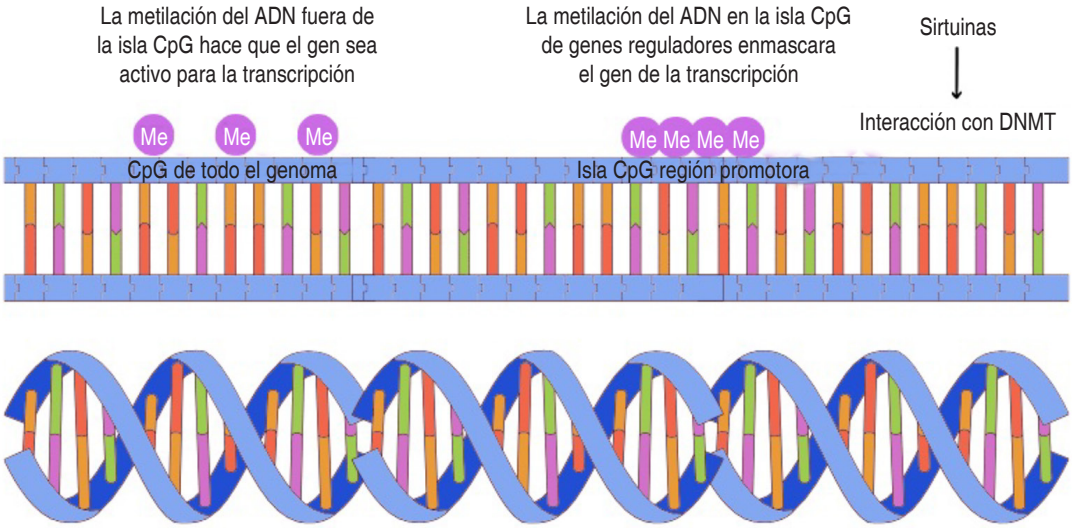

Figura 2: Metilación del ADN.
DNMT = ADN metiltransferasa *(DNA MethylTransferase)*.

además, la cadena de transporte de electrones (CTE) mitocondrial también produce especies reactivas de nitrógeno (RNS), incluyendo óxido nítrico y peroxinitrito. El óxido nítrico se produce *de novo* por la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) durante la sepsis. Generalmente, la superóxido dismutasa (SOD) convierte rápidamente el anión superóxido en peróxido de hidrógeno y agua. El peroxinitrito causa daño mitocondrial grave durante la sepsis.[4]

Las sirtuinas, antioxidantes conocidos, incluyen SIRT1 nuclear y SIRT3 mitocondrial, que regulan la biogénesis mitocondrial durante la sepsis. La SIRT1 activa el coactivador PGC1a, esencial para la biogénesis mitocondrial y la fosforilación oxidativa. El PGC1a estimula factores de transcripción como el factor nuclear derivado de esteroides tipo 2 y el factor de transcripción mitocondrial A (TFAM), aumentando la transcripción de proteínas y enzimas mitocondriales. Recientemente, se ha informado que PGC1a aumenta durante la hipoxia celular y la producción de ROS. La SIRT3 mitocondrial regula el metabolismo mitocondrial y el estrés oxidativo.[4]

REGULACIÓN EPIGENÉTICA

La epigenética regula la expresión génica mediante modificaciones químicas al ADN o las histonas, y regulación por ARN no codificantes, sin alterar la secuencia génica original. Estas alteraciones remodelan la cromatina para promover o inhibir la expresión génica.

MECANISMOS EPIGENÉTICOS

Los tres mecanismos principales epigenéticos en la sepsis son los siguientes:

1. Metilación del ADN: este proceso marca el silenciamiento del gen, impidiendo su expresión. Durante este proceso, las enzimas ADN metiltransferasa añaden un grupo metilo al carbono 5′ de la citosina, y las enzimas de translocación diez once realizan la desmetilación. Aunque los dinucleótidos están presentes en todo el genoma, se ubican asimétricamente en las regiones promotoras llamadas islas CpG. La adición o eliminación del grupo metilo en el ADN altera la estructura de la cromatina y la unión a las proteínas, modificando en última instancia la expresión génica *(Figura 2)*.[4]
2. Las histonas son proteínas pequeñas y cargadas positivamente, que incluyen H2A, H2B, H3 y H4, alrededor de las cuales se enrolla el ADN cargado negativamente para formar nucleosomas. Estas proteínas sufren

diversas modificaciones postraduccionales, como acetilación, metilación, fosforilación, ribosilación, ubiquitinación, sumoilación y glicosilación, que afectan la accesibilidad del ADN *(Figura 3)*.[4]

La fosforilación y ribosilación favorecen la eucromatina, haciendo accesible un gen. La ubiquitinación silencia genes formando heterocromatina. La acetilación y metilación de histonas son catalizadas por enzimas histonas acetiltransferasas (HAT) e histonas metiltransferasas (HMT), respectivamente. Modificaciones como H3K4me3 y H3K27ac promueven la transcripción activa de genes. La interacción entre la metilación del ADN y las modificaciones de histonas conduce a cambios en la cromatina que determinan la conformación activa o inactiva de los cromatogramas.

3. ARN no codificantes: los ARN no codificantes (ARNnc) regulan la expresión de otros genes postranscripcionalmente. Los ARNnc se clasifican en pequeños y largos. Los ARNnc pequeños se subdividen en micro ARN (miARN), que son los más estudiados; se forman dentro de un núcleo y se liberan al citoplasma para silenciar postranscripcionalmente casi el 60% de los genes codificantes de proteínas, inactivando los ARNm que se encuentran en el citoplasma *(Figura 4)*.[4]

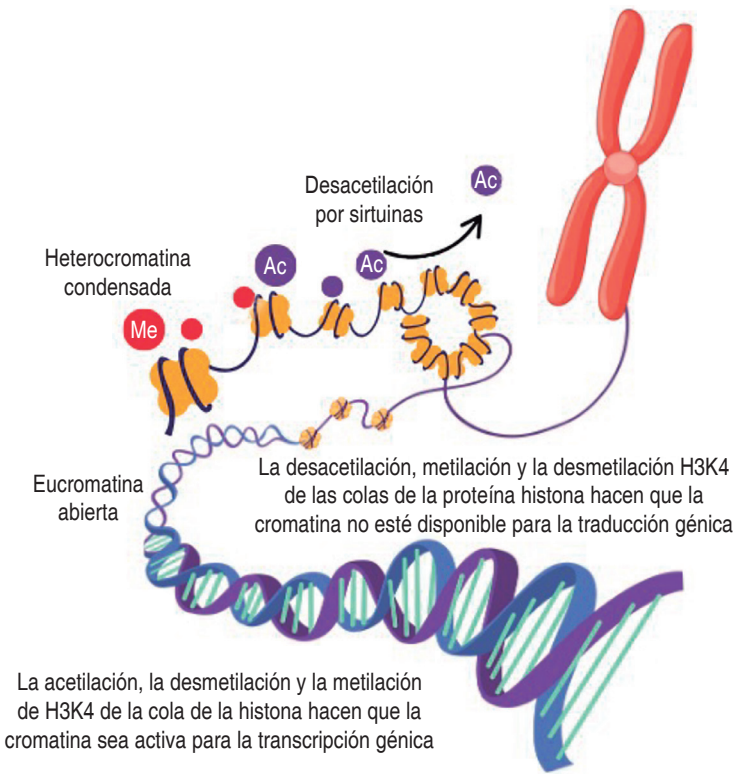

Figura 3: Modificación de histonas.

Los miARN son ácidos ribonucleicos monocatenarios no codificantes que regulan la expresión génica en la fase postranscripcional, formando parte de la epigenética. Dirigen su acción a la región 3' del ARNm, impidiendo su transcripción. Los miRNA están implicados en la fisiopatología de varias enfermedades, como la sepsis, al regular vías postranscripcionales en la respuesta inflamatoria. Se producen en células, pero también se encuentran como moléculas estables en el plasma y otros fluidos corporales.

Debido a estas propiedades, los miRNA podrían servir como biomarcadores de sepsis. Además, están involucrados en la fisiopatología de la disfunción cardiaca asociada a la sepsis, también conocida como miocardiopatía por sepsis.[11,12]

Los pacientes con sepsis son más susceptibles a lesión renal aguda, lo que aumenta su morbilidad y mortalidad. La ferroptosis, una muerte celular programada dependiente del hierro, juega un papel crucial en el daño orgánico y renal. La regulación epigenética influye en los ácidos nucleicos y las proteínas celulares mediante diversas modificaciones.[5]

EPIGENÉTICA Y SDRA

El síndrome de distrés respiratorio puede ser causado por múltiples factores, entre los cuales se encuentra la sepsis. No obstante, la sepsis por sí sola no explica completamente el riesgo y los resultados del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). La evidencia sugiere que los biomarcadores genómicos o transcriptómicos podrían ser útiles para establecer métodos de estratificación predictiva o pronóstica en el SDRA, así como para ayudar a desarrollar nuevas dianas terapéuticas. Es importante mencionar que las variaciones genéticas y epigenéticas asociadas con la susceptibilidad y el pronóstico de la sepsis, vinculadas a los miRNA, han surgido como posibles marcadores pronósticos del SDRA.[6]

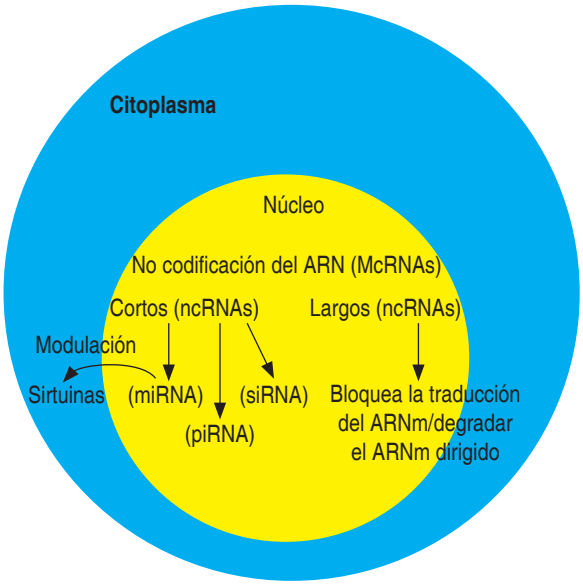

Figura 4:

No codificación del ARN.

EPIGENÉTICA Y SISTEMA CARDIOVASCULAR

Existen otros tipos de daño previo a una infección, como las enfermedades cardiovasculares, específicamente la enfermedad aterotrombótica coronaria, regulada por factores genéticos y estilo de vida. Es esencial comprender la interacción entre el entorno y el material genético de cada individuo y cómo ésta afecta la expresión génica e influye en el desarrollo de enfermedades, incluida la sepsis. Las regulaciones epigenéticas, como la metilación del ADN y ARN o la modificación de las histonas, están influenciadas por factores ambientales como el estrés, el tabaquismo, los contaminantes químicos y la dieta. Estas interacciones se ven agravadas por las disparidades raciales en la salud, que impactan en los resultados de las enfermedades cardiovasculares mediante modificaciones epigenéticas.[13]

La sepsis se caracteriza por una fase de hiperinflamación seguida de inmunosupresión debido a la disminución apoptótica de las células inmunitarias, el aumento de respuestas reguladoras de células T y de células supresoras mieloides. Recientemente, se han descubierto moléculas como los circRNA (ARN circulares) que afectan la respuesta inmunitaria. Estudios en modelos murinos han mostrado que la regulación negativa de estas moléculas causa lesión renal en sepsis, mientras que su regulación positiva mejora la respuesta inflamatoria *(Tabla 1)*.[14]

La sepsis es una enfermedad que ha afectado a la humanidad desde tiempos ancestrales. Hasta la fecha, no se han establecido indicadores diagnósticos ni terapéuticos precisos. Un nuevo estudio sobre la vía de la lactilación ha identificado las causas subyacentes de la alteración del nivel de lactato y la fisiopatología de la sepsis. Asimismo, este estudio ha reafirmado el vínculo entre la reprogramación metabólica y la reprogramación epigenética en la sepsis. La modificación en la lactilación se postula como un marcador potencial para el diagnóstico y la orientación del tratamiento de la sepsis.[15]

Experimentos que utilizaron el marcaje de glucosa U-13C6 demostraron que la vía metabólica endógena, mediante la cual las células obtienen energía a través del catabolismo de la glucosa, es clave para la lactilación. La producción de lactato depende del equilibrio entre la glucólisis y la respiración mitocondrial. El dicloroacetato de sodio (DCA) y el oxamato de sodio inhiben las actividades de la piruvato deshidrogenasa (PDH) y la lactato deshidrogenasa (LDH) de la glucólisis, respectivamente, lo que inhibe la producción intracelular de lactato y reduce los niveles de lactilación de histonas.

En neonatología se han estudiado factores genéticos relacionados con la sepsis en este grupo de edad. Se ha encontrado que el sistema inmune y el endotelio de los pacientes con sepsis interactúan estrechamente con los sistemas de coagulación y fibrinolisis.[16]

Recientemente se ha descrito un síndrome llamado síndrome postsepsis (SPS) en español. Es una afección multiorgánica que afecta a los sobrevivientes de sepsis y se manifiesta con complicaciones físicas, cognitivas y psicológicas a largo plazo. La disfunción inmunitaria y las variaciones epigenéticas son fundamentales para la manifestación de este síndrome, caracterizado por una inmunosupresión persistente, un mayor riesgo de infección y un aumento en la probabilidad de neoplasias malignas. Las alteraciones metabólicas impulsadas por la disfunción mitocondrial exacerban el daño tisular, contribuyendo a la fatiga crónica y las discapacidades funcionales. La inflamación crónica perpetúa el daño sistémico, afectando a

múltiples sistemas orgánicos, incluyendo los sistemas cardiovascular y musculoesquelético. Los pacientes sobrevivientes a la sepsis presentan deterioro neurocognitivo, ansiedad, depresión y una menor calidad de vida.[17]

EPIGENÉTICA Y SEXO

Se han identificado variaciones epigenéticas dependientes del sexo que se inician en el desarrollo embrionario y persisten durante toda la vida, influyendo en la expresión fenotípica individual. En el contexto de la sepsis, las modificaciones epigenéticas pueden alterar significativamente la respuesta del huésped tanto en las fases iniciales como tardías de la enfermedad. Además, los patógenos afectan la respuesta inmunitaria del huésped a través de mecanismos epigenéticos, tales como la producción de micro ARN, la acción de enzimas específicas sobre la cromatina del huésped y la manipulación de las enzimas epigenéticas del huésped, subrayando así la relevancia del epigenoma en estos procesos.[18]

La inactivación del cromosoma X, que se inicia *in utero*, ocurre en mujeres XX para igualar la dosis génica en comparación con los hombres XY. Este proceso da como resultado una expresión mosaico única de cromosomas X en cada mujer, debido a la inactivación aleatoria del cromosoma X materno o paterno. Este mosaicismo ligado al cromosoma X puede tener implicaciones significativas en la progresión de enfermedades graves, incluyendo diferencias dependientes del sexo, especialmente en la sepsis. Se ha demostrado que la desviación de la inactivación del cromosoma X en los leucocitos se correlaciona con la gravedad de las lesiones tras un traumatismo. En estudios murinos, los polimorfismos ligados al cromosoma X y el mosaicismo en la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa 2 y la quinasa 1 asociada al receptor de interleucina 1 dieron como resultado un fenotipo inmunitario único y se demostró que mejoran la supervivencia. Aunque potencialmente beneficioso en la sepsis, este proceso de inactivación aleatoria del cromosoma X también puede ser perjudicial, contribuyendo a la mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes en mujeres.

Se ha demostrado que el número de cromosomas X influye en la producción de citocinas inflamatorias. Tras la estimulación de sangre completa con diversos ligandos TLR, los pacientes con síndrome de Klinefelter (que portan dos cromosomas X, pero son fenotípicamente masculinos) mostraron una respuesta inflamatoria similar a la de las mujeres, pero no a la de los hombres, incluso después de ajustar los niveles de hormonas sexuales. Asimismo, se ha demostrado que los pacientes prepúberes con síndrome de Turner (que sólo tienen un

Tabla 1: Impacto de los ARN circulares (circRNA) en enfermedades relacionadas con sepsis.[14]

Manifestación clínica	circRNA	Estudio animal/ humano	Diana inflamatoria	Observación
LRA por sepsis	Circ_Ttc3 (–)	Murino	IL6, IL-1β, FNT-α	Expresa disminución de la inflamación y estrés oxidativo
LRA por sepsis	Circ_TLK1 (–)	Murino	IL6, IL-1β, FNT-α	Regula inflamación y estrés oxidativo
	Circ_VMA21 (–)	Murino	IL6, IL-1β, FNT-α	Modula inflamación
	Circ_0068,888	—	IL6, IL-1β, FNT-α	
Sepsis	Circ_0001105 (Down)	Humanos/murino	IL6, IL-1β, FNT-α	En humanos suprime inflamación y estrés oxidativo, en murinos demostró proteger la barrera intestinal

FNT-α = factor de necrosis tumoral alfa. IL = interleucina. IL-1β = interleucina 1 beta. LRA = lesión renal aguda.

cromosoma X, pero son fenotípicamente femeninos) presentan un patrón de producción de citocinas similar al de los hombres prepúberes.

La evidencia reciente de la microbiología y la inmunología respalda la investigación sobre el papel de la epigenética en la fisiopatogenia de la sepsis. Las modificaciones epigenéticas, que ocurren en respuesta a factores de estrés externos, provocan cambios en la expresión génica y, por lo tanto, se encuentran en la intersección entre la genética y el medio ambiente.[19]

Apenas estamos comenzando a entender los verdaderos alcances de la epigenética en la sepsis y en la función inmunitaria. Algunos estudios demuestran una modulación epigenética sostenida en los progenitores mieloides, los cuales ahora deben ampliarse y desarrollarse. Se necesita una comprensión más detallada y amplia de la naturaleza de los cambios epigenéticos y de su retención para comprender plenamente la regulación epigenética, así como su impacto en el pronóstico y evolución de la sepsis.

En la sepsis, la respuesta inmunitaria cambia de un fenotipo hiperinflamatorio a uno hipoinflamatorio. Los cambios epigenéticos y metabólicos impulsan esta polaridad en células y tejidos, ofreciendo oportunidades para tratamientos terapéuticos. La epigenética está envuelta en múltiples interacciones con el hospedero, así como es una línea interesante de investigación y respuesta a posibles fenotipos que presenta el huésped ante una infección, la respuesta infecciosa va envuelta en respuestas inflamatorias y cambios en los procesos de la coagulación. La epigenética es una línea de investigación como probable diana terapéutica y comprender más las respuestas del huésped a la infección.[20]

REFERENCIAS

1. Falcao-Holanda RB, Brunialti MKC, Jasiulionis MG, Salomao R. Epigenetic regulation in sepsis, role in pathophysiology and therapeutic perspective. Front Med (Lausanne). 2021; 8: 685333. Available in: https://doi.org/10.3389/fmed.2021.685333
2. Peixoto P, Cartron PF, Serandour AA, Hervouet E. From 1957 to nowadays: A brief history of epigenetics. Int J Mol Sci. 2020; 21: 7571. Available in: https://doi.org/10.3390/ijms21207571
3. Zhang X, Zhang Y, Yuan S, Zhang J. The potential immunological mechanisms of sepsis. Front Immunol. 2024; 15: 1434688. Available in: https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1434688
4. Gandhirajan A, Roychowdhury S, Vachharajani V. Sirtuins and sepsis: Cross talk between redox and epigenetic pathways. Antioxidants (Basel). 2022; 11: 3. Available in: https://doi.org/10.3390/antiox11010003
5. Yang Y, Deng X, Li W, Leng Y, Xiong Y, Wang B, et al. Targeting the epigenetic regulation of ferroptosis: a potential therapeutic approach for sepsis-associated acute kidney injury. Clin Epigenetics. 2025; 17: 57. Available in: https://doi.org/10.1186/s13148-025-01861-9
6. Zheng F, Pan Y, Yang Y, Zeng C, Fang X, Shu Q, Chen Q. Novel biomarkers for acute respiratory distress syndrome: genetics, epigenetics and transcriptomics. Biomark Med. 2022; 16: 217-231. Available in: https://doi.org/10.2217/bmm-2021-0749
7. Wu D, Shi Y, Zhang H, Miao C. Epigenetic mechanisms of immune remodeling in sepsis: targeting histone modification. Cell Death Dis. 2023; 14: 112. Available in: https://doi.org/10.1038/s41419-023-05656-9
8. Wen R, Liu YP, Tong XX, Zhang TN, Yang N. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis in sepsis and sepsis-associated organ dysfunction. Front Cell Infect Microbiol. 2022; 12: 962139. Available in: https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.962139
9. Oblak L, van der Zaag J, Higgins-Chen AT, Levine ME, Boks MP. A systematic review of biological, social and environmental factors associated with epigenetic clock acceleration. Ageing Res Rev. 2021; 69: 101348. Available in: https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101348
10. Gjaltema RAF, Rots MG. Advances of epigenetic editing. Curr Opin Chem Biol. 2020; 57: 75-81. Available in: https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2020.04.020
11. Zhao S, Liao J, Shen M, Li X, Wu M. Epigenetic dysregulation of autophagy in sepsis-induced acute kidney injury: the underlying mechanisms for renoprotection. Front Immunol. 2023; 14: 1180866. Available in: https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1180866
12. Manetti AC, Maiese A, Di Paolo M, De Matteis A, La Russa R, Turillazzi E, et al. MicroRNAs and sepsis-induced cardiac dysfunction: a systematic review. Int J Mol Sci. 2021; 22: 321. Available in: https://doi.org/10.3390/ijms22010321
13. Sawalha K, Norgard N, López-Candales A. Epigenetic regulation and its effects on aging and cardiovascular disease. Cureus. 2023; 15: e39395. Available in: https://doi.org/10.7759/cureus.39395
14. Ghafouri-Fard S, Shoorei H, Sabernia T, Hussen BM, Taheri M, Pourmoshtagh H. Circular RNAs and inflammation: Epigenetic regulators with diagnostic role. Pathol Res Pract. 2023; 251: 154912. Available in: https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154912
15. Sun Z, Song Y, Li J, Li Y, Yu Y, Wang X. Potential biomarker for diagnosis and therapy of sepsis: Lactylation. Immun Inflamm Dis. 2023; 11: e1042. Available in: https://doi.org/10.1002/iid3.1042
16. Dai W, Zhou W. A narrative review of precision medicine in neonatal sepsis: genetic and epigenetic factors associated with disease susceptibility. Transl Pediatr. 2023; 12: 749-767. Available in: https://doi.org/10.21037/tp-22-369

17. 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; 12: 1560737. Available in: https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1560737
18. Zhang M, Montroy J, Sharma R, Fergusson DA, Mendelson AA, Macala KF, et al. The effects of biological sex on sepsis treatments in animal models: a systematic review and a narrative elaboration on sex- and gender-dependent differences in sepsis. Crit Care Explor. 2021; 3: e0433. Available in: https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000433
19. Cross D, Drury R, Hill J, Pollard AJ. Epigenetics in sepsis: understanding its role in endothelial dysfunction, immunosuppression, and potential therapeutics. Front Immunol. 2019; 10: 1363. Available in: https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01363
20. Vachharajani V, McCall CE. Epigenetic and metabolic programming of innate immunity in sepsis. Innate Immun. 2019; 25: 267-279. Available in: https://doi.org/10.1177/1753425919842320

Correspondencia:
Jorge Luis Medina López
E-mail: drjorgemedlop@gmail.com