

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

UAB
**Universitat Autònoma
de Barcelona**

**Programa de Doctorado en Medicina
Departamento de Medicina**

Nuevas dianas terapéuticas en la sepsis

Luis Silvestre Chiscano Camón
Tesis Doctoral

Directores:
Ricard Ferrer Roca
Juan Carlos Ruiz Rodríguez

Tutor:
Ricard Ferrer Roca

Barcelona, 2024

Agradecimientos

A los que se sientan partícipes.

Lista de abreviaturas principales

ANG: angiotensina

APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System*

ATII: angiotensina II

BioADM: *circulating bioactive adrenomedullin*

COVID-19: *Coronavirus infectious disease 2019*

CPA: célula presentadora de antígenos

CTLs: cytotoxic T lymphocytes

DAMPs: Damage-associated molecular patterns

DM-II: diabetes mellitus tipo 2

EAA: *endotoxin activity assay*

ECMO: *extracorporeal membrane oxygenation*

ERC: enfermedad renal crónica

FDA; *Food and Drug Administration*

GAS: *group A streptococcal infections*

HA: hemoadsorción

HRC: hipotensión resistente a catecolaminas

ICB: *immune checkpoint blockers*

IFN: interferon

Ig: inmunoglobulina

IVIG: inmunoglobulina intravenosa

IL: interleucina

iNOS: *inducible nitric oxide synthase*

MALS: *macrophage activation-like syndrome*

MR-proADM: mid-region proadrenomedullin

NAD: noradrenalina

NET: redes extracelulares de neutrófilos

PAMPs: Pathogen-associated molecular patterns

PaO₂/FiO₂ ratio: arterial oxygen pressure (PaO₂), inspired fraction of oxygen (FiO₂)

PD: programmed cell death protein

PF: PaO₂/FiO₂ ratio: arterial oxygen pressure (PaO₂), inspired fraction of oxygen (FiO₂)

PMX: polimixina

RCT: randomized clinical trial

RNS: *reactive nitrogen species*

rhIFN γ : recombinant human interferon-gamma

ROS: reactive oxidative species

SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SDRA: síndrome de distress respiratorio agudo

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

SSC: Surviving Sepsis Campaign

SSTE: síndrome de shock tóxico estreptocócico

TLR: *Toll-like receptors*

TREM: *Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells*

TRS: terapia renal sustitutiva

UCI: Unidad Cuidados Intensivos

VP: vasopresina

ÍNDICE

Resumen [\(página 7\)](#)

Abstract [\(página 8\)](#)

1. Introducción [\(página 9\)](#)

Comentario, introducción al momento actual y evolución del proyecto de tesis

1.1 Fisiopatología de la sepsis y el shock séptico [\(página 11\)](#)

1.1.1 Alteraciones celulares y moleculares en la sepsis y shock séptico [\(página 13\)](#)

1.1.1.1 Tormenta de citocinas. Hipercitocinemia. [\(página 19\)](#)

1.1.1.2 Endotelio y Coagulopatía en la sepsis [\(página 21\)](#)

1.1.1.3 Rol de la Vitamina C en la disfunción endotelial y función celular [\(página 22\)](#)

1.1.2 Síndrome de distress respiratorio agudo en la sepsis [\(página 24\)](#)

1.1.3 Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19), relación con la respuesta inflamatoria, la tormenta de citocinas, el daño pulmonar y la sepsis [\(página 25\)](#)

1.1.3.1 Vitamina C y COVID-19 [\(página 27\)](#)

1.2 Medicina de Precisión [\(página 29\)](#)

1.2.1 Fenotipo hiperinflamatorio con hipercitocinemia [\(página 33\)](#)

1.2.1.1 Eficacia del tratamiento mediante hemoadsorción de citocinas [\(página 35\)](#)

1.2.1.2 Umbral de IL-6 susceptible de tratamiento. Introducción a la hipercitocinemia extremadamente alta. [\(página 37\)](#)

1.2.2 Resucitación metabólica. Papel de la vitamina C y sus concentraciones plasmáticas. [\(página 40\)](#)

1.2.2.1 Papel de la suplementación de vitamina C endovenosa [\(página 40\)](#)

1.2.2.2 Déficit de vitamina C en el paciente crítico [\(página 42\)](#)

1.2.2.3 Futuras perspectivas. ¿Niveles indetectables de vitamina C? [\(página 44\)](#)

2. Justificación [\(página 45\)](#)

3. Hipótesis [\(página 46\)](#)

4. Objetivos [\(página 47\)](#)

5. Compendio de publicaciones *(página 48)*

5.1 Artículo 1 *(página 48)*

5.2 Artículo 2 *(página 62)*

5.3 Artículo 3 *(página 73)*

6. Resumen global de los resultados *(página 81)*

6.1 Respecto al rol de la vitamina C *(página 81)*

6.2 Respecto a la terapia hemoadsortivas en sepsis viral *(página 82)*

6.3 Respecto a la medicina de precisión *(página 83)*

7. Resumen global de la discusión *(página 84)*

7.1 Respecto al rol de la vitamina C *(página 84)*

7.2 Respecto a la terapia hemoadsortivas en sepsis viral *(página 86)*

7.3 Respecto a la medicina de precisión *(página 88)*

8. Conclusiones *(página 90)*

8.1 Respecto al rol de la vitamina C *(página 90)*

8.2 Respecto a la terapia hemoadsortivas en sepsis viral *(página 90)*

8.3 Respecto a la medicina de precisión *(página 90)*

9. Líneas de futuro *(página 91)*

10. Referencias bibliográficas *(página 92)*

Resumen

Debido a la heterogeneidad de la sepsis, la respuesta a las terapias coadyuvantes también es heterogénea, con una variedad de efectos que dependen de endotipos y fenotipos específicos. Por lo tanto, algunos individuos pueden requerir tratamientos adicionales o alternativos. La identificación de subgrupos de pacientes que no responden a la terapia convencional es crucial para el desarrollo de intervenciones dirigidas. A lo largo de los años, el objetivo ha sido categorizar la sepsis en diferentes subtipos basados en características clínicas, biomarcadores o mecanismos subyacentes. Estos fenotipos pueden incluir desde hiperinflamatorios hasta inmunosuprimidos, o fenotipos mixtos, requiriendo enfoques terapéuticos distintos para mejorar los resultados. Las estrategias personalizadas para el shock séptico pueden abarcar diversas intervenciones, como terapias inmunomoduladoras, soporte extracorpóreo (por ejemplo, hemoadsorción u oxigenación por membrana extracorpórea), o terapias dirigidas basadas en vías moleculares o celulares específicas involucradas en la patogénesis de la sepsis. En nuestro caso, estudiamos el rol de la vitamina C de la hemoadsorción de citocinas en sepsis viral por COVID-19. Los resultados que encontramos en ello son novedosos puesto que describimos como los niveles plasmáticos de esta sustancia son indetectables desde el inicio de la enfermedad crítica y como la terapia de depuración extracorpórea mejora la disfunción orgánica en casos con respuesta parcial al tratamiento convencional. De la misma forma, caracterizamos fenotipos con rasgos tratables en una entidad como es el shock tóxico estreptocócico, cuyo abordaje mediante esta caracterización ha reducido la mortalidad en nuestra muestra respecto a la esperada.

Abstract

Due to the heterogeneity of sepsis, the response to adjunctive therapies is also heterogeneous, yielding a variety of effects dependent on specific endotypes and phenotypes. Consequently, some individuals may necessitate additional or alternative treatments. The identification of patient subgroups unresponsive to conventional therapy is pivotal for the development of targeted interventions. Over the years, the objective has been to categorize sepsis into distinct subtypes based on clinical features, biomarkers, or underlying mechanisms. These phenotypes may range from hyperinflammatory to immunosuppressed, or mixed, necessitating diverse therapeutic approaches to enhance outcomes. Personalized strategies for septic shock may encompass various interventions such as immunomodulatory therapies, extracorporeal support (e.g., cytokine hemoadsorption or extracorporeal membrane oxygenation), or targeted therapies based on specific molecular or cellular pathways implicated in sepsis pathogenesis.

In our case, we investigate the role of vitamin C in cytokine hemoadsorption in viral sepsis due to COVID-19. The results we obtained are groundbreaking, as we describe how plasma levels of this substance are undetectable from the onset of critical illness and how extracorporeal clearance therapy improves organ dysfunction in cases with a partial response to conventional treatment. Similarly, we characterize treatable phenotypes in an entity such as streptococcal toxic shock, whose management through this characterization has reduced mortality in our sample compared to the expected outcomes.

1. INTRODUCCIÓN

La sepsis es una patología potencialmente mortal resultado de una respuesta desregulada del huésped a una infección que induce la disfunción de los principales órganos vitales¹. A pesar de los avances en el conocimiento de su fisiopatología, los estudios epidemiológicos existentes sugieren que la sepsis sigue siendo un problema sanitario de importante magnitud². Es la principal causa de muerte en los pacientes hospitalizados y en particular, en los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos (UCI). Además, estudios recientes muestran un incremento en su incidencia y de las muertes derivadas de la sepsis en nuestro entorno cercano³.

Se trata de una enfermedad heterogénea con un curso clínico variable y diversos endotipos y fenotipos clínicos. Dado que está asociada a un incremento en el riesgo de mortalidad, los pacientes que presentan esta condición son candidatos para recibir un tratamiento altamente estructurado y protocolizado. Todos los pacientes deben recibir los pilares fundamentales del manejo de la sepsis, los cuales incluyen el control de la infección, la resucitación inicial y el soporte multiorgánico⁴. No obstante, existen subgrupos específicos de pacientes que no responden a terapias convencionales y podrían beneficiarse de otras estrategias terapéuticas y de un enfoque personalizado, las cuales pueden considerarse como estrategias de rescate.

Comentario, introducción al momento actual y evolución del proyecto de tesis

El objetivo de mi estudio era inicialmente el paciente en situación de shock séptico y cómo el tratamiento adyuvante con vitamina C y sus niveles plasmáticos podría influenciar en la evolución clínica; puesto que como comentaremos más adelante, este metabolito sufre una variación capital durante el proceso de la infección y del shock y es cofactor para numerosas acciones celulares.

Sin embargo, a lo largo de los años del programa de tesis ha acontecido una pandemia que ha cursado principalmente con afectación respiratoria. De hecho, ya se ha hipotetizado sobre el uso de vitamina C en este grupo de pacientes hipoxémicos⁵ y como

atenuante de la cascada inflamatoria^{6 7 8 9}, por lo tanto, nos vimos invitados por el contexto social a estudiar la vitamina C en el paciente afecto de neumonía por SARS-CoV-2.

Asimismo, dentro del tratamiento adyuvante del paciente séptico, que era el protagonista principal del proyecto de tesis inicial, la hemoadsorción (HA) de citocinas se ha configurado como una terapia de rescate para pacientes refractarios al tratamiento convencional y con un fenotipo hiperinflamatorio¹⁰. Como nexo de unión entre el paciente séptico y el paciente COVID-19 y la técnica de purificación sanguínea, hay que señalar que en abril de 2020 la entidad *Food and Drug Administration* (FDA) autorizó esta técnica hemoadsortiva en enfermos con insuficiencia respiratoria hipoxémica por COVID-19 como rescate de la disfunción multiorgánica¹¹. De nuevo, me vi invitado a introducir el estudio de HA en el proyecto de tesis como medida de soporte de enfermos en hipoxemia grave. La afectación fisiopatológica pulmonar de la sepsis y del COVID-19 comparten mecanismos similares y por ello nuestro objetivo ha sido estudiar cómo estos enfermos con tormenta de citocinas e hipoxémicos se pueden beneficiar clínicamente de esta técnica adyuvante.

Finalmente y por otra parte, desde septiembre de 2022 se produjo un significativo aumento de las infecciones invasivas por estreptococo del grupo A (de sus siglas en inglés, group A streptococcal-GAS-) en varios países europeos¹² y en los Estados Unidos¹³, que afectó también a nuestro entorno¹⁴. El síndrome de shock tóxico estreptocócico (SSTE) es se asocia a una elevada mortalidad¹⁵ y su estudio fenotípico puede llevar a una mejoría en las cifras de supervivencia. Dada la relación que tienen estos pacientes con shock séptico refractario con el perfil de mi tesis, de nuevo me vi invitado a la descripción fenotípica y cómo esta descripción puede influir el tratamiento de soporte.

1.1 Fisiopatología de la sepsis y el shock séptico

La fisiopatología de la sepsis se caracteriza por su complejidad y notable heterogeneidad. Diversos factores relacionados con el microorganismo causante, el foco de la infección y el huésped contribuyen a la formación de distintos fenotipos, cada uno con grados variables de activación en los sistemas de respuesta a la inflamación. Los estudios en este campo han avanzado considerablemente, sin embargo, aún no se ha encontrado la piedra angular que pueda alterar significativamente el curso de los enfermos. Además, en este campo se ha experimentado un avance importante en la comprensión de la fisiopatología de la sepsis. Sin embargo, hasta el momento, no se han desarrollado tratamientos capaces de modificar estas alteraciones de manera que se traduzcan en una mejora relevante de la morbimortalidad.

En contraste respecto a una infección simple y localizada, la sepsis (y, por ende, el shock séptico) representa una alteración que lleva al desequilibrio de los mecanismos inflamatorios y contra reguladores. De hecho, la definición de esta es la respuesta desregulada del huésped a una infección, ocasionando la disfunción de uno o más órganos vitales. La activación simultánea de vías proinflamatorias y antiinflamatorias conduce a una liberación sistémica de mediadores y moléculas producidas o desencadenadas por los propios patógenos, resultando en la activación de diversas vías entre las que se encuentran por ejemplo las cascadas de coagulación y complemento¹⁶.

Aunque tanto las vías proinflamatorias como las antiinflamatorias se activan y la inflamación resultante conduce a un daño tisular, culminando en la disfunción multiorgánica, también existe la otra cara de la moneda. En muchos pacientes, la inmunosupresión concomitante, causada por la regulación a la baja de moléculas de superficie celular, el aumento de la apoptosis de las células inmunitarias y el agotamiento de las células T, lleva a una "inmunoparálisis" en las etapas tardías de la enfermedad, volviendo a los pacientes susceptibles a infecciones nosocomiales, oportunistas y reactivación viral^{17 18} (**Figura 1**).

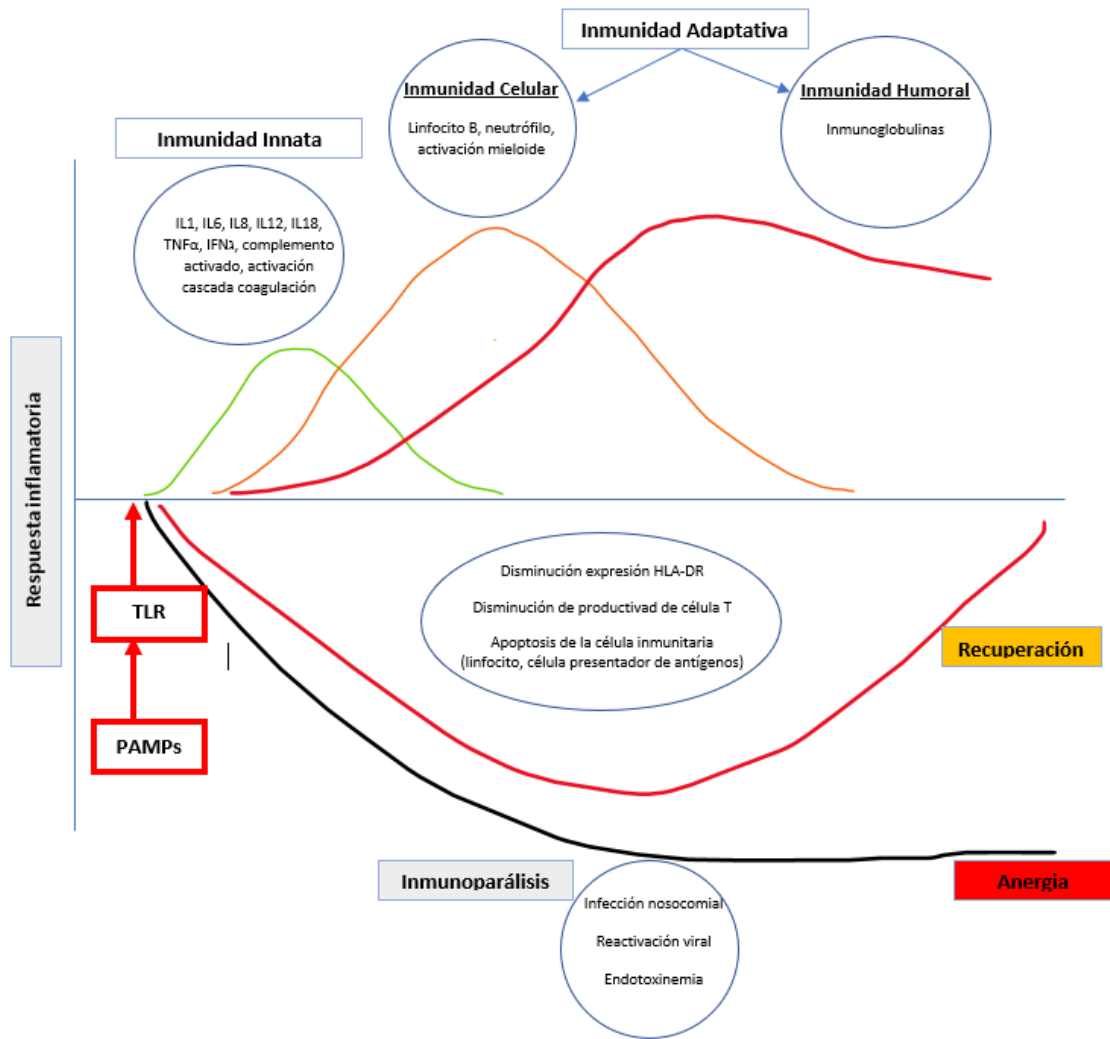


Figura 1. Evolución de la sepsis. Con la interacción de PAMPs y DAMPs con la célula presentadora de antígenos se inicia la cascada inflamatoria de la inmunidad innata y adaptativa. La inflamación provoca daño tisular y secundariamente disfunción orgánica. En algunos pacientes se genera un estado de inmunoparálisis, caracterizado por la aparición de infecciones nosocomiales, oportunistas y reactivaciones virales debido a la apoptosis del tejido inmune y la incapacidad relativa de las células T. DAMPs: damage-associated molecular patterns, PAMPs: pathogen-derived molecular patterns, TLR: toll-like receptor.

**Imagen extraída de: Chiscano-Camón L, Plata-Menchaca E, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R. Fisiopatología del shock séptico [Pathophysiology of septic shock]. Med Intensiva (Engl Ed). 2022 Apr;46 Suppl 1:1-13. Spanish. doi: 10.1016/j.medine.2022.03.010. PMID: 38341256.

1.1.1 Alteraciones celulares y moleculares en la sepsis y shock séptico

El reconocimiento de patrones moleculares derivados de patógenos (de sus siglas en inglés: Pathogen-associated molecular patterns -PAMPs-), como endotoxinas, exotoxinas, lípidos o secuencias de ADN, o señales de peligro endógenas derivadas del huésped (de sus siglas en inglés: Damage-associated molecular patterns -DAMPs-), constituye la señal de inicio de la respuesta inflamatoria (**Figura 2**). Estas moléculas activan receptores específicos (Toll-like receptors, TLR) en la superficie de células presentadoras de antígenos (CPAs) y monocitos, iniciando así el síndrome clínico de la sepsis mediante la transcripción de genes relacionados con la inflamación, el metabolismo celular y la inmunidad adaptativa¹⁹. Las células del sistema monocito - macrófago, células dendríticas, linfocitos B y cualquier célula del organismo que exprese en su membrana determinantes antigénicos asociados a proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad funcionan como CPA.

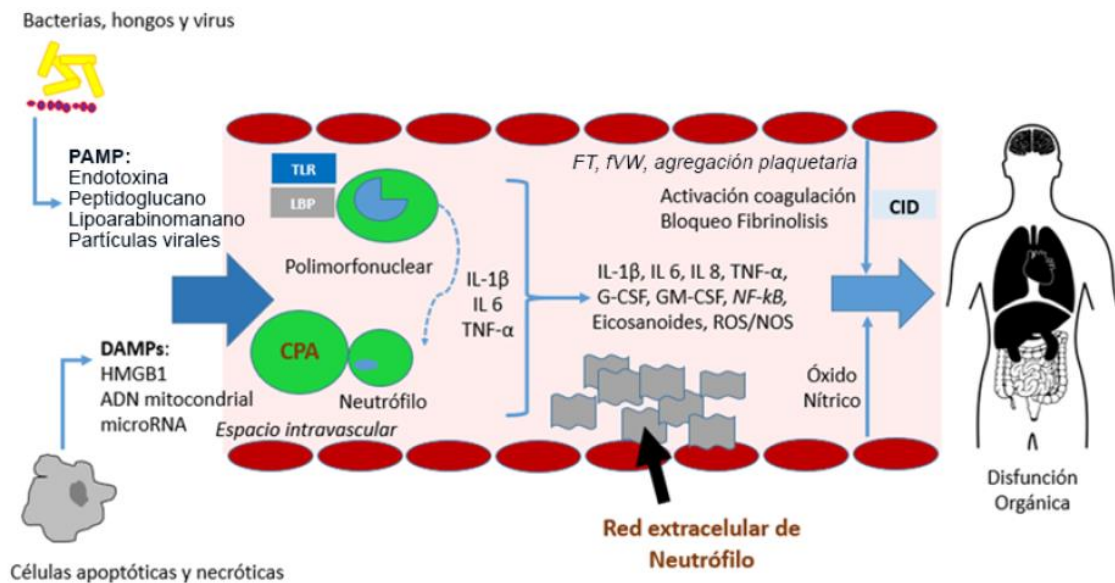


Figura 2. Fisiopatología de la sepsis. La unión de PAMP y DAMP a las CPA induce una activación de elementos inflamatorios que conlleva la producción de citocinas, la activación de neutrófilos, la activación del sistema del complemento y de la cascada de coagulación y causará disfunción orgánica en caso de una respuesta desequilibrada. CID: coagulación intravascular diseminada; CPA: célula presentadora de antígenos; IL: interleucina; DAMPs: *damage-associated molecular patterns*; G-CSF/GM-CSF: factor estimulador de colonias; LPB: *LPS-binding protein*; PAMP: *pathogen-derived molecular patterns*; ROS: especies reactivas de oxígeno, TNF: factor necrosis tumoral; TLR: *toll-like receptors*.

**Imagen extraída de: Chiscano-Camón L, Plata-Menchaca E, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R. Fisiopatología del shock séptico [Pathophysiology of septic shock]. *Med Intensiva* (Engl Ed). 2022 Apr;46 Suppl 1:1-13. Spanish. doi: 10.1016/j.medine.2022.03.010. PMID: 38341256.ç

La unión de PAMPs y DAMPs a los TLR en CPAs y monocitos desencadena la transducción de señales, provocando la translocación del factor nuclear del factor NF- κ B al núcleo celular en las células B activadas. Esto lleva a la expresión de diversas interleucinas (IL) proinflamatorias e interferones (IFNs). Estas, a su vez, causan la activación de más citocinas, así como las vías de complemento y coagulación, y mediante retroalimentación negativa, la regulación a la baja de componentes del sistema inmunitario adaptativo²⁰. Estos procesos son observables durante las etapas tempranas de la enfermedad séptica mediante un aumento tanto de las citocinas proinflamatorias como antiinflamatorias²¹. En la **Tabla 1** se mencionan los efectos de los principales mediadores inflamatorios en la sepsis.

Elemento	Carácter	Lugar de síntesis	Función
IL-1	Proinflamatoria	Células mononucleares	Pirógeno, inductor de síntesis de IL-1, IL-6 y TNF. Factor quimiotáctico de neutrófilos, monocitos y linfocitos. Inductor de mediadores lipídicos, estimula síntesis de NO.
IL-2	Antiinflamatoria	Linfocitos TH colaboradores	Factor de crecimiento de células T induciendo la proliferación de todos los tipos de subpoblaciones de linfocitos T y de células tipo B activas. Estimula la síntesis de interferón gamma e induce liberación de IL-1, TNF alfa y TNF beta.
IL-4	Antiinflamatoria	Linfocitos TH colaboradores, mastocitos y basófilos	Actúa en el macrófago bloqueando la síntesis de citocinas, la actividad citotóxica e inhibiendo la producción de NO
IL-6	Proinflamatoria-Antiinflamatoria	Monocitos, macrófago, célula endotelial y fibroblastos	Pirógeno, inductor de síntesis de inmunoglobulinas, diferenciación de linfocitos B y activación de linfocitos T y modulación hematopoyesis. Responsable de la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado.
IL-8	Proinflamatoria	Monocitos, macrófago, célula endotelial y fibroblastos	Factor quimiotáctico y activador de neutrófilos. Regula la producción de proteínas de adhesión y la formación de lípidos bioactivos induciendo la amplificación de la lesión inflamatoria local y lesión tisular.
IL-10	Antiinflamatoria	Linfocitos T, linfocitos B, monocito y macrófago	Inhibe síntesis citocinas, radicales libres y NO, expresión de MHC clase II, proliferación de linfocitos T colaboradores y la actividad procoagulante del factor tisular. Estimula a los linfocitos B, el desarrollo

			de células T citotóxicas y la producción de linfocitos y mastocitos.
IL-11	Antiinflamatoria	Células del estroma de médula ósea	Factor de crecimiento hematopoyético. Inmunoregulación inhibiendo NF-KB e inhibiendo la síntesis de IL-1, IL-2, interferón y TNF.
IL-12	Proinflamatoria	Monocitos, macrófagos y linfocitos B	Activación de linfocitos TH2, estimula la producción y citotoxicidad de los linfocitos T citotóxicos y células natural Killer. Estimula la producción de interferón gamma.
IL-13	Antiinflamatoria	Linfocitos TH2 y TH1 y linfocitos T citotóxicos CD 8+	Regulación de la función de monocitos y de linfocitos B. Modula la producción de IL-1, IL-8, TNF, proteína inflamatoria del macrófago tipo 1. Interviene en la expresión de moléculas de superficie en monocitos y macrófagos (integrinas, Ag MHC clase II, receptor CD4 y FCY) e inhibe NF-KB.
IL-15	Proinflamatoria	células mononucleares, células epiteliales, fibroblastos y células endoteliales	Estimula la proliferación de linfocitos T y células mononucleares, induce la generación de células citolíticas e inhibe la apoptosis
IL-18	Proinflamatoria	Macrófagos, monocitos, linfocitos T y B y células de Kupffer	Estimula la producción de interferón gamma, activa linfocitos TH1 estimulando la producción y la citotoxicidad de células T citotóxicas y células natural Killer.
TNF-alfa	Proinflamatoria	Macrófagos, monocitos, linfocitos B y células NT, células endoteliales, miocitos y astrocitos	Fiebre, anorexia y pérdida de peso. Apoptosis, citotoxicidad celular inespecífica, estimula la respuesta proliferativa de los linfocitos T, modula las respuestas de los linfocitos T y B, aumenta la síntesis de moléculas de adhesión facilitando la adherencia de los linfocitos a las células endoteliales, aumenta la fagocitosis y la adherencia de los neutrófilos a las células endoteliales y su migración fuera de los vasos, aumenta agregación plaquetaria, aumenta la coagulación por medio del aumento de la síntesis y liberación del factor tisular, aumenta la fibrinólisis mediante el aumento de la síntesis de tPA, estimula la síntesis de IL-1, IL-2 e IL-6, de ACTH y de prostaglandinas. Aumenta la glucogenólisis. Estimula la angiogénesis, la liberación de colagenasas y la multiplicación de fibroblastos.
TNF-beta	Proinflamatoria	Linfocitos T citotóxicos activados CD8, linfocitos Th 1	citólisis, apoptosis, necrosis de células tumorales. Inducción de la expresión de Ag de histocompatibilidad clase I

		CD4, linfocitos B y astrocitos	sobre la membrana de células epiteliales y de moléculas de adhesión sobre la membrana de linfocitos, factor estimulador del crecimiento de linfocitos B activados, activación de PMN y de osteoclastos, actividad antiviral.
Adrenomedulina	Hormona péptida de efecto vasodilatador	Codificado por el gen ADM. El ADM es un péptido que se encuentra en todos los tejidos, y en la circulación sistémica.	Identificada inicialmente como un vasodilatador, otros efectos del ADM son la estimulación del crecimiento de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) y el aumento de la tolerancia de las células al estrés oxidativo y al daño hipóxico.
Bradicinina	Vasodilatador	La actividad del sistema calicreína-cinina produce bradicinina por desdoblamiento proteolítico de su precursor cininógeno, cininógeno de elevado peso molecular (CEPM), empleando la enzima de la cininogenasa.	La bradicinina causa vasodilatación por medio de la secreción de prostaciclina, óxido nítrico y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio. La bradicinina es un potente vasodilatador dependiente del endotelio, que provoca la contracción del músculo liso no vascular, aumenta la permeabilidad vascular y también está relacionado con el mecanismo del dolor. En ciertos aspectos actúa de manera similar a la histamina y, al igual que ésta, se secreta en las vénulas y no en las arteriolas.
Óxido Nítrico	Vasodilatador Coagulopatía	Endotelio vascular. Se sintetiza a partir del nitrógeno de la guanidina terminal del aminoácido L-arginina, por la acción de una NO sintetasa (NOs), produciendo NO y L-citrulina.	El óxido nítrico, al inhibir la adhesión plaquetaria al endotelio vascular dañado, contribuye a evitar el paso inicial que conlleva a la activación, y con ello a la agregación o liberación plaquetaria. Una producción excesiva de NO provoca la relajación de las arterias y una presión sanguínea excesivamente baja.
Prostaglandinas	Diverso en función de tipos de prostaglandinas prostaciclina I ₂ (PGI ₂), prostaglandina E ₂ (PGE ₂) y prostaglandina F _{2α} (PGF _{2α}).	Se sintetizan a partir de los ácidos grasos esenciales por la acción de diferentes enzimas como ciclooxigenasas, lipooxigenasas, el citocromo P-450, peroxidasas, etc.	Las prostaglandinas tienen efecto sobre la resistencia vascular cortical renal, produciendo un aumento del flujo sanguíneo cortical renal con el consiguiente aumento del volumen intracelular y disminución de la resistencia periférica. De esta manera, junto con la hormona ADH y con la aldosterona, regulan de forma hormonal la presión arterial. Intervienen en la respuesta inflamatoria: vasodilatación, aumento de la permeabilidad de los tejidos permitiendo el paso de los leucocitos, antiagregante plaquetario, estímulo

			de las terminaciones nerviosas del dolor, etc.
Endotoxina o lipopolisacárido (LPS)	Proinflamatorio	Diversos componentes de la pared de las bacterias grampositivas (peptidoglucanos, muramil-dipépticos, ácido lipoteicoico), exotoxinas (exotoxina A de Pseudomonas aeruginosa, TSST-1 del síndrome de shock tóxico estafilocócico, toxina eritrogénica del estreptococo grupo A), y antígenos rickettsiales, víricos y fúngicos (lipoarabinomannan) pueden desencadenar la respuesta inflamatoria.	El inductor de la respuesta inflamatoria mejor conocido es la endotoxina o lipopolisacárido (LPS) de las bacterias gramnegativas. La administración de LPS en experimentación animal y en individuos sanos reproduce la mayor parte de las alteraciones hemodinámicas del shock séptico y disfunción multiorgánica. A nivel cardiovascular incrementa la frecuencia cardíaca, el índice cardíaco y disminuye las resistencias vasculares sistémicas provocando hipotensión. A nivel microvascular, la endotoxina activa la coagulación, el sistema de contacto, del complemento y fibrinolítico. Actúa a nivel del endotelio inhibiendo la acción de anticoagulantes endógenos, produciendo radicales libres e incrementando la producción de óxido nítrico. Además, activa a los macrófagos induciendo la síntesis de citocinas y a los neutrófilos causando lesión endotelial mediante la producción de aniones superóxido y enzimas proteolíticas.

Tabla 1. Principales mediadores inflamatorios en la sepsis

El efecto neto en el fenotipo inmunológico permanece altamente individualizado y genera considerables dificultades diagnósticas. Como parte del sistema inmunológico innato, los neutrófilos constituyen una parte significativa de la primera línea de defensa contra patógenos. Las infecciones bacterianas graves inducen la liberación de formas maduras e inmaduras de neutrófilos desde la médula ósea mediante la maduración de granulocitos. Cuando se activan mediante PAMPs o DAMPs, los neutrófilos inmaduros muestran una capacidad reducida de fagocitosis^{23 24}.

El deterioro clínico se asocia a menudo con la detección de niveles elevados de estas células, lo cual está vinculado a una mayor producción espontánea y liberación de redes extracelulares de neutrófilos (NETs)^{25 26}. Las NETs son estructuras extracelulares difusas,

compuestas por cromatina no condensada con proteínas granulares y nucleares, con el potencial de inmovilizar una amplia gama de patógenos. Estos incluyen bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, virus, levaduras, pero también protozoos y parásitos que no pueden ser fagocitados regularmente debido a su tamaño^{27 28}. La liberación de NETs está inducida por citocinas y quimiocinas, agonistas plaquetarios (es decir, trombina, ADP, colágeno, ácido araquidónico) y anticuerpos²⁹. Se ha demostrado que la presencia aumentada de NETs, ya sea por sobreproducción o por una degradación insuficiente, se asocia con hipercoagulación y daño endotelial^{30 31}.

El sistema del complemento también desempeña un papel significativo en la fisiopatología de la sepsis. Tanto la fracción 5a (C5a) como su receptor (C5aR) son elementos clave en este proceso. Después de la unión con los neutrófilos, esta entidad del sistema de complemento penetra en la célula, donde los PAMPs y DAMPs inducen la formación de la red neutrofílica, generando daño oxidativo y una coagulopatía caracterizada por un estado protrombótico y un bloqueo fibrinolítico³². Una activación excesiva de C5a provoca la apoptosis de los linfocitos y la disfunción de los neutrófilos³³.

En esta línea, Bermejo-Martin et al.³⁴ describe hasta diez inmunofenotipos distintos asociados a la inmunosupresión y a al desequilibrio inmunológico en la sepsis y sugieren que su estudio puede hacer posible a un tratamiento personalizado. Los fenotipos que describen incluyen alteraciones cuantitativas y cualitativas en las CPA, en los linfocitos B – T, en las células NK y en los neutrófilos, alteraciones en la proporción de las células T reguladoras, incremento en la expresión de programmed cell death protein – 1 (PD-1), hipogammablobulinemia, hipercitocinemia, disfunción del sistema de complemento y el papel de las redes extracelulares de neutrófilo en el desarrollo de la infección.

1.1.1.1 Tormenta de citocinas. HiperCitocinemia.

Un exceso de citocinas proinflamatorias puede provocar lesiones endoteliales y shock. Los casos graves pueden evolucionar hacia coagulación intravascular diseminada y fallo multiorgánico que, en última instancia provocará la muerte del enfermo ³⁵.

Un equilibrio regulado en la red de citocinas es crucial para eliminar patógenos invasores por un lado y limitar la inflamación excesiva y dañina para los tejidos por el otro. Esta red comprende citocinas proinflamatorias [factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL-1, IL-6, IL-12, interferón gamma (IFN- γ) y factor inhibidor de migración de macrófagos (MIF)], citocinas antiinflamatorias [IL-10, factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) e IL-4] e inhibidores solubles de citocinas proinflamatorias³⁶, como el receptor soluble de TNF (TNFR), el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1Ra) y el antagonista del receptor de IL-2 (IL-1R2)³⁷.

En las células endoteliales, el TNF- α aumenta la expresión de moléculas de adhesión e incrementa la adherencia de integrinas en los neutrófilos, promoviendo su extravasación hacia los tejidos³⁸. El TNF- α y la IL-1 son los principales mediadores de la activación de la coagulación inducida por la inflamación³⁹. Además, el TNF- α y la IL-1 amplifican las cascadas inflamatorias de manera autocrina y paracrina al activar a los macrófagos para secretar otras citocinas proinflamatorias, mediadores lipídicos y especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, lo que es actor en la disfunción de órganos inducida por la sepsis⁴⁰.

Una función clave de la IL-6 es la inducción de la fiebre⁴¹ y la mediación de la respuesta inflamatoria de fase aguda⁴². La alta concentración de IL-6 se une a la forma soluble de su receptor y este complejo se combina con el componente transductor de señales glicoproteína 130 en las células, incluidas las células endoteliales, para provocar la activación de la señal de IL-6. A pesar de sus propiedades proinflamatorias, se ha demostrado que la IL-6 también presenta actividad antiinflamatorias. La IL-6 inhibe la liberación de TNF- α e IL-1⁴³ y aumenta los niveles circulantes de mediadores antiinflamatorios⁴⁴ ⁴⁵. La IL-10 y el TGF- β suprimen la producción de mediadores

proinflamatorios en las células inmunitarias y estimulan la producción de IL-1Ra y sTNFRs⁴⁶.

Las citocinas tienen un rol fundamental en el desarrollo de la inflamación sistémica. Su incremento desmesurado es uno de los principales fenómenos que caracterizan la fisiopatología de la disfunción orgánica de la sepsis. Por ello, el desarrollo de terapias dirigidas a modular la tormenta de citocinas podría ayudar a mejorar la homeostasis inmunológica. Se ha propuesto que las terapias de purificación de sangre extracorpóreas podrían ser estrategias para mejorar el resultado de pacientes sépticos, a través de la eliminación de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios.

1.1.1.2 Endotelio y Coagulopatía en la sepsis

La activación de la cascada de la coagulación en pacientes sépticos se reconoce como parte de una respuesta inmune adaptativa del huésped⁴⁷, sin embargo, una activación excesiva puede tener consecuencias perjudiciales⁴⁸. La coagulación intravascular diseminada (CID), que puede desarrollarse en pacientes con sepsis, resulta de una activación exagerada de la coagulación y de un bloqueo fibrinolítico⁴⁹. Este síndrome abarca una variedad de entidades clínicas, desde fenómenos hemorrágicos⁵⁰, alteraciones en las pruebas de coagulación, o a trombosis microvascular con la consiguiente isquemia⁵¹. Tres factores clave que contribuyen a la CID son la activación de la cascada de la coagulación, la agregación plaquetaria y el daño endotelial.

El endotelio es el órgano diana fundamental de la sepsis⁵² y se caracteriza por ser metabólicamente activo y tener la capacidad para responder a diversos estímulos fisiológicos y patológicos. Entre sus funciones están el mantenimiento de la hemostasia y la fluidez de la sangre. El endotelio desempeña un papel clave en la regulación de la presión arterial y participa de forma fundamental en los mecanismos inflamatorios. Las células endoteliales mantienen un delicado balance del tono vascular, la adhesión de las células sanguíneas, y la coagulación. Por diversos mecanismos, el endotelio es capaz de controlar el tono vasomotor, mantener la fluidez de la sangre e intervenir en la respuesta inflamatoria. En condiciones fisiológicas, se caracteriza fundamentalmente por sus propiedades antitrombóticas, anticoagulantes, profibrinolíticas y antiplaquetarias. Como consecuencia de la estimulación de varias citocinas (i.e., TNF- α , IL-1 y otros mediadores inflamatorios, como el complemento activado), estas propiedades endoteliales se ven profundamente alteradas y se produce una transformación endotelial denominada "activación del endotelio". Esta se caracteriza por una superficie endotelial procoagulante, por un bloqueo fibrinolítico mediado por liberación masiva del inhibidor del activador del plasminógeno, por la expresión de moléculas de adhesión y por la producción de mediadores inflamatorios y agentes vasoactivos⁵³.

1.1.1.3 Rol de la Vitamina C en la disfunción endotelial y función celular

En el contexto del shock séptico y la comentada progresión del daño tisular, la disfunción mitocondrial es uno de los principales protagonistas de este proceso. Esta disfunción se caracteriza por una alteración en la producción de energía celular y un desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, lo que conduce a lo que se conoce como estrés oxidativo. Dicho estrés oxidativo se manifiesta con un aumento en las especies reactivas de oxígeno (de sus siglas en inglés: reactive oxygen species -ROS-) y nitrógeno (de sus siglas en inglés: reactive nitrogen species -RNS-)⁵⁴, las cuales ocasionan daño en la membrana celular, las uniones intercelulares y la barrera endotelial, con afectación del glicocálix⁵⁵, una modificación en el tono vascular, y un aumento en la permeabilidad capilar, con un grado de refractariedad a la acción de catecolaminas⁵⁶.

Las ROS que se producen durante el proceso inflamatorio, actúan frente los microorganismos invasores, pero en concentraciones elevadas causan daño en las membranas celulares, proteínas y en el DNA del huésped, condicionando la aparición de daño celular irreversible⁵⁷. Los mecanismos antioxidantes tienen vital importancia en el control de estos efectos lesivos. La vitamina C forma parte del este grupo de agentes, siendo el único capaz de prevenir la oxidación de los lípidos⁵⁸.

En la sepsis se ha descrito un rápido consumo de las reservas de vitamina C, haciendo susceptible al individuo de sufrir todos los efectos deletéreos del exceso de ROS. Recientemente, se ha sugerido la eficacia de unas terapias adyuvantes que pretenden mejorar la función orgánica, denominadas "resucitación mitocondrial o metabólica" entre las que se encuentran la infusión de vitamina C, con el objetivo de reducir la mortalidad⁵⁹.

En modelos animales de sepsis - shock séptico se ha constatado que la vitamina C endovenosa mejora el flujo sanguíneo capilar y de la microcirculación de forma rápida y persistente, con disminución de la permeabilidad vascular y atenuación de la inflamación gracias a la preservación de la función endotelial. También previene la apoptosis y ejerce

efectos antibacterianos^{60 61 62 63}. De forma adicional, actúa como cofactor en la síntesis de la noradrenalina (NAD) y la vasopresina (VP)⁶⁴ e inhibe el factor nuclear de la vía eritroide 2-like 2 (NRF2) / hemo oxigenasa (HO) -1, influyendo en la función de las células T y los macrófagos^{65 66}.

Estudios recientes han mostrado un efecto sinérgico entre los glucocorticoides y la vitamina C. Durante la sepsis se produce una evidente oxidación de los grupos Cisteina-Thiol en los receptores para glucocorticoides, que afecta la activación de ligandos a nivel del ADN, con reducción de su eficacia fisiológica. La vitamina C ha mostrado evitar este proceso con mejoría del efecto glucocorticoide. A su vez los corticoides incrementan la expresión del transportador celular de sodio-ácido ascórbico (SVCT-2), que se ven atenuados por efecto de citoquinas proinflamatorias⁶⁷ de tal forma que la suplementación de ambas moléculas, tiene un efecto citoprotector e inmunomodulador conjunto⁶⁸.

1.1.2 Síndrome de distress respiratorio agudo en la sepsis

En caso disfunción multiorgánica en casos de sepsis y shock séptico, el órgano pulmonar es uno de los sistemas que más fácilmente se ve involucrado. Además, característicamente en muchos casos no se observa una patología pulmonar primaria. El síndrome de *distress* respiratorio agudo (SDRA) inducido por sepsis es causado por una interacción descontrolada y compleja entre citocinas inflamatorias y mediadores celulares que dañan la unidad alvéolo-capilar y se puede clasificar en tres fases superpuestas⁶⁹:

- Fase exudativa, caracterizada por edema y hemorragia alveolar.
- Fase proliferativa, marcada por la organización y reparación.
- Fase fibrosa, generalmente después de 3-4 semanas después del inicio del SDRA y caracterizada por colagenosis.

El daño directo o indirecto endotelio pulmonar conduce a un aumento de la permeabilidad capilar alveolar, resultando en un exudado progresivo de fluido rico en proteínas. Las proteínas plasmáticas en este fluido inactivan el factor surfactante, y la producción de surfactante de nuevo se reduce debido al daño continuo a los neumocitos de tipo 2 y ello causa pérdida de superficie de intercambio gaseoso⁷⁰. La lesión adicional de la membrana alvéolo-capilar se agrava por la captura de neutrófilos en la microcirculación pulmonar. La liberación local de mediadores inflamatorios por neutrófilos y macrófagos que migran hacia los alvéolos y el espacio intersticial contribuye al daño y destrucción endotelial difusa. Paralelamente, hay deposición de leucocitos y plaquetas y destrucción progresiva de los neumocitos alveolares de tipo I. En la etapa avanzada de estos cambios, se desarrolla una condición morfológica llamada daño alveolar difuso (DAD)⁷¹.

1.1.3 Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19), relación con la respuesta inflamatoria, la tormenta de citocinas, el daño pulmonar y la sepsis

La neumonía por SARS-CoV-2 se caracteriza por tres períodos de gravedad evolutiva (infección temprana, pulmonar e hiperinflamatoria) que corresponden a diferentes etapas clínicas, respuestas a terapia y pronóstico⁷². El estado inicial o etapa de infección temprana ocurre con la inoculación y el inicio de la enfermedad, que es paucisintomática. En esta etapa inicial, el tratamiento es sintomático. En la segunda etapa (llamada fase pulmonar), ocurre la multiplicación del virus y la inflamación pulmonar. Desde un punto de vista clínico, corresponde a una neumonía viral. Los marcadores inflamatorios pueden estar elevados, pero no de manera extraordinariamente alta. El tratamiento consiste principalmente en medidas de soporte y tratamiento antiviral. La tercera etapa, también conocida como la fase hiperinflamatoria, se caracteriza por un síndrome inflamatorio multisistémico, donde los marcadores inflamatorios son muy elevados y la mortalidad es significativa. Sería en esta fase donde la inmunomodulación tendría su sentido fisiopatológico.

Existen varios desafíos en el manejo de un paciente con infección por SARS-CoV-2⁷³. Una de ellos es que una respuesta proinflamatoria anormalmente elevada en forma de tormenta de citocinas puede desempeñar un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad por COVID-19⁷⁴. Durante la fase asintomática, la hipercitocinemia no es clínicamente evidente, y, en las etapas posteriores, la liberación masiva de citoquinas empeora el curso clínico de la enfermedad. Esta progresión se correlaciona con el hecho de que, aunque hay un aumento importante de citoquinas en las primeras 24 o 48 horas de la presentación, el estado hiperinflamatorio clínico se hace evidente entre los días 7 y 10 desde el inicio de los síntomas. En esta etapa, la insuficiencia respiratoria aguda e hipoxemia ocurre de manera progresiva⁷⁵.

En las primeras comunicaciones sobre la COVID-19, ya se señalaba que podría haber casos con una tormenta de citoquinas asociada a la gravedad del cuadro clínico⁷⁶. A nivel pulmonar, la hipercitocinemia induce a la aparición de un daño alveolar difuso, formación

de membrana hialina, formación de trombos, exudados de fibrina y fibrosis⁷⁷. Estos cambios patológicos resultan en el SDRA, cuya frecuencia llega hasta el 26% en la infección por SARS-CoV-2⁷⁸. La identificación de los pacientes que cursan con respuesta hiperinflamatoria⁷⁹ es sumamente importante, ya que pueden beneficiarse de terapias específicas.

1.1.3.1 Vitamina C y COVID-19

La vitamina C está involucrada en la fisiopatología del síndrome de isquemia-reperfusión, la inmunomodulación y la inflamación por sus efectos antioxidantes, antiinflamatorios, potenciadores del sistema inmunológico y propiedades antivirales⁸⁰.

La vitamina C demuestra una actividad antivírica directa y tiene efecto tanto en los sistemas inmunológicos innato como adaptativo⁸¹. Importante es señalar, con referencia específica a la fase crítica de la COVID-19, que la vitamina C contribuye a la regulación a la baja de citocinas, protegiendo el endotelio del daño oxidativo y desempeñando un papel esencial en la reparación de tejidos⁸². La vitamina C reduce las especies reactivas del oxígeno (ROS) y la inflamación mediante la atenuación de la activación de NF- κ B⁸³. Además, en un modelo de SDRA en ratas, se halló que aumentaba de forma significativa la superóxido dismutasa, la catalasa y la glutatión, y que disminuía los niveles séricos de TNF α e IL-1 β ⁸⁴. Mientras que el síndrome respiratorio agudo severo del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) reduce la expresión de interferones tipo 1 (el principal mecanismo de defensa antiviral del huésped)⁸⁵, la vitamina C puede mitigar el mayor riesgo de COVID-19 grave asociado con la regulación al alza de ACE2, un receptor para el virus, y prevenir la regulación al alza de ACE2 inducida por ciertos factores⁸⁶.

Aunque existen muchos objetivos potenciales para la vitamina C en el proceso de infección, replicación viral y patología en la COVID-19, cabe destacar que una proteasa clave en el virus, *Mpro*, cuya función es activar varias proteínas no estructurales virales, se ha propuesto como un objetivo en el tratamiento; la vitamina C podría ser un potente inhibidor de la enzima. La fase crítica y a menudo fatal de la COVID-19 puede resultar en la migración y acumulación de neutrófilos en el intersticio pulmonar y el espacio broncoalveolar, considerándose un determinante clave de la progresión del SDRA⁸⁷. La formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETosis) es una vía de muerte celular diferente de la apoptosis y la necrosis que atrapa e inactiva patógenos, y de hecho, la vitamina C es un regulador de la NETosis⁸⁸. Además, la vitamina C, en un modelo animal de sepsis, mejoró la función de barrera epitelial pulmonar al promover la expresión epigenética y transcripcional de proteínas-canales en la membrana capilar alveolar que regulan la

eliminación del líquido alveolar, incluyendo el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, aquaporina-5, la bomba Na⁺/K⁺-ATPasa y el canal de sodio epitelial⁸⁹.

1.2 Medicina de Precisión

Dentro de los pacientes con sepsis existe una importante heterogeneidad y aunque todos los enfermos deben recibir la terapia convencional, existen subgrupos de enfermos que se pueden beneficiar de terapias específicas, a menudo denominadas terapias de rescate. Por tanto, la identificación de estos subgrupos específicos de pacientes es crucial y sienta las bases para la aplicación de una medicina de precisión basada en el desarrollo de intervenciones dirigidas. A lo largo de los años, se han realizado esfuerzos para categorizar la sepsis en diferentes subtipos basados en características clínicas, biomarcadores o mecanismos subyacentes⁹⁰. Por ejemplo, la sepsis se puede estratificar en diferentes fenotipos basados en la respuesta predominante del huésped desregulado. Estos fenotipos pueden incluir desde estados hiperinflamatorios hasta estados de inmunosupresión e incluso fenotipos mixtos. Cada fenotipo puede requerir enfoques terapéuticos distintos para mejorar los resultados del paciente. Las estrategias de rescate para el shock séptico pueden abarcar diversas intervenciones, como terapias inmunomoduladoras, soporte extracorpóreo (por ejemplo, HA u oxigenación por membrana extracorpórea (de sus siglas en inglés, Extracorporeal membrane oxygenation -ECMO-), o terapias dirigidas según las vías moleculares o celulares específicas involucradas en la fisiopatología de la sepsis. En los últimos años, ha habido un creciente interés en enfoques de medicina de precisión para la sepsis e identificación de fenotipos. La medicina de precisión tiene como objetivo adaptar los tratamientos a cada paciente individualmente según sus características únicas y mecanismos de enfermedad (Tabla 2)⁹¹.

Treatable Trait	Descripción	Biomarcador	Tratamiento
Fenotipo hiperinflamatorio	Hiperendotoxemia	EAA 0.6 – 0.9	Hemoadsorción de endotoxina (p.ej.: Toraymixin [®])
	Hipercitocinemia	Concentración plasmática de IL-6 (sin embargo, no hay un umbral definido para esta definición ni para su aplicabilidad en cuanto a tratamiento)	Hemoadsorción de citocinas (p.ej.: Cytosorb [®])
	Hiperendotoxemia e hipercitocinemia	Mismo umbral a los dos anteriores	<u>Hemoadsorción secuencial</u> Hemoadsorción de endotoxina con Toraymixin [®] y posteriormente hemoadsorción de citocinas. Se trata de eliminar el estímulo primario que produce la tormenta de

			citocinas – el lipopolisacárido – y posteriormente modular la respuesta inflamatoria de la tormenta citocínica.
	Síndrome de activación macrofágica (de sus siglas en inglés: Macrophage activation-like syndrome -MALS-)	Ferritina > 4,420 ng/mL	Anti-IL1 (Anakinra) Anti-TNF α
Fenotipo hipoinflamatorio	Hipogammaglobulinemia	IgG < 500 mg/dL ó 2 desviaciones estándar por debajo del umbral de referencia para la edad IgM < 35mg/dl	IVIG Policlonal IGIV enriquecida con IgM e IgA a razón de 250 mg/kg/d durante a 10-h de infusión, durante 3 días consecutivos.
	Inmunoparálisis <i>T-cell exhaustion syndrome</i>	HLA-DR expresado en los monocitos circulantes < 5,000/célula Ferritina < 4,420 ng/mL	rhIFN γ Anticuerpos monoclonales (Nivolumab)
Hipotensión resistente a catecolaminas (HRC)	Definido como una disminución en la capacidad de respuesta vascular a catecolaminas, independientemente de la dosis de NE administrada ⁹²	NAD > 0.5 μ g/kg/min durante 6 horas para mantener PAM 55-70 mmHg.	1) Corticoides [Hydrocortisona (200mg/día)] 2) Vasopresina (VP), infusión y titulación. 3) Resucitación metabólica [Vitamina C 1500mg/6h (15 dosis) sumado a Tiamina 200mg/12h]
		CED* > 0.25 μ g/kg/min y concentración elevada de renina plasmática (vn = 2.13–58.78pg/ml)	Angiotensina-II (AT-II), infusión y titulación.
Fenotipo de bajo flujo	Pacientes con miocardiopatía séptica que presentan signos de perfusión insuficiente a pesar de la administración y titulación de medicamentos vasoactivos / inotrópicos (Dobutamina) y que reciben tratamiento de soporte orientado hacia otros fenotipos.	Lactato plasmático Δ Lactato SvcO ₂ < 70mmHg Δ AvCO ₂ > 6mmHg Parámetros ecocardiográficos	ECMO veno-arterial
Disfunción endotelial	Las células endoteliales amplifican la respuesta inmune y activan el sistema de coagulación. Son tanto blanco como fuente de inflamación y sirven como un vínculo entre las respuestas inmunológicas locales y sistémicas.	BioADM (>108 pg/mL) MR-proADM (disminución en la concentración plasmática sanguínea a 1.65 nmol/L en las primeras 48 horas desde el ingreso) sTREM-1 (>532 pg/mL)	Adreuzumab En investigación (dosis altas de Nangibotide)

Tabla 2. *Treatable traits* en pacientes sépticos. AT-II: angiotensina II; BioADM: adrenomedulina bioactiva circulante; CED: catecholamine equivalent dose; E: epinefrina; EAA: actividad de endotoxina; ECMO: oxigenación con membrana extracorpórea; HA: hemoadsorción; HRC: hipotensión resistente a catecolaminas; IL: interleucina; Ig: inmunoglobulina; IVIG: inmunoglobulina intravenosa; MALS: Síndrome de activación macrofágica (de sus siglas en inglés: Macrophage activation-like syndrome -MALS-); MR-proADM: mid-regional proadrenomedullin; NAD: noradrenalina; PAM: presión arterial media; PMX: polimixina; rhIFN γ : interferón-gamma humano recombinante; Receptor Soluble de Activación en Células Mieloides 1 (sTREM-1); vn.: valores normales; VP: vasopresina.

*CED (de sus siglas en inglés: catecholamine equivalent dose -CED-, dosis equivalente de catecolaminas): E = NAD = 0.1 μ g/kg/min; VP 0.04U/min = NAD 0.1 μ g/kg/min

Aunque por el momento lo podríamos dejar fuera de la clasificación anterior, mencionar las tecnologías ómicas (Tabla 3). La revolución en la práctica médica puede pasar por entender la firma genética y molecular del enfermo para orientar el diagnóstico y la monitorización y la terapéutica. Entender la firma molecular de sepsis de un paciente probablemente será crucial para mejorar el tratamiento de la sepsis. Estas tecnologías se han utilizado en los últimos años para identificar diversos patrones evolutivos en respuesta a diferentes terapias en el shock séptico e incluyen novedosas técnicas de bioinformática, genómica y epigenómica (estudio de genes y sus funciones), transcriptómica (estudio del transcriptoma de una célula o tejido específico en una circunstancia determinada, centrado en el análisis de perfiles de expresión génica), metabolómica (análisis de patrones de moléculas creadas por células) y proteómica (conjunto de todas las proteínas expresadas por el genoma de una célula, tejido u organismo en un momento específico y bajo condiciones particulares). Estas tecnologías pueden identificar diferentes endotipos o fenotipos indistinguibles clínicamente en la cabecera del paciente, pero que pueden responder de manera diferente a tratamientos específicos⁹³. También pueden utilizarse para detectar moléculas susceptibles de modulación en pacientes refractarios a la terapia convencional.

En este contexto, la mayoría de los estudios se han dirigido a pacientes en las primeras etapas de la infección sin sepsis; sin embargo, algunos describen un entorno de shock séptico. Por ejemplo, utilizando la transcriptómica, Wong et al.⁹⁴ realizaron un perfilado de expresión génica a nivel genómico utilizando ARN derivado de sangre completa de 98 niños con shock séptico y encontraron tres subclases de pacientes: A, B y C. Los pacientes en la subclase A se caracterizaron por la supresión de genes correspondientes a la inmunidad adaptativa y la señalización del receptor de glucocorticoides. Los pacientes en la subclase A tenían una mayor gravedad de la enfermedad y una proporción de mortalidad más alta que los pacientes en las subclases B y C. Utilizando la metabolómica, Ferrario et al.⁹⁵ analizaron las variaciones en la homeostasis lipídica que surgen durante la progresión de la sepsis. Se analizaron muestras de plasma de 20 pacientes con shock séptico en los días 1 y 7 de la progresión de la sepsis. Los autores identificaron 137 metabolitos, varios de los cuales fueron distintos entre los sobrevivientes y los no sobrevivientes. La lisofosfatidilcolina (LPC) y la fosfatidilcolina estaban presentes en

concentraciones más bajas en los no supervivientes que en los supervivientes en los días 1 y 7. Utilizando modelos de regresión, los niveles más bajos de LPC en el día 7 fueron el mejor indicador pronóstico de mortalidad. Utilizando la proteómica, Punyadeera et al.⁹⁶ estudiaron a 16 pacientes críticamente enfermos y observaron que una mezcla de diversas proteínas (interleucina-1 alfa [IL-1 α], proteína inducida por interferón gamma 10 [IP-10], receptor soluble del factor de necrosis tumoral 2 [sTNF-R2] se asociaron con la progresión de la sepsis a shock séptico. Bauzá-Martínez et al.⁹⁷ informaron de un mayor número de péptidos circulantes en pacientes con shock séptico que en pacientes con sepsis o sujetos sanos no hospitalizados. Asimismo, La cantidad de péptidos en pacientes con shock séptico fue mayor en los no supervivientes, sugiriendo una asociación entre la magnitud de la proteólisis y el resultado clínico.

Tecnologías Ómicas	Genómica y epigenómica	Variantes genéticas	Pronóstico, severidad
		Genotipos	Susceptibilidad a la sepsis
	Transcriptómica	Expresión genética, actividad y regulación	Susceptibilidad a la sepsis
	Metabolómica	Productos celulares	Pronóstico
		Perfil metabolómico	Respuesta al tratamiento
	Proteómica	Expresión proteica	Diagnóstico y pronóstico
		Biomarcadores	Diagnóstico y pronóstico
	Bioinformática	Análisis de <i>Big Data</i> <i>Maching Learning</i>	Diagnóstico Predicción de evolución clínica y de la disfunción orgánica

Tabla 3. Tecnologías ómicas. Medicina de precisión basada en la aplicación de tecnologías ómicas con el objetivo de identificar el paciente en riesgo de progresión de forma temprana desde el punto de vista de la expresión génica,

1.2.1 Fenotipo hiperinflamatorio con hipercitocinemia

Varios estudios han sugerido una asociación de la hipercitocinemia de IL-6 con la disfunción orgánica, la respuesta al tratamiento y el pronóstico en la sepsis. Kellum et al.⁹⁸ encontraron que el 82% de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad tenían una elevación plasmática de los niveles de citocinas. Además, los pacientes con niveles más altos de IL-6 e IL-10 presentaron disfunción orgánica grave y una mayor mortalidad. La asociación entre niveles elevados de IL-6 e IL-10 con disfunción orgánica y mortalidad se ha confirmado en otros estudios⁹⁹. Los pacientes que sobreviven a la sepsis muestran una disminución rápida en los niveles de IL-6, en contraste con los valores no decrecientes o una disminución progresiva lenta en los no supervivientes¹⁰⁰.

Las terapias de purificación extracorpórea de la sangre se han propuesto como una estrategia terapéutica como un enfoque para mejorar el resultado de los pacientes sépticos, gracias a la eliminación de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios y reconstruyendo la homeostasis inmunológica¹⁰¹. En la actualidad, existen varios métodos disponibles para la adsorción de citocinas (p.ej.: Cytosorb[®]).

Varias técnicas de purificación sanguínea, como la diálisis con membranas de alto peso molecular, la hemoadsorción, la hemofiltración de alto volumen y el intercambio plasmático, se han propuesto para reducir de manera no selectiva los niveles de citoquinas¹⁰². CytoSorb[®] es uno de los dispositivos de purificación sanguínea más ampliamente utilizados, capaz de reducir el nivel de moléculas hidrofóbicas con una masa molecular de hasta 55 kDa¹⁰³. De esta manera, el dispositivo adsorbe citoquinas, ácidos biliares y mioglobina. CytoSorb[®] se utiliza clínicamente en pacientes con una respuesta inmunitaria excesiva, como en casos de sepsis, SDRA, infecciones por SARS-CoV-2, síndromes hiperinflamatorios, y durante y después de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. Además, CytoSorb[®] puede ser útil en casos de insuficiencia hepática, eliminación de anticoagulantes orales de acción directa (DOACs) o ciertas intoxicaciones agudas.

Por otra parte, el hemofiltro oXiris® (Baxter, Meyzieu, France), una membrana de poliacrilonitrilo de alta permeabilidad (poliacrilonitrilo: AN69), y es el único tipo de hemofiltro que puede proporcionar terapia de reemplazo renal, eliminar moléculas de endotoxina y adsorber citocinas simultáneamente¹⁰⁴.

Otro elemento a hemoadsorber es la endotoxina, producto de los bacilos gran-negativos, y elemento que a lo largo de los resultados de nuestros artículos comentamos. Toraymyxin® (Toray Medical Co., Ltd, Tokyo, Japan) consta de una columna plástica que contiene un rollo tejido de tejido de fibra de polimixina B inmovilizada para uso humano. El uso sistémico de polimixina B está restringido por nefrotoxicidad y neurotoxicidad. Para posibilitar la adsorción selectiva de endotoxinas circulantes en la sangre, la polimixina B se inmovilizó de manera covalente en la superficie de fibras transportadoras conjugadas derivadas de poliestireno reforzado con polipropileno.

1.2.1.1 Eficacia del tratamiento mediante hemoadsorción de citocinas

Varios estudios observacionales han sugerido las ventajas clínicas del uso de Cytosorb® en el shock séptico para reducir el soporte vasopresor e incluso la mortalidad. Friesecke et al.¹⁰⁵ estudiaron a 20 pacientes consecutivos con shock séptico refractario e hipercitocinemia después de 6 horas de tratamiento básico. El shock séptico refractario se definió como shock progresivo a pesar de la terapia estándar completa, concentraciones de lactato ≥ 2.9 mmol/l (o aumentadas en comparación con el valor inicial) y altos requisitos de NAD (>0.3 mcg/kg/min). Los niveles promedio de IL-6 fueron de 25,523 ng/ml (1052-491260 ng/ml). En este estudio, el uso de Cytosorb® se asoció con una disminución sustancial en los requisitos de NAD y un aumento en el aclaramiento de lactato, lo que resultó en la resolución del shock en 13 pacientes. En una serie de casos de 45 pacientes con shock séptico tratados con HA, Paul et al.¹⁰⁶ definieron una disminución significativa en la dosis de vasopresores (NAD 51.4%, adrenalina 69.4% y VP 13.9%). Asimismo, se detectó una reducción de los niveles de IL-6 (52.3%) y de los niveles de lactato (39.4%) en los supervivientes con una tasa de supervivencia del 75% en pacientes que recibieron tratamiento dentro de las 24 horas posteriores a la admisión en UCI. En un estudio retrospectivo realizado por Brouwer et al.¹⁰⁷, Cytosorb® se asoció con una disminución de la mortalidad a los 28 días por cualquier causa en pacientes con shock séptico.

La evidencia científica sobre las ventajas clínicas de la eliminación de citocinas a partir de ensayos clínicos aleatorizados es limitada. Hawchar et al.¹⁰⁸ llevaron a cabo un ensayo piloto prospectivo de prueba de concepto y aleatorizado sobre el uso de Cytosorb® en 20 pacientes con shock séptico. Se observó una reducción significativa en la necesidad de soporte vasopresor y respecto al grupo de control, esta diferencia no se logró con la terapia estándar. Rugg et al.¹⁰⁹ compararon pacientes con shock séptico que recibieron CytoSorb® además de terapia renal sustitutiva (n = 42) versus controles emparejados (n = 42). Objetivaron que las dosis de catecolaminas se redujeron aproximadamente a la mitad dentro de las 24 horas posteriores al inicio de Cytosorb® y que la mortalidad hospitalaria fue significativamente menor en el grupo de HA (35.7% vs. 61.9%; p = 0.015).

Ninguno de los estudios anteriores informó sobre los niveles de citocinas plasmáticas antes del inicio de la técnica hemoadsortiva.

1.2.1.2 Umbral de IL-6 susceptible de tratamiento. Introducción a la hipercitocinemia extremadamente alta.

El uso de la terapia de HA como terapia de rescate puede considerarse en una situación de shock séptico y disfunción multiorgánica refractaria al tratamiento estándar. La HA de citocinas puede tener un papel como terapia de rescate en un subgrupo particular de pacientes con shock séptico grave, hiperlactacidemia, fallo multiorgánico y una hipercitocinemia muy elevada. Hasta la fecha, no hay consenso sobre cuál puede ser el nivel umbral de citocinas en plasma para indicar el inicio o la interrupción de la terapia. Entre los estudios publicados hasta la fecha en los que se ha utilizado HA en pacientes con shock distributivo, es importante destacar aquellos realizados en pacientes de origen séptico y aquellos que informan sobre la concentración plasmática de IL-6. Nueve de ellos han informado sobre la concentración plasmática de IL-6. Algunos lo han utilizado como criterio de inclusión y otros lo han informado simplemente con fines informativos (Tabla 4).

	Concentración plasmática de IL-6	Resultados de los estudios
Kobe 2007¹¹⁰	Grupo de tratamiento: 23300 (26500) pg/ml.	7 pacientes, Hemoperfusión directa (CYT-860, CYT-860-DHP), Diferentes condiciones clínicas con una puntuación SOFA de 12.93 (4.3).
Schadler 2017¹¹¹	Grupo de tratamiento: [162–874] pg/ml Grupo control: 590 [125–2147] pg/ml.	Aleatorizado, controlado, abierto y multicéntrico. Se incluyeron 97 pacientes con ventilación mecánica invasiva que presentaban sepsis grave o shock séptico y lesión pulmonar aguda. Se formaron dos grupos: uno recibió tratamiento con hemoperfusión CytoSorb® durante 6 horas al día durante un máximo de 7 días consecutivos, mientras que el otro grupo no recibió hemoperfusión. Se observó una eliminación significativa de IL-6, oscilando entre el 5% y el 18% por pase sanguíneo a lo largo de todo el período de tratamiento. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados secundarios, como el puntaje de disfunción de múltiples órganos, el tiempo de ventilación y la evolución temporal de la oxigenación.
Friesecke 2017¹¹²	Grupo de tratamiento: 25523 (1052 - 491260) pg/ml.	Veinte pacientes consecutivos con shock séptico refractario recibieron tratamiento con CytoSorb® después de 7,8 (3,7) horas de terapia de shock. La dosis de noradrenalina pudo

		reducirse significativamente a las 6 horas (-0,4 µg/kg/min; p = 0,03) y a las 12 horas (-0,6 µg/kg/min; p = 0,001).
Schittek 2020 ¹¹³	Grupo de tratamiento: 5000 (939 – 5000) pg / ml. Grupo control: no comunicado	76 pacientes en shock séptico que asociaban fracaso renal agudo a los que se les realizó HA Observaron en los pacientes tratados con hemoadsorción (HA) un menor tiempo de estancia hospitalaria y una menor dependencia de catecolaminas y menor duración de la terapia de reemplazo renal (RRT). Sin embargo, en el análisis multivariado (regresión logística para mortalidad), no encontraron diferencias significativas.
Mehta 2020 ¹¹⁴	Grupo de tratamiento: 1962.04 (229.09) pg/ml.	Shock séptico, 100 pacientes de los cuales 40 sobrevivieron. En el grupo de supervivientes, se observó una notable reducción en los niveles de biomarcadores; PCT (65%, P = 0.5859), CRP (27%, p = 0.659), lactato sérico (27%, p = 0.0159) y bilirrubina (43.11%; p = 0.0565) desde el inicio de la terapia con CytoSorb®. Aunque la dosis de vasopresores disminuyó notablemente, no fue estadísticamente significativa. También se observó una reducción significativa en los marcadores inflamatorios; IL 6 e IL 10; (87% y 92%, P <0.0001) y en el factor de necrosis tumoral (24%, P = 0.0003).
Garcia 2021 ¹¹⁵	Grupo de tratamiento: 23897 (23179) pg/ml Grupo control: 26543 (21373) pg/ml.	Estudio prospectivo que incluía shock séptico refractario, IL-6 ≥ 1000 ng/l y un índice de dependencia de vasopresores ≥ 3, a pesar de una reanimación cristaloiidea adecuada. Se emparejaron 96 pacientes (48 tratados con adsorción de citocinas, 48 tratados sin ella). La adsorción de citocinas se realizó durante tres sesiones consecutivas de 24 horas, iniciadas dentro de las 24 horas posteriores al inicio del shock. Dentro del período de intervención de 72 horas, los niveles circulantes de IL-6 (p = 0.254) y los requisitos de vasopresores (p = 0.555) disminuyeron independientemente del uso de adsorción de citocinas. La mortalidad en UCI fue más pronunciada en los pacientes tratados con adsorción de citocinas que en el grupo de control (control: 20 (42%).
Scharf 2021 ¹¹⁶	Grupo de tratamiento: 60529 (10108 – 84000000) pg/ml. Grupo control: 25660 (10051 – 600000) pg/ml.	Estudio retrospectivo, los pacientes con un nivel de IL-6 superior a 10,000 pg/ml no mostraron diferencias significativas en el clearance de citocinas, estabilización hemodinámica o mortalidad al compararse con una población de pacientes emparejados y tratados con Cytosorb®. Sin embargo, una de las limitaciones fue que las enfermedades subyacentes que resultaron en hipercitocinemia fueron muy variadas, dividiéndose en sepsis (razones diferentes a la

		urosepsis) (21.0%), urosepsis (15.2%), shock séptico (15.2%), SDRA (síndrome de distrés respiratorio agudo) (13.3%), shock hemorrágico (8.6%), neumonía (6.7%), politrauma (4.8%) y otros (15.2%).
Paul 2021 ¹¹⁷	Grupo de tratamiento: 889.15 (1307.43) pg/ml	Estudio multicéntrico observacional, prospectivo, enfocado en pacientes en sepsis y shock séptico. Se incluyeron 45 pacientes y se registró un puntaje SOFA de 12.90 (4.02). En el grupo de supervivientes, se observó una reducción porcentual en la dosis de vasopresores: noradrenalina (51.4%), adrenalina (69.4%) y vasopresina (13.9%), así como una disminución en los niveles de IL-6 (52.3%).
Hawchar 2022 ¹¹⁸	4240(0->10 ⁷) pg/ml.	Registro de Cytosorb®, 1434 pacientes. Las indicaciones para el uso de hemoadsorción (HA) fueron sepsis/choque séptico (n = 936); cirugía cardíaca perioperatoria (n = 172); cirugía cardíaca postoperatoria (n = 67) y razones "otras" (n = 259). No se observó una diferencia significativa entre la mortalidad hospitalaria predicha y la real. De manera similar a la cohorte completa, tanto los indicadores cardiovasculares como los pulmonares mejoraron de manera significativa, y se pudieron determinar cambios en los niveles de PCR en el 67.5%, PCT en el 45.5% e IL-6 en el 20.0% de los pacientes.

Tabla 4. Estudios centrados en hemoadsorción de citocinas que reportan niveles plasmáticos de IL-6. HA: hemoadsorción; IL: interleucina, PCR: proteína C reactiva, PCT: procalcitonina; SDRA: syndrome distress respiratorio agudo; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment;

La hipercitocinemia extremadamente elevada es un rasgo temprano y no reconocido en pacientes con sepsis, que representa el extremo severo del espectro de hipercitocinemia. Desde una perspectiva clínica, se caracteriza por shock séptico refractario, disfunción multiorgánica y una mortalidad muy elevada. En este escenario, las técnicas de purificación sanguínea pueden atenuar el proceso inflamatorio con un efecto considerable y rápido sobre la tormenta de citoquinas, potencialmente traduciéndose en un beneficio para la supervivencia del paciente¹¹⁹.

1.2.2 Resucitación metabólica. Papel de la vitamina C y sus concentraciones plasmáticas.

1.2.2.1 Papel de la suplementación de vitamina C endovenosa

Durante el shock séptico, se produce la progresión de la lesión tisular, siendo la disfunción mitocondrial un factor central en este proceso. Debido a sus efectos fisiológicos intracelulares, se ha sugerido la administración de corticosteroides, vitamina C y tiamina como componente de la terapia coadyuvante para la sepsis, conocida como "resucitación metabólica".

Por lo tanto la administración suplementaria de vitamina C e hidrocortisona puede ser de utilidad en el tratamiento de la sepsis, al menos desde un punto de vista fisiopatológico. Evidencia reciente sugiere que esta terapia es capaz de mejorar la supervivencia y el pronóstico de la sepsis. En un estudio realizado por Zabet et al.¹²⁰ en pacientes con shock séptico, la administración de vitamina C se asoció a una disminución de la mortalidad (14.28% vs. 64.28%, $p = 0.009$). Además también existió una reducción de la dosis de NAD (7.44 ± 3.65 vs. 13.79 ± 6.48 mcg / min, $P = 0.004$) así como de la duración del tratamiento con drogas vasoactivas (49.64 ± 25.67 vs. 71.57 ± 1.60 h, $p = 0.007$). Recientemente, Marik et al.¹²¹ ha mostrado que el tratamiento de pacientes con sepsis y shock séptico con vitamina C es capaz de mejorar la disfunción orgánica y reducir la mortalidad (40.5% en el grupo control vs 8.5% en el grupo de tratamiento, OR 12:13; CI, 0.04- 12:48; $p < 0.002$).

Un importante metaanálisis¹²² merece atención por su examen no solo de los corticosteroides, sino también del cóctel de resucitación metabólica (hidrocortisona, vitamina C y tiamina). Los hallazgos no demostraron significancia estadística en términos de mortalidad. No obstante, indicaron que la combinación de estas tres sustancias mejoró la disfunción orgánica (evaluada por Δ SOFA en las primeras 72 horas de tratamiento) y redujo la necesidad de aminos vasoactivas.

En la actualidad no existen estudios realizados en sepsis humana que analicen el comportamiento de los niveles plasmáticos de vitamina C y su relación con la respuesta inflamatoria sistémica desde el punto de vista de los mediadores inflamatorios. Por otra parte, los mecanismos de acción responsables del beneficio del tratamiento con vitamina C en la sepsis no están bien establecidos.

1.2.2.2 Déficit de vitamina C en el paciente crítico

La mayoría de los ensayos clínicos randomizados sobre la eficacia de la vitamina C en al sepsis o en otras situaciones clínicas, no indican los niveles plasmáticos de vitamina C o éstos son detectables. Por lo tanto, se puede hipotetizar que es posible que los pacientes que se pueden beneficiar son precisamente aquellos que presentan niveles indetectable de vitamina C.

Entre las publicaciones más relevantes en cuidados intensivos de los últimos años, se pueden destacar aquellas que han investigado el papel de la vitamina C. Las prioridades de investigación han sido el estudio de la cinética plasmática y el potencial de la vitamina C como adyuvante en el tratamiento. Así, en lo que respecta a los niveles plasmáticos, se sabe poco o quizás no sea el centro de la discusión.

De hecho, Rowe y Carr¹²³ indican que la deficiencia de vitamina C es probable que sea común a nivel mundial. Se requieren estudios epidemiológicos adicionales para confirmar estos hallazgos, evaluar completamente la magnitud de la deficiencia y comprender las asociaciones con diversos procesos patológicos. En los pacientes críticamente enfermos, también es importante conocer su etiología, por lo tanto, la creación de análisis de subgrupos es fundamental en este sentido. Dado que hemos observado el papel que desempeña la vitamina C en diversas situaciones relacionadas con el shock, es fácil pensar en la relación que podría tener con la disfunción de órganos; de hecho, a menor concentración plasmática, mayor es la graduación en la escala SOFA, por lo tanto, existe una mayor disfunción respiratoria, renal y hemodinámica¹²⁴.

Varios estudios han descrito que los pacientes ingresados en UCI, de manera no específica, muestran niveles deficientes de vitamina C en plasma en comparación con controles sanos, Schorah et al.¹²⁵, en 1996, describe las concentraciones medianas de vitamina C total fueron inferiores al 25% en comparación con los valores encontrados en controles sanos. De hecho, este déficit está descrito en pacientes con hemorragia cerebral y pacientes con traumatismo craneoencefálico¹²⁶, en pacientes con sangrado postquirúrgico de cirugía abdominal¹²⁷ y pacientes con insuficiencia respiratoria aguda¹²⁸.

Carr et al.¹²⁹, concluye que casi el 40% de los pacientes en shock séptico presentaban deficiencia de vitamina C, en comparación con el 25% de los pacientes no sépticos. Cabe destacar que estos bajos niveles de vitamina C aparecían a pesar de recibir ingestas recomendadas a través de terapia nutricional enteral y/o parenteral. Fowler et al.¹³⁰ Constata en pacientes con hipovitaminosis C de que el tratamiento con vitamina C se asocia a una menor respuesta inflamatoria y a una mejoría significativa de la disfunción orgánica. De Grooth et al.¹³¹. también discute cual es la mejor pauta de administración de vitamina C pero de nuevo parte de niveles plasmáticos bajos al inicio del estudio. En un estudio piloto de administración de vitamina C, Rosengrave et al.¹³². describe una población críticamente enferma [SOFA score 9 (7-10), dosis altas acumuladas de vasopresores] y parte de nuevo de niveles bajos al inicio del estudio. Los niveles de vitamina C también disminuyen en pacientes con SDRA y sepsis¹³³. Finalmente, los estudios más recientes que valoran el uso de vitamina C como terapia adyuvante, también parten de niveles bajos de esta sustancia. Hwang et al.¹³⁴ estudian un total de 111 pacientes con shock séptico con tasas de deficiencia de vitamina C de hasta el 50% de la muestra durante las primeras 72 horas de evolución. Lamontagne et al.¹³⁵ han demostrado que la administración de vitamina C en la sepsis puede tener efectos perjudiciales, asociándose a un aumento en la morbilidad y la mortalidad a los 28 días. No obstante, en este estudio hay un subgrupo particular de pacientes con shock séptico refractario que merece atención, ya que experimentan tasas de mortalidad elevadas y estuvieron escasamente representados en este estudio, con menos del 60% de la población del estudio cumpliendo los criterios para el shock séptico, y además, en el tema que nos ocupa, describen su grupo de pacientes que presentan niveles bajos pero no indetectables de vitamina C.

1.2.2.3 Futuras perspectivas. ¿Niveles indetectables de vitamina C?

Estos tres componentes de la resucitación metabólica, ya sea de forma individual o en combinación, aún no han demostrado aún en ensayos randomizados los resultados previstos por explicación fisiopatológica. Sin embargo, se deben tener en cuenta consideraciones adicionales al interpretar los ensayos recientes y planificar futuros estudios: ¿Fue suficiente la dosis de vitamina C? ¿Debería guiarse la administración de vitamina C por los niveles de vitamina C en plasma? ¿Cuál es el momento ideal para administrar vitamina C y cuál es la duración óptima? ¿Existe un biomarcador pertinente para el uso de vitamina C? ¿Qué resultado debería evaluarse? ¿Qué pacientes críticamente enfermos podrían obtener los mayores beneficios?¹³⁶.

Por lo tanto, la pregunta que surge es que quizá hay un subgrupo de pacientes con niveles plasmáticos de vitamina C no solo bajos sino indetectables, que son sobre los que haya que centrar los esfuerzos y los subestudios o análisis.

2. JUSTIFICACIÓN

A lo largo de las páginas anteriores se ha abordado la complejidad de la sepsis y el shock séptico desde un punto de vista fisiopatológico. De la misma manera, se asemeja la infección por SARS-CoV-2 a una sepsis viral, y comparte la fisiopatología en muchos aspectos, incluyendo el papel de las citocinas y el rol de la vitamina C. Dado que está asociada a un incremento en el riesgo de mortalidad, los pacientes que presentan esta condición de infección son candidatos para recibir un tratamiento altamente estructurado y protocolizado. Todos los pacientes deben recibir los pilares fundamentales del manejo de la sepsis, los cuales incluyen el control de la infección, la resucitación inicial y el soporte multiorgánico. No obstante, existen subgrupos específicos de pacientes que no responden a terapias convencionales y podrían beneficiarse de otras estrategias terapéuticas y de un enfoque personalizado, las cuales pueden considerarse como estrategias de rescate.

Por lo tanto, a lo largo del proyecto de tesis se han producido dos circunstancias que nos han invitado a estudiar el papel que podrían tener las terapias de rescate en estos enfermos que muchas veces se encuentran ingresados en UCI en una situación de escasa respuesta al tratamiento instaurado o directamente en situación de refractariedad. Por una parte, la pandemia por SARS-CoV-2 y por otra la aparición de numerosos casos de enfermedad invasiva por *S.pyogenes* (en situación de SSTE).

3. HIPÓTESIS

La aplicación de una medicina de precisión en la sepsis y en concreto en los pacientes refractarios al tratamiento de soporte convencional puede conducir a reducir la tasa de mortalidad. La identificación de endotipos puede identificar *treatable traits* que sean objetivo de tratamiento dirigido.

En este sentido, el abordaje de la tormenta de citocinas y la caracterización de pacientes con niveles indetectables de vitamina C puede ser una de las claves, tanto en el shock séptico de origen bacteriano como en los pacientes con neumonía por SARS-Cov-2. La HA de citocinas podría mejorar el perfil hiperinflamatorio y la disfunción orgánica en pacientes críticos seleccionados con COVID-19.

4. OBJETIVOS

Objetivo principal:

Estudiar la implicación de la rápida depleción de vitamina C así como su suplementación en la fisiopatología de la sepsis y en el resultado clínico de la misma, principalmente en casos de sepsis viral por COVID-19 e hipoxemia grave.

Objetivos secundarios:

- Analizar la incidencia de déficit de vitamina C en el shock séptico así como sus factores asociados.
- Analizar la morbimortalidad asociada al déficit de vitamina C en la sepsis
- Analizar los posibles mecanismos de acción del vitamina C asociados a la respuesta clínica.
- Analizar perfiles fenotípicos bajo el cariz de la medicina de precisión y cómo el aplicar terapias dirigidas a estos rasgos tratables mejoraría la morbimortalidad, por ejemplo en el caso de la hemoadsorción de citocinas.

5. COMPENDIO DE PUBLICACIONES

5.1 Artículo 1

Ruiz-Rodríguez JC, Chiscano-Camón L, Maldonado C, Ruiz-Sanmartin A, Martin L, Bajaña I, Bastidas J, Lopez-Martinez R, Franco-Jarava C, González-López JJ, Ribas V, Larrosa N, Riera J, Nuvials-Casals X, Ferrer R. Catastrophic Streptococcus pyogenes Disease: A Personalized Approach Based on Phenotypes and Treatable Traits. *Antibiotics (Basel)*. 2024 Feb 15;13(2):187. doi: 10.3390/antibiotics13020187. PMID: 38391573; PMCID: PMC10886101.

Factor de Impacto: 4.93 (Q1 in Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutics - Miscellaneous)

Ruiz-Rodríguez JC, Chiscano-Camón L, Maldonado C, Ruiz-Sanmartin A, Martin L, Bajaña I, Bastidas J, Lopez-Martinez R, Franco-Jarava C, González-López JJ, Ribas V, Larrosa N, Riera J, Nuvials-Casals X, Ferrer R. Catastrophic *Streptococcus pyogenes* Disease: A Personalized Approach Based on Phenotypes and Treatable Traits. *Antibiotics* (Basel). 2024 Feb 15;13(2):187. doi: 10.3390/antibiotics13020187. PMID: 38391573; PMCID: PMC10886101.

Ruiz-Rodríguez JC, Chiscano-Camón L, Maldonado C, Ruiz-Sanmartin A, Martin L, Bajaña I, Bastidas J, Lopez-Martinez R, Franco-Jarava C, González-López JJ, Ribas V, Larrosa N, Riera J, Nuvials-Casals X, Ferrer R. Catastrophic *Streptococcus pyogenes* Disease: A Personalized Approach Based on Phenotypes and Treatable Traits. *Antibiotics* (Basel). 2024 Feb 15;13(2):187. doi: 10.3390/antibiotics13020187. PMID: 38391573; PMCID: PMC10886101.

Ruiz-Rodríguez JC, Chiscano-Camón L, Maldonado C, Ruiz-Sanmartin A, Martin L, Bajaña I, Bastidas J, Lopez-Martinez R, Franco-Jarava C, González-López JJ, Ribas V, Larrosa N, Riera J, Nuvials-Casals X, Ferrer R. Catastrophic *Streptococcus pyogenes* Disease: A Personalized Approach Based on Phenotypes and Treatable Traits. *Antibiotics* (Basel). 2024 Feb 15;13(2):187. doi: 10.3390/antibiotics13020187. PMID: 38391573; PMCID: PMC10886101.

Ruiz-Rodríguez JC, Chiscano-Camón L, Maldonado C, Ruiz-Sanmartin A, Martin L, Bajaña I, Bastidas J, Lopez-Martinez R, Franco-Jarava C, González-López JJ, Ribas V, Larrosa N, Riera J, Nuvials-Casals X, Ferrer R. Catastrophic *Streptococcus pyogenes* Disease: A Personalized Approach Based on Phenotypes and Treatable Traits. *Antibiotics* (Basel). 2024 Feb 15;13(2):187. doi: 10.3390/antibiotics13020187. PMID: 38391573; PMCID: PMC10886101.

Ruiz-Rodríguez JC, Chiscano-Camón L, Maldonado C, Ruiz-Sanmartin A, Martin L, Bajaña I, Bastidas J, Lopez-Martinez R, Franco-Jarava C, González-López JJ, Ribas V, Larrosa N, Riera J, Nuvials-Casals X, Ferrer R. Catastrophic *Streptococcus pyogenes* Disease: A Personalized Approach Based on Phenotypes and Treatable Traits. *Antibiotics* (Basel). 2024 Feb 15;13(2):187. doi: 10.3390/antibiotics13020187. PMID: 38391573; PMCID: PMC10886101.

Ruiz-Rodríguez JC, Chiscano-Camón L, Maldonado C, Ruiz-Sanmartin A, Martin L, Bajaña I, Bastidas J, Lopez-Martinez R, Franco-Jarava C, González-López JJ, Ribas V, Larrosa N, Riera J, Nuvials-Casals X, Ferrer R. Catastrophic *Streptococcus pyogenes* Disease: A Personalized Approach Based on Phenotypes and Treatable Traits. *Antibiotics* (Basel). 2024 Feb 15;13(2):187. doi: 10.3390/antibiotics13020187. PMID: 38391573; PMCID: PMC10886101.

Ruiz-Rodríguez JC, Chiscano-Camón L, Maldonado C, Ruiz-Sanmartin A, Martin L, Bajaña I, Bastidas J, Lopez-Martinez R, Franco-Jarava C, González-López JJ, Ribas V, Larrosa N, Riera J, Nuvials-Casals X, Ferrer R. Catastrophic *Streptococcus pyogenes* Disease: A Personalized Approach Based on Phenotypes and Treatable Traits. *Antibiotics* (Basel). 2024 Feb 15;13(2):187. doi: 10.3390/antibiotics13020187. PMID: 38391573; PMCID: PMC10886101.

Ruiz-Rodríguez JC, Chiscano-Camón L, Maldonado C, Ruiz-Sanmartin A, Martin L, Bajaña I, Bastidas J, Lopez-Martinez R, Franco-Jarava C, González-López JJ, Ribas V, Larrosa N, Riera J, Nuvials-Casals X, Ferrer R. Catastrophic *Streptococcus pyogenes* Disease: A Personalized Approach Based on Phenotypes and Treatable Traits. *Antibiotics* (Basel). 2024 Feb 15;13(2):187. doi: 10.3390/antibiotics13020187. PMID: 38391573; PMCID: PMC10886101.

Ruiz-Rodríguez JC, Chiscano-Camón L, Maldonado C, Ruiz-Sanmartin A, Martin L, Bajaña I, Bastidas J, Lopez-Martinez R, Franco-Jarava C, González-López JJ, Ribas V, Larrosa N, Riera J, Nuvials-Casals X, Ferrer R. Catastrophic *Streptococcus pyogenes* Disease: A Personalized Approach Based on Phenotypes and Treatable Traits. *Antibiotics* (Basel). 2024 Feb 15;13(2):187. doi: 10.3390/antibiotics13020187. PMID: 38391573; PMCID: PMC10886101.

Ruiz-Rodríguez JC, Chiscano-Camón L, Maldonado C, Ruiz-Sanmartin A, Martin L, Bajaña I, Bastidas J, Lopez-Martinez R, Franco-Jarava C, González-López JJ, Ribas V, Larrosa N, Riera J, Nuvials-Casals X, Ferrer R. Catastrophic *Streptococcus pyogenes* Disease: A Personalized Approach Based on Phenotypes and Treatable Traits. *Antibiotics* (Basel). 2024 Feb 15;13(2):187. doi: 10.3390/antibiotics13020187. PMID: 38391573; PMCID: PMC10886101.

Ruiz-Rodríguez JC, Chiscano-Camón L, Maldonado C, Ruiz-Sanmartin A, Martin L, Bajaña I, Bastidas J, Lopez-Martinez R, Franco-Jarava C, González-López JJ, Ribas V, Larrosa N, Riera J, Nuvials-Casals X, Ferrer R. Catastrophic *Streptococcus pyogenes* Disease: A Personalized Approach Based on Phenotypes and Treatable Traits. *Antibiotics* (Basel). 2024 Feb 15;13(2):187. doi: 10.3390/antibiotics13020187. PMID: 38391573; PMCID: PMC10886101.

Ruiz-Rodríguez JC, Chiscano-Camón L, Maldonado C, Ruiz-Sanmartin A, Martin L, Bajaña I, Bastidas J, Lopez-Martinez R, Franco-Jarava C, González-López JJ, Ribas V, Larrosa N, Riera J, Nuvials-Casals X, Ferrer R. Catastrophic *Streptococcus pyogenes* Disease: A Personalized Approach Based on Phenotypes and Treatable Traits. *Antibiotics (Basel)*. 2024 Feb 15;13(2):187. doi: 10.3390/antibiotics13020187. PMID: 38391573; PMCID: PMC10886101.

Ruiz-Rodríguez JC, Chiscano-Camón L, Maldonado C, Ruiz-Sanmartin A, Martin L, Bajaña I, Bastidas J, Lopez-Martinez R, Franco-Jarava C, González-López JJ, Ribas V, Larrosa N, Riera J, Nuvials-Casals X, Ferrer R. Catastrophic *Streptococcus pyogenes* Disease: A Personalized Approach Based on Phenotypes and Treatable Traits. *Antibiotics (Basel)*. 2024 Feb 15;13(2):187. doi: 10.3390/antibiotics13020187. PMID: 38391573; PMCID: PMC10886101.

5.2 Artículo 2

Chiscano-Camón L, Ruiz-Rodríguez JC, Plata-Menchaca EP, Martín L, Bajaña I, Martín-Rodríguez C, Palmada C, Ferrer-Costa R, Camos S, Villena-Ortiz Y, Ribas V, Ruiz-Sanmartín A, Pérez-Carrasco M, Ferrer R. Vitamin C deficiency in critically ill COVID-19 patients admitted to intensive care unit. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Dec 20;10:1301001. doi: 10.3389/fmed.2023.1301001. PMID: 38188336; PMCID: PMC10769492.

Factor de Impacto: 3.9 (Q2 in Medicine, General & Internal)

Chiscano-Camón L, Ruiz-Rodriguez JC, Plata-Menchaca EP, Martin L, Bajaña I, Martin-Rodríguez C, Palmada C, Ferrer-Costa R, Camos S, Villena-Ortiz Y, Ribas V, Ruiz-Sanmartin A, Pérez-Carrasco M, Ferrer R. Vitamin C deficiency in critically ill COVID-19 patients admitted to intensive care unit. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Dec 20;10:1301001. doi: 10.3389/fmed.2023.1301001. PMID: 38188336; PMCID: PMC10769492.

Chiscano-Camón L, Ruiz-Rodriguez JC, Plata-Menchaca EP, Martin L, Bajaña I, Martin-Rodríguez C, Palmada C, Ferrer-Costa R, Camos S, Villena-Ortiz Y, Ribas V, Ruiz-Sanmartin A, Pérez-Carrasco M, Ferrer R. Vitamin C deficiency in critically ill COVID-19 patients admitted to intensive care unit. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Dec 20;10:1301001. doi: 10.3389/fmed.2023.1301001. PMID: 38188336; PMCID: PMC10769492.

Chiscano-Camón L, Ruiz-Rodriguez JC, Plata-Menchaca EP, Martin L, Bajaña I, Martin-Rodríguez C, Palmada C, Ferrer-Costa R, Camos S, Villena-Ortiz Y, Ribas V, Ruiz-Sanmartin A, Pérez-Carrasco M, Ferrer R. Vitamin C deficiency in critically ill COVID-19 patients admitted to intensive care unit. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Dec 20;10:1301001. doi: 10.3389/fmed.2023.1301001. PMID: 38188336; PMCID: PMC10769492.

Chiscano-Camón L, Ruiz-Rodriguez JC, Plata-Menchaca EP, Martin L, Bajaña I, Martin-Rodríguez C, Palmada C, Ferrer-Costa R, Camos S, Villena-Ortiz Y, Ribas V, Ruiz-Sanmartin A, Pérez-Carrasco M, Ferrer R. Vitamin C deficiency in critically ill COVID-19 patients admitted to intensive care unit. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Dec 20;10:1301001. doi: 10.3389/fmed.2023.1301001. PMID: 38188336; PMCID: PMC10769492.

Chiscano-Camón L, Ruiz-Rodriguez JC, Plata-Menchaca EP, Martin L, Bajaña I, Martin-Rodríguez C, Palmada C, Ferrer-Costa R, Camos S, Villena-Ortiz Y, Ribas V, Ruiz-Sanmartin A, Pérez-Carrasco M, Ferrer R. Vitamin C deficiency in critically ill COVID-19 patients admitted to intensive care unit. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Dec 20;10:1301001. doi: 10.3389/fmed.2023.1301001. PMID: 38188336; PMCID: PMC10769492.

Chiscano-Camón L, Ruiz-Rodriguez JC, Plata-Menchaca EP, Martin L, Bajaña I, Martin-Rodríguez C, Palmada C, Ferrer-Costa R, Camos S, Villena-Ortiz Y, Ribas V, Ruiz-Sanmartin A, Pérez-Carrasco M, Ferrer R. Vitamin C deficiency in critically ill COVID-19 patients admitted to intensive care unit. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Dec 20;10:1301001. doi: 10.3389/fmed.2023.1301001. PMID: 38188336; PMCID: PMC10769492.

Chiscano-Camón L, Ruiz-Rodriguez JC, Plata-Menchaca EP, Martin L, Bajaña I, Martin-Rodríguez C, Palmada C, Ferrer-Costa R, Camos S, Villena-Ortiz Y, Ribas V, Ruiz-Sanmartin A, Pérez-Carrasco M, Ferrer R. Vitamin C deficiency in critically ill COVID-19 patients admitted to intensive care unit. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Dec 20;10:1301001. doi: 10.3389/fmed.2023.1301001. PMID: 38188336; PMCID: PMC10769492.

Chiscano-Camón L, Ruiz-Rodriguez JC, Plata-Menchaca EP, Martin L, Bajaña I, Martin-Rodríguez C, Palmada C, Ferrer-Costa R, Camos S, Villena-Ortiz Y, Ribas V, Ruiz-Sanmartin A, Pérez-Carrasco M, Ferrer R. Vitamin C deficiency in critically ill COVID-19 patients admitted to intensive care unit. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Dec 20;10:1301001. doi: 10.3389/fmed.2023.1301001. PMID: 38188336; PMCID: PMC10769492.

Chiscano-Camón L, Ruiz-Rodriguez JC, Plata-Menchaca EP, Martin L, Bajaña I, Martin-Rodríguez C, Palmada C, Ferrer-Costa R, Camos S, Villena-Ortiz Y, Ribas V, Ruiz-Sanmartin A, Pérez-Carrasco M, Ferrer R. Vitamin C deficiency in critically ill COVID-19 patients admitted to intensive care unit. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Dec 20;10:1301001. doi: 10.3389/fmed.2023.1301001. PMID: 38188336; PMCID: PMC10769492.

Chiscano-Camón L, Ruiz-Rodriguez JC, Plata-Menchaca EP, Martin L, Bajaña I, Martin-Rodríguez C, Palmada C, Ferrer-Costa R, Camos S, Villena-Ortiz Y, Ribas V, Ruiz-Sanmartin A, Pérez-Carrasco M, Ferrer R. Vitamin C deficiency in critically ill COVID-19 patients admitted to intensive care unit. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Dec 20;10:1301001. doi: 10.3389/fmed.2023.1301001. PMID: 38188336; PMCID: PMC10769492.

5.3 Artículo 3

Ruiz-Rodríguez JC, Chiscano-Camón L, Ruiz-Sanmartin A, Palmada C, Paola Plata-Menchaca E, Franco-Jarava C, Pérez-Carrasco M, Hernández-González M, Ferrer R. Cytokine Hemoadsorption as Rescue Therapy for Critically Ill Patients With SARS-CoV-2 Pneumonia With Severe Respiratory Failure and Hypercytokinemia. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 10;8:779038. doi: 10.3389/fmed.2021.779038. PMID: 35083241; PMCID: PMC8784514.

Factor de Impacto: 3.9 (Q2 in Medicine, General & Internal)

Ruiz-Rodríguez JC, Chiscano-Camón L, Ruiz-Sanmartin A, Palmada C, Paola Plata-Menchaca E, Franco-Jarava C, Pérez-Carrasco M, Hernández-González M, Ferrer R. Cytokine Hemoadsorption as Rescue Therapy for Critically Ill Patients With SARS-CoV-2 Pneumonia With Severe Respiratory Failure and Hypercytokinemia. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 10;8:779038. doi: 10.3389/fmed.2021.779038. PMID: 35083241; PMCID: PMC8784514.

Ruiz-Rodríguez JC, Chiscano-Camón L, Ruiz-Sanmartin A, Palmada C, Paola Plata-Menchaca E, Franco-Jarava C, Pérez-Carrasco M, Hernández-González M, Ferrer R. Cytokine Hemoadsorption as Rescue Therapy for Critically Ill Patients With SARS-CoV-2 Pneumonia With Severe Respiratory Failure and Hypercytokinemia. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 10;8:779038. doi: 10.3389/fmed.2021.779038. PMID: 35083241; PMCID: PMC8784514.

Ruiz-Rodríguez JC, Chiscano-Camón L, Ruiz-Sanmartin A, Palmada C, Paola Plata-Menchaca E, Franco-Jarava C, Pérez-Carrasco M, Hernández-González M, Ferrer R. Cytokine Hemoadsorption as Rescue Therapy for Critically Ill Patients With SARS-CoV-2 Pneumonia With Severe Respiratory Failure and Hypercytokinemia. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 10;8:779038. doi: 10.3389/fmed.2021.779038. PMID: 35083241; PMCID: PMC8784514.

Ruiz-Rodríguez JC, Chiscano-Camón L, Ruiz-Sanmartin A, Palmada C, Paola Plata-Menchaca E, Franco-Jarava C, Pérez-Carrasco M, Hernández-González M, Ferrer R. Cytokine Hemoadsorption as Rescue Therapy for Critically Ill Patients With SARS-CoV-2 Pneumonia With Severe Respiratory Failure and Hypercytokinemia. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 10;8:779038. doi: 10.3389/fmed.2021.779038. PMID: 35083241; PMCID: PMC8784514.

Ruiz-Rodríguez JC, Chiscano-Camón L, Ruiz-Sanmartin A, Palmada C, Paola Plata-Menchaca E, Franco-Jarava C, Pérez-Carrasco M, Hernández-González M, Ferrer R. Cytokine Hemoadsorption as Rescue Therapy for Critically Ill Patients With SARS-CoV-2 Pneumonia With Severe Respiratory Failure and Hypercytokinemia. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 10;8:779038. doi: 10.3389/fmed.2021.779038. PMID: 35083241; PMCID: PMC8784514.

Ruiz-Rodríguez JC, Chiscano-Camón L, Ruiz-Sanmartin A, Palmada C, Paola Plata-Menchaca E, Franco-Jarava C, Pérez-Carrasco M, Hernández-González M, Ferrer R. Cytokine Hemoadsorption as Rescue Therapy for Critically Ill Patients With SARS-CoV-2 Pneumonia With Severe Respiratory Failure and Hypercytokinemia. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 10;8:779038. doi: 10.3389/fmed.2021.779038. PMID: 35083241; PMCID: PMC8784514.

Ruiz-Rodríguez JC, Chiscano-Camón L, Ruiz-Sanmartin A, Palmada C, Paola Plata-Menchaca E, Franco-Jarava C, Pérez-Carrasco M, Hernández-González M, Ferrer R. Cytokine Hemoadsorption as Rescue Therapy for Critically Ill Patients With SARS-CoV-2 Pneumonia With Severe Respiratory Failure and Hypercytokinemia. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 10;8:779038. doi: 10.3389/fmed.2021.779038. PMID: 35083241; PMCID: PMC8784514.

6. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

6.1 Respecto al rol de la vitamina C

Fueron incluidos cuarenta y tres pacientes (65% hombres; edad media 62 ± 10 años). La puntuación mediana en la escala SOFA fue de 3 (1-4) puntos, y la puntuación APACHE II fue de 13 (10-22). Cinco pacientes presentaron shock. Se documentó coinfección bacteriana en 7 pacientes (16%). Inicialmente, todos los pacientes necesitaron terapia con oxígeno de alto flujo, y 23 (53%) requirieron ventilación mecánica invasiva durante 21 (± 10) días. La supervivencia en la UCI y en el hospital fue del 77% y 74%, respectivamente. Los niveles bajos o indetectables se mantuvieron constantes a lo largo del período de estudio en la gran mayoría de los pacientes.

6.2 Respecto a la terapia hemoadsortivas en sepsis viral

Un total de 343 pacientes que fueron admitidos en UCI debido a la infección por SARS-CoV-2 entre el 3 de marzo de 2020 y el 22 de junio de 2020, seis pacientes recibieron terapia de rescate con HA de citocinas por hipoxemia grave con respuesta parcial a la maniobra de decúbito prono y fenotipo hiperinflamatorio. Se encontró una diferencia significativa en los niveles de D-dímero antes y después del tratamiento [17868 mcg/ml (4196– 45287) vs. 4488 mcg/ml (3166– 17076), $p = 0.046$], proteína C-reactiva [12.9 mg/dl (10.6) vs 3.5 mg/dl (2.8), $p = 0.028$], ferritina [1539 mcg/L (764 – 27414) vs 1197 ng/ml (524-3857), $p = 0.04$] e IL-6 [17367 pg/ml (4539– 22532) vs 2403 pg/ml (917-3724), $p = 0.043$]. Se observaron mejoras en la oxigenación [relación PaO₂/FIO₂ antes de la HA 103 (18.4) vs. después de la HA 222 (20.9), $p = 0.029$] y en la disfunción orgánica [puntuación SOFA antes de la HA 9 (4.75) vs puntuación SOFA después de la HA 7.7 (5.4), $p = 0.046$]. La mortalidad en la UCI y en el hospital fue del 33.7%.

6.3 Respecto a la medicina de precisión

El estudio incluye a 13 pacientes en situación de SSTE, La fuente de infección predominante fue la neumonía adquirida en la comunidad [8 (61.5%)], seguida de infecciones de piel y tejidos blandos [4 (30.8%)]. En cuanto a la microbiología, se identificaron cultivos positivos de sangre periférica en 5 casos (38.5%). Es importante destacar que se presentaron 7 coinfecciones virales, principalmente debidas al virus de la influenza B [5 (38.5%)]. Nos centramos en una población que experimentaba shock séptico refractario, con una puntuación SOFA promedio de 17 (5.7) puntos. Describimos diferentes fenotipos que pueden dar lugar a un enfoque personalizado basado en rasgos tratables: perfil hiperinflamatorio, perfil de baja perfusión y perfil hipogamaglobulinémico. Implementando este enfoque multifacético basado en consideraciones fenotípicas y con el tratamiento dirigido a ellas, a pesar de las tasas de mortalidad previstas en las que se preveía superar el 50% según los criterios de SOFA o APACHE II¹³⁷, la tasa de supervivencia en nuestra serie fue del 77%.

7. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

7.1 Respecto al rol de la vitamina C

La principal contribución del presente estudio es que la mayoría de los pacientes con COVID-19 ingresados en UCI debido a insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica severa presentan niveles indetectables de vitamina C desde el comienzo del curso de ingreso, y este hallazgo permanece inalterable durante la estancia en UCI. Estos datos sugieren que la depleción de los niveles plasmáticos de vitamina C ocurre en algún momento anterior al ingreso en la UCI.

Este estudio observacional demostró que los niveles plasmáticos de vitamina C fueron indetectables en las primeras 24 horas después de la admisión a la UCI en la mayoría de los pacientes críticamente enfermos con COVID-19 que requerían oxigenoterapia de alto flujo o ventilación mecánica invasiva, y permanecieron invariables a lo largo del periodo de estudio en la mayoría de los pacientes. Nuestro grupo previamente evidenció deficiencia de vitamina C en pacientes con neumonía grave por COVID-19¹³⁸. Sin embargo, en esa ocasión los pacientes fueron estudiados en promedio en el día $17,5 \pm 1,7$ desde la admisión en UCI, y por lo tanto, no fue posible determinar cuándo ocurrió la deficiencia de vitamina C. Ese estudio se realizó en 18 pacientes con COVID-19 bajo ventilación mecánica invasiva y 17 (94,4%) de ellos tenían niveles indetectables de vitamina C. No pudimos determinar los niveles basales en la admisión a la UCI, ya que era solo un estudio piloto sobre el estado de la vitamina C en pacientes con COVID-19, siendo esa una de sus principales limitaciones. En ese estudio, el 94% de los pacientes fueron colocados en posición prona debido a la hipoxemia refractaria. En este nuevo estudio, mejoramos el momento de análisis de los pacientes, puesto que fueron estudiados al ingreso a la UCI; pese a eso los resultados fueron los mismos. Las concentraciones reducidas de vitamina C en plasma en pacientes con COVID-19 también han sido descritas en estudios observacionales pequeños previos, aunque con información clínica limitada^{139 140 141 142 143 144}.

La evidencia actual ha demostrado que los pacientes con deficiencia de vitamina C pueden experimentar mayores beneficios de la suplementación con vitamina C que los pacientes no deficientes¹⁴⁵. Los estudios descritos previamente en el apartado introductorio muestran niveles ya bajos de vitamina C desde el inicio del cuadro que compete. Parece pues que en pacientes críticamente enfermos o aquellos con un cierto grado de disfunción orgánica, la deficiencia de vitamina C aparece de forma precoz. Esto significa que antes de diagnosticar sepsis o SDRA, los niveles de vitamina C en el plasma ya están de alguna manera reducidos. Respecto a la sepsis viral y según los resultados del presente estudio en enfermos hipoxémicos por COVID-19, el inicio del consumo de vitamina C puede desarrollarse antes de la admisión a la UCI.

Estos hallazgos tienen implicaciones importantes ya que permiten proponer futuros estudios que evalúen la eficacia de la administración de vitamina C en las fases tempranas de la sepsis viral o el shock. Aplicar la medicina de precisión mediante la identificación de pacientes que podrían recibir vitamina C mediante la medición de los niveles plasmáticos podría ser una prioridad. Entre otros aspectos, la bibliografía reciente se pregunta si el tratamiento con vitamina C debería utilizarse en pacientes con deficiencia de vitamina C, y por lo tanto parece relevante establecer cuándo ocurre este déficit.

7.2 Respecto a la terapia hemoadsortivas en sepsis viral

La etapa hiperinflamatoria de la infección por COVID-19 se caracteriza por un síndrome inflamatorio multisistémico, en el cual los niveles séricos de biomarcadores inflamatorios aumentan, dando lugar a un alto riesgo de disfunción orgánica. Ya hemos comentado que la "tormenta de citoquinas" desempeña un papel central en la fisiopatología de la enfermedad¹⁴⁶.

La identificación de perfiles fenotípicos como por ejemplo el reconocer la etapa hiperinflamatoria puede llevar a titular tratamientos coadyuvantes potencialmente útiles que no son adecuados para todos los pacientes. En etapas avanzadas de esta infección vírica, la inmunomodulación¹⁴⁷ es fundamental para las intervenciones terapéuticas. Por lo tanto, es relevante identificar el subgrupo de pacientes que desarrollan una respuesta hiperinflamatoria, ya que podrían beneficiarse de terapias específicas, como mediante estrategias de purificación sanguínea. La terapia de HA de citocinas podría ser una intervención terapéutica prometedora en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave¹⁴⁸. De hecho, la experiencia clínica es escasa y proviene de publicaciones basadas en series de casos^{149 150 151}.

En nuestro estudio retrospectivo, describimos los posibles beneficios de la HA con CytoSorb® en pacientes críticamente enfermos con insuficiencia respiratoria aguda refractaria debido a COVID-19 e hipercitocinemia. Encontramos que la HA se asoció con una reducción en los biomarcadores inflamatorios, una mejora en la oxigenación y disminución de la disfunción orgánica.

La selección de pacientes de COVID-19 es, de nuevo, crucial. Los estudios hasta la fecha presentan importantes limitaciones en cuanto a la selección de los enfermos, puesto que el perfil de gravedad difiere y de la misma manera lo hace el perfil inflamatorio, por lo que no se pueden sacar conclusiones sólidas^{152 153 154 155 156}. Pacientes seleccionados dentro del fenotipo caracterizado por una enfermedad grave, cargas virales elevadas, respuesta insuficiente de interferón, linfopenia sostenida y una elevación muy significativa de citocinas, podrían beneficiarse de la HA de citocinas. En nuestro estudio,

los pacientes a los que aplicábamos HA presentaban insuficiencia respiratoria aguda severa refractaria o poco respondedora a la maniobra de decúbito prono, en asociación con un estado hiperinflamatorio (determinado por niveles muy elevados de biomarcadores, como IL-6, ferritina y D-dímero).

La HA de citocinas podría considerarse una terapia de rescate eficaz y segura para pacientes críticos de COVID-19 altamente seleccionados. Deberían llevarse a cabo estudios adicionales y ensayos controlados aleatorios en pacientes críticos de COVID-19 con insuficiencia respiratoria aguda refractaria e hipercitocinemia para precisar de manera exacta las indicaciones y los beneficios clínicos de la HA.

7.3 Respecto a la medicina de precisión

Si bien la medicina de precisión en el shock séptico aún es un campo en evolución, se están realizando avances en la identificación de biomarcadores, perfiles genéticos y herramientas clínicas que pueden ayudar en la clasificación de pacientes y en la toma de decisiones sobre el tratamiento. La investigación y los ensayos clínicos en curso están explorando el potencial de enfoques de medicina de precisión, y a medida que nuestra comprensión de la enfermedad sigue profundizándose, es probable que ésta juegue un papel cada vez más importante en la optimización del manejo clínico de pacientes con shock séptico.

Ciertamente, reconocemos que los tratamientos basados en estos endotipo aún no cuentan con respaldo de evidencia en forma de ensayos clínicos aleatorizados. Por lo tanto, no se recomiendan según las pautas de la SSC. Queremos enfatizar este punto de manera consciente. Sin embargo, subgrupos de pacientes refractarios a tratamientos convencionales podrían beneficiarse de tratamientos específicos basados en la caracterización del endotipo. Estos son pacientes con un alto riesgo de mortalidad y a menudo no se incluyen en estudios aleatorizados. Su identificación y selección precisa podrían llevar a una mejora en las tasas de supervivencia.

Es importante destacar que la implementación de la medicina de precisión en el shock séptico es un proceso continuo, y la disponibilidad de tratamientos específicos o terapias de rescate adaptadas a las características individuales del paciente puede variar.

El objetivo final de la medicina de precisión en el shock séptico es desarrollar tratamientos dirigidos o terapias de rescate que sean más efectivos para subgrupos específicos de pacientes, sobretodo aquellos en refractariedad al tratamiento convencional.

En nuestra serie de pacientes en SSTE, es imperativo destacar el inicio oportuno de la terapia antibiótica y el control del foco, así como la integración de la medicina de precisión adaptada a los fenotipos de sepsis. La aplicación de terapias hemoadsorptivas, guiadas por la monitorización en tiempo real de los niveles de citocinas y endotoxemia, junto con la utilización estratégica de la ECMO en sus diversas configuraciones, ha culminado en

una tasa de supervivencia del 77%. Este resultado supera notablemente las tasas de mortalidad anticipadas por los sistemas de puntuación SOFA y APACHE II.

8. CONCLUSIONES

8.1 Respecto al rol de la vitamina C

Nuestro estudio observacional demostró que los niveles plasmáticos de vitamina C eran indetectables al ingreso en UCI en el 86% de los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda debido a neumonía por COVID-19 que requerían soporte respiratorio. Este hallazgo se mantuvo constante a lo largo del periodo del estudio.

8.2 Respecto a la terapia hemoadsortivas en sepsis viral

En nuestra serie de casos, los pacientes críticamente enfermos con COVID-19 que presentaban insuficiencia respiratoria aguda refractaria a la maniobra de decúbito prono e hipercitociemia, e hiper-citokinemia, recibieron tratamiento adyuvante con HA de citosinas y mostraron una reducción significativa en los niveles plasmáticos de IL-6 y otros biomarcadores inflamatorios. También se observaron mejoras en la oxigenación y en la puntuación SOFA. La HA de citocinas podría ser una terapia de rescate segura y efectiva para pacientes con insuficiencia respiratoria aguda por COVID-19 refractaria.

8.3 Respecto a la medicina de precisión

El SSTE constituye una condición clínica profundamente grave asociada con una tasa de mortalidad elevada. Enfoques terapéuticos que integran intervenciones dirigidas en la medicina de precisión y el enfoque en fenotipos de sepsis, junto con la administración temprana de antibióticos y un control de foco, es la vía para mejorar los resultados del paciente en shock séptico refractario y disfunción multiorgánica.

9. LÍNEAS DE FUTURO

Si bien la medicina de precisión en el shock séptico aún es un campo en desarrollo, se están logrando avances en la identificación de biomarcadores relevantes, marcadores genéticos y herramientas clínicas que pueden ayudar en la clasificación de pacientes y la toma de decisiones en el tratamiento. Investigaciones y ensayos clínicos en curso están explorando el potencial de enfoques de medicina de precisión, y a medida que nuestra comprensión de la enfermedad continúa profundizándose, es probable que la medicina de precisión desempeñe un papel cada vez más importante en la optimización de la gestión clínica de pacientes con shock séptico. Respecto a las dos terapias en concreto que tratamos la vitamina C y la hemoadsorción de citocinas, es posible que las poblaciones a estudio estén aún por definir. ¿Es posible que el déficit de vitamina C se produzca en una etapa muy precoz y aún desconocida del paciente crítico y que por tanto su suplementación haya que empezarla antes? ¿Es posible que haya un umbral de concentración plasmática de citocinas sobre la cual actuar? Quizá estas terapias haya que estudiarlas sólo sobre pacientes en gran disfunción orgánica. Son sin duda, líneas de futuros proyectos.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338; PMCID: PMC4968574.

² Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, Angus DC, Reinhart K; International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Feb 1;193(3):259-72. doi: 10.1164/rccm.201504-0781OC. PMID: 26414292.

³ Yébenes JC, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R, Clèries M, Bosch A, Lorencio C, Rodríguez A, Nuvials X, Martín-Loeches I, Artigas A; SOCMIC (Catalonian Critical Care Society) Sepsis Working Group. Epidemiology of sepsis in Catalonia: analysis of incidence and outcomes in a European setting. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec;7(1):19. doi: 10.1186/s13613-017-0241-1. Epub 2017 Feb 20. PMID: 28220453; PMCID: PMC5318305.

⁴ Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Cooper-Smith CM, French C, Machado FR, McIntyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Beilman G, Belley-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Coz Yataco A, De Waele J, Dellinger RP, Doi K, Du B, Estenssoro E, Ferrer R, Gomersall C, Hodgson C, Møller MH, Iwashyna T, Jacob S, Kleinpell R, Klompas M, Koh Y, Kumar A, Kwizera A, Lobo S, Masur H, McGloughlin S, Mehta S, Mehta Y, Mer M, Nunnally M, Oczkowski S, Osborn T, Papatheanassoglou E, Perner A, Puskarich M, Roberts J, Schweickert W, Seckel M, Sevransky J, Sprung CL, Welte T, Zimmerman J, Levy M. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021 Nov;47(11):1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y. Epub 2021 Oct 2. PMID: 34599691; PMCID: PMC8486643.

⁵ Carr AC. A new clinical trial to test high-dose vitamin C in patients with COVID-19. *Crit Care*. 2020 Apr 7;24(1):133. doi: 10.1186/s13054-020-02851-4. PMID: 32264963; PMCID: PMC7137406.

⁶ de Melo AF, Homem-de-Mello M. High-dose intravenous vitamin C may help in cytokine storm in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care*. 2020 Aug 13;24(1):500. doi: 10.1186/s13054-020-03228-3. PMID: 32792018; PMCID: PMC7424130.

⁷ Oudemans-van Straaten HM, Spoelstra-de Man AM, de Waard MC. Vitamin C revisited. *Crit Care*. 2014 Aug 6;18(4):460. doi: 10.1186/s13054-014-0460-x. PMID: 25185110; PMCID: PMC4423646.

⁸ May JM, Harrison FE. Role of vitamin C in the function of the vascular endothelium. *Antioxid Redox Signal*. 2013 Dec 10;19(17):2068-83. doi: 10.1089/ars.2013.5205. Epub 2013 May 29. PMID: 23581713; PMCID: PMC3869438.

⁹ Fisher BJ, Seropian IM, Kraskauskas D, Thakkar JN, Voelkel NF, Fowler AA 3rd, Natarajan R. Ascorbic acid attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Crit Care Med*. 2011 Jun;39(6):1454-60. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182120cb8. Erratum in: *Crit Care Med*. 2011 Aug;39(8):2022. PMID: 21358394.

¹⁰ Peng ZY, Bishop JV, Wen XY, Elder MM, Zhou F, Chuasuwan A et al. Modulation of chemokine gradients by apheresis redirects leukocyte trafficking to different compartments during sepsis, studies in a rat model. *Critical Care*. 2014 Jun 3;18(4):R141. doi: 10.1186/cc13969

¹¹ U.S. Food and Drug Administration. CytoSorb® 300 mL Device Approved by FDA for Emergency Treatment of COVID-19. 2020.

-
- ¹² van Kempen EB, Bruijning-Verhagen PCJ, Borensztajn D, Vermont CL, Quaak MSW, Janson JA, Maat I, Stol K, Vlaminckx BJM, Wieringa JW, van Sorge NM, Boeddha NP, van Veen M. Increase in Invasive Group A Streptococcal Infections in Children in the Netherlands, A Survey Among 7 Hospitals in 2022. *Pediatr Infect Dis J.* 2023 Apr 1;42(4):e122-e124. doi: 10.1097/INF.0000000000003810. Epub 2022 Dec 29. PMID: 36728741.
- ¹³ Holdstock V, Twynam-Perkins J, Bradnock T, Dickson EM, Harvey-Wood K, Kalima P, King J, Olver WJ, Osman M, Sabharwal A, Smith A, Unger S, Pollock L, Langley R, Davies P, Williams TC. National case series of group A streptococcus pleural empyema in children: clinical and microbiological features. *Lancet Infect Dis.* 2023 Feb;23(2):154-156. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00008-7. Epub 2023 Jan 9. PMID: 36634683.
- ¹⁴ Talavera M, Martínez A, Vicent C, et al. Four cases of unexpected severe community-acquired pneumonia aetiology: Group A Streptococcus pyogenes disruption. *Medicina Intensiva.* 2023 Aug;47(8):475-477. DOI: 10.1016/j.medine.2023.05.004. PMID: 37268497; PMCID: PMC10230309.
- ¹⁵ Stevens DL, Tanner MH, Winship J, Swarts R, Ries KM, Schlievert PM, Kaplan E. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Engl J Med.* 1989 Jul 6;321(1):1-7. doi: 10.1056/NEJM198907063210101. PMID: 2659990.
- ¹⁶ Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol.* 2017 Jul;39(5):517-528. doi: 10.1007/s00281-017-0639-8. Epub 2017 May 29. PMID: 28555385.
- ¹⁷ Tang BM, Huang SJ, McLean AS. Genome-wide transcription profiling of human sepsis: a systematic review. *Crit Care.* 2010;14(6):R237. doi: 10.1186/cc9392. Epub 2010 Dec 29. PMID: 21190579; PMCID: PMC3219990.
- ¹⁸ Tamayo E, Fernández A, Almansa R, Carrasco E, Heredia M, Lajo C, Goncalves L, Gómez-Herreras JJ, de Lejarazu RO, Bermejo-Martin JF. Pro- and anti-inflammatory responses are regulated simultaneously from the first moments of septic shock. *Eur Cytokine Netw.* 2011 Jun;22(2):82-7. doi: 10.1684/ecn.2011.0281. PMID: 21628135.
- ¹⁹ Rubio I, Osuchowski MF, Shankar-Hari M, Skirecki T, Winkler MS, Lachmann G, La Rosée P, Monneret G, Venet F, Bauer M, Brunkhorst FM, Kox M, Cavaillon JM, Uhle F, Weigand MA, Flohé SB, Wiersinga WJ, Martin-Fernandez M, Almansa R, Martin-Loeches I, Torres A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Girardis M, Cossarizza A, Netea MG, van der Poll T, Scherag A, Meisel C, Schefold JC, Bermejo-Martin JF. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research. *Lancet Infect Dis.* 2019 Dec;19(12):e422-e436. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30567-5. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31630991.
- ²⁰ Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Jun 30;2:16045. doi: 10.1038/nrdp.2016.45. PMID: 28117397; PMCID: PMC5538252.
- ²¹ Almansa R, Wain J, Tamayo E, Andaluz-Ojeda D, Martin-Loeches I, Ramirez P, Bermejo-Martin JF. Immunological monitoring to prevent and treat sepsis. *Crit Care.* 2013 Jan 25;17(1):109. doi: 10.1186/cc11922. PMID: 23351425; PMCID: PMC4057291.
- ²² Ojeda Ojeda M, Larrondo Muguercia H, Magdariaga Figuerola A, Sánchez Valdivia A, Rodríguez Alonso I, Valenzuela Silva C, García Iglesias E, Domínguez Alonso E, Burman WA, Araña Rosainz Mde J. Temporal trends of circulating nitric oxide and pro-inflammatory cytokine responses ex vivo in intra-abdominal sepsis: results from a cohort study. *Inflamm Res.* 2011 Mar;60(3):289-97. doi: 10.1007/s00011-010-0267-4. Epub 2010 Oct 26. PMID: 20976525.
- ²³ Drifte G, Dunn-Siegrist I, Tissières P, Pugin J. Innate immune functions of immature neutrophils in patients with sepsis and severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med.* 2013 Mar;41(3):820-32. doi: 10.1097/CCM.0b013e318274647d. PMID: 23348516.

-
- ²⁴ Nierhaus A, Klatte S, Linssen J, Eismann NM, Wichmann D, Hedke J, Braune SA, Kluge S. Revisiting the white blood cell count: immature granulocytes count as a diagnostic marker to discriminate between SIRS and sepsis--a prospective, observational study. *BMC Immunol.* 2013 Feb 12;14:8. doi: 10.1186/1471-2172-14-8. PMID: 23398965; PMCID: PMC3575223.
- ²⁵ Daix T, Guerin E, Tavernier E, Mercier E, Gissot V, Hérault O, Mira JP, Dumas F, Chapuis N, Guitton C, Béné MC, Quenot JP, Tissier C, Guy J, Piton G, Roggy A, Muller G, Legac É, de Prost N, Khellaf M, Wagner-Ballon O, Coudroy R, Dindinaud E, Uhel F, Roussel M, Lafon T, Jeannet R, Vargas F, Fleureau C, Roux M, Allou K, Vignon P, Feuillard J, François B; Septiflux Trial Group. Multicentric Standardized Flow Cytometry Routine Assessment of Patients With Sepsis to Predict Clinical Worsening. *Chest.* 2018 Sep;154(3):617-627. doi: 10.1016/j.chest.2018.03.058. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29705219.
- ²⁶ Cox LE, Walstein K, Völlger L, Reuner F, Bick A, Dötsch A, Engler A, Peters J, von Köckritz-Blickwede M, Schäfer ST. Neutrophil extracellular trap formation and nuclease activity in septic patients. *BMC Anesthesiol.* 2020 Jan 13;20(1):15. doi: 10.1186/s12871-019-0911-7. PMID: 31931719; PMCID: PMC6958610.
- ²⁷ Kaplan MJ, Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *J Immunol.* 2012 Sep 15;189(6):2689-95. doi: 10.4049/jimmunol.1201719. PMID: 22956760; PMCID: PMC3439169.
- ²⁸ Lu T, Kobayashi SD, Quinn MT, Deleo FR. A NET Outcome. *Front Immunol.* 2012 Dec 5;3:365. doi: 10.3389/fimmu.2012.00365. PMID: 23227026; PMCID: PMC3514450.
- ²⁹ Zucoloto AZ, Jenne CN. Platelet-Neutrophil Interplay: Insights Into Neutrophil Extracellular Trap (NET)-Driven Coagulation in Infection. *Front Cardiovasc Med.* 2019 Jun 20;6:85. doi: 10.3389/fcvm.2019.00085. PMID: 31281822; PMCID: PMC6595231.
- ³⁰ 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 Mar;371(3):473-488. doi: 10.1007/s00441-017-2751-4. Epub 2017 Dec 18. PMID: 29250748; PMCID: PMC5820386.
- ³¹ Kumar S, Payal N, Srivastava VK, Kaushik S, Saxena J, Jyoti A. Neutrophil extracellular traps and organ dysfunction in sepsis. *Clin Chim Acta.* 2021 Dec;523:152-162. doi: 10.1016/j.cca.2021.09.012. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34537216.
- ³² Denk S, Neher MD, Messerer DAC, Wiegner R, Nilsson B, Rittirsch D, Nilsson-Ekdahl K, Weckbach S, Ignatius A, Kalbitz M, Gebhard F, Weiss ME, Vogt J, Radermacher P, Köhl J, Lambris JD, Huber-Lang MS. Complement C5a Functions as a Master Switch for the pH Balance in Neutrophils Exerting Fundamental Immunometabolic Effects. *J Immunol.* 2017 Jun 15;198(12):4846-4854. doi: 10.4049/jimmunol.1700393. Epub 2017 May 10. PMID: 28490576.
- ³³ Cabrera-Perez J, Condotta SA, James BR, Kashem SW, Brincks EL, Rai D, et al. Alterations in antigen-specific naive CD4 T cell precursors after sepsis impairs their responsiveness to pathogen challenge. *J Immunol.*
- ³⁴ Bermejo-Martin JF, Andaluz-Ojeda D, Almansa R, Gandía F, Gómez-Herrerías JI, Gomez-Sanchez E, Heredia-Rodríguez M, Eiros JM, Kelvin DJ, Tamayo E. Defining immunological dysfunction in sepsis: A requisite tool for precision medicine. *J Infect.* 2016 May;72(5):525-36. doi: 10.1016/j.jinf.2016.01.010. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26850357.
- ³⁵ Semeraro N, Ammolto CT, Semeraro F, Colucci M. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction. *Thromb Res.* 2012 Mar;129(3):290-5. doi: 10.1016/j.thromres.2011.10.013. Epub 2011 Nov 5. PMID: 22061311.
- ³⁶ Matsumoto H, Ogura H, Shimizu K, Ikeda M, Hirose T, Matsuura H, Kang S, Takahashi K, Tanaka T, Shimazu T. The clinical importance of a cytokine network in the acute phase of sepsis. *Sci Rep.* 2018 Sep 18;8(1):13995. doi: 10.1038/s41598-018-32275-8. PMID: 30228372; PMCID: PMC6143513.

-
- ³⁷ van der Poll T, van Deventer SJ. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. *Infect Dis Clin North Am*. 1999 Jun;13(2):413-26, ix. doi: 10.1016/s0891-5520(05)70083-0. PMID: 10340175.
- ³⁸ Nakae H, Endo S, Inada K, Takakuwa T, Kasai T. Changes in adhesion molecule levels in sepsis. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. 1996 Mar;91(3):329-38. PMID: 8829772.
- ³⁹ Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol*. 2008 Mar;83(3):536-45. doi: 10.1189/jlb.0607373. Epub 2007 Nov 21. PMID: 18032692.
- ⁴⁰ Fong Y, Tracey KJ, Moldawer LL, Hesse DG, Manogue KB, Kenney JS, Lee AT, Kuo GC, Allison AC, Lowry SF, et al. Antibodies to cachectin/tumor necrosis factor reduce interleukin 1 beta and interleukin 6 appearance during lethal bacteremia. *J Exp Med*. 1989 Nov 1;170(5):1627-33. doi: 10.1084/jem.170.5.1627. PMID: 2809510; PMCID: PMC2189514.
- ⁴¹ Chai Z, Gatti S, Toniatti C, Poli V, Bartfai T. Interleukin (IL)-6 gene expression in the central nervous system is necessary for fever response to lipopolysaccharide or IL-1 beta: a study on IL-6-deficient mice. *J Exp Med* 1996; 183: 311-316 [PMID: 8551238 DOI: 10.1084/jem.183.1.311]
- ⁴² Kopf M, Baumann H, Freer G, Freudenberg M, Lamers M, Kishimoto T, Zinkernagel R, Bluethmann H, Köhler G. Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice. *Nature* 1994; 368: 339-342 [PMID: 8127368 DOI: 10.1038/368339a0]
- ⁴³ Schindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorbani R, Clark SC, Dinarello CA. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood*. 1990 Jan 1;75(1):40-7. PMID: 2294996.
- ⁴⁴ Zhang XL, Topley N, Ito T, Phillips A. Interleukin-6 regulation of transforming growth factor (TGF)-beta receptor compartmentalization and turnover enhances TGF-beta1 signaling. *J Biol Chem*. 2005 Apr 1;280(13):12239-45. doi: 10.1074/jbc.M413284200. Epub 2005 Jan 20. PMID: 15661740.
- ⁴⁵ Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Møller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003 Aug;285(2):E433-7. doi: 10.1152/ajpendo.00074.2003. PMID: 12857678.
- ⁴⁶ Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O'Garra A. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol*. 1991 Dec 1;147(11):3815-22. PMID: 1940369.
- ⁴⁷ Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 2019 Feb 28;133(9):906-918. doi: 10.1182/blood-2018-11-882993. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30642917.
- ⁴⁸ van der Poll T, Herwald H. The coagulation system and its function in early immune defense. *Thromb Haemost*. 2014 Oct;112(4):640-8. doi: 10.1160/TH14-01-0053. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24696161.
- ⁴⁹ Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2001 Nov;86(5):1327-30. PMID: 11816725.
- ⁵⁰ Prentice CR. Acquired coagulation disorders. *Clin Haematol*. 1985 Jun;14(2):413-42. PMID: 3899441.
- ⁵¹ Warkentin TE. Microvascular Thrombosis and Ischaemic Limb Losses in Critically Ill Patients. *Hamostaseologie*. 2019 Feb;39(1):6-19. doi: 10.1055/s-0038-1676823. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30625509.
- ⁵² Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost*. 2018 Feb;16(2):231-241. doi: 10.1111/jth.13911. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29193703.

-
- ⁵³ Bermejo-Martin JF, Martín-Fernandez M, López-Mestanza C, Duque P, Almansa R. Shared Features of Endothelial Dysfunction between Sepsis and Its Preceding Risk Factors (Aging and Chronic Disease). *J Clin Med*. 2018 Oct 30;7(11):400. doi: 10.3390/jcm7110400. PMID: 30380785; PMCID: PMC6262336.
- ⁵⁴ Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*. 2014 Jan 1;5(1):66-72. doi: 10.4161/viru.26907. Epub 2013 Nov 1. PMID: 24185508; PMCID: PMC3916385.
- ⁵⁵ Burke-Gaffney A, Evans TW. Lest we forget the endothelial glycocalyx in sepsis. *Crit Care*. 2012 Dec 12;16(2):121. doi: 10.1186/cc11239. PMID: 22494667; PMCID: PMC3681368.
- ⁵⁶ Bedard K, Krause KH. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2007 Jan;87(1):245-313. doi: 10.1152/physrev.00044.2005. PMID: 17237347.
- ⁵⁷ Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, Davies NA, Cooper CE, Singer M. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet*. 2002 Jul 20;360(9328):219-23. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09459-X. PMID: 12133657.
- ⁵⁸ Frei B, Stocker R, England L, Ames BN. Ascorbate: the most effective antioxidant in human blood plasma. *Adv Exp Med Biol*. 1990;264:155-63. doi: 10.1007/978-1-4684-5730-8_24. PMID: 2244489.
- ⁵⁹ Wilson JX. Evaluation of vitamin C for adjuvant sepsis therapy. *Antioxid Redox Signal*. 2013 Dec 10;19(17):2129-40. doi: 10.1089/ars.2013.5401. Epub 2013 Jun 25. PMID: 23682970; PMCID: PMC3869437.
- ⁶⁰ Wilson JX. Mechanism of action of vitamin C in sepsis: ascorbate modulates redox signaling in endothelium. *Biofactors*. 2009 Jan-Feb;35(1):5-13. doi: 10.1002/biof.7. PMID: 19319840; PMCID: PMC2767105.
- ⁶¹ Zhou G, Kamenos G, Pendem S, Wilson JX, Wu F. Ascorbate protects against vascular leakage in cecal ligation and puncture-induced septic peritonitis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012 Feb 15;302(4):R409-16. doi: 10.1152/ajpregu.00153.2011. Epub 2011 Nov 23. PMID: 22116513; PMCID: PMC3293508.
- ⁶² May JM, Harrison FE. Role of vitamin C in the function of the vascular endothelium. *Antioxid Redox Signal*. 2013 Dec 10;19(17):2068-83. doi: 10.1089/ars.2013.5205. Epub 2013 May 29. PMID: 23581713; PMCID: PMC3869438.
- ⁶³ Fisher BJ, Kraskauskas D, Martin EJ, Farkas D, Puri P, Massey HD, Idowu MO, Brophy DF, Voelkel NF, Fowler AA 3rd, Natarajan R. Attenuation of sepsis-induced organ injury in mice by vitamin C. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014 Sep;38(7):825-39. doi: 10.1177/0148607113497760. Epub 2013 Aug 5. PMID: 23917525.
- ⁶⁴ May JM, Qu ZC, Nazarewicz R, Dikalov S. Ascorbic acid efficiently enhances neuronal synthesis of norepinephrine from dopamine. *Brain Res Bull*. 2013 Jan;90:35-42. doi: 10.1016/j.brainresbull.2012.09.009. Epub 2012 Sep 26. PMID: 23022576; PMCID: PMC3527656.
- ⁶⁵ Kim SR, Ha YM, Kim YM, Park EJ, Kim JW, Park SW, Kim HJ, Chung HT, Chang KC. Ascorbic acid reduces HMGB1 secretion in lipopolysaccharide-activated RAW 264.7 cells and improves survival rate in septic mice by activation of Nrf2/HO-1 signals. *Biochem Pharmacol*. 2015 Jun 15;95(4):279-89. doi: 10.1016/j.bcp.2015.04.007. Epub 2015 Apr 17. PMID: 25896849.
- ⁶⁶ Manning J, Mitchell B, Appadurai DA, Shakya A, Pierce LJ, Wang H, Nganga V, Swanson PC, May JM, Tantin D, Spangrude GJ. Vitamin C promotes maturation of T-cells. *Antioxid Redox Signal*. 2013 Dec 10;19(17):2054-67. doi: 10.1089/ars.2012.4988. Epub 2013 Feb 5. PMID: 23249337; PMCID: PMC3869442.
- ⁶⁷ Okamoto K, Tanaka H, Ogawa H, Makino Y, Eguchi H, Hayashi S, Yoshikawa N, Poellinger L, Umesono K, Makino I. Redox-dependent regulation of nuclear import of the glucocorticoid receptor. *J Biol Chem*. 1999 Apr 9;274(15):10363-71. doi: 10.1074/jbc.274.15.10363. PMID: 10187825.

-
- ⁶⁸ Bürzle M, Hediger MA. Functional and physiological role of vitamin C transporters. *Curr Top Membr*. 2012;70:357-75. doi: 10.1016/B978-0-12-394316-3.00011-9. PMID: 23177992.
- ⁶⁹ Tomaszefski JF Jr. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*. 2000 Sep;21(3):435-66. doi: 10.1016/s0272-5231(05)70158-1. PMID: 11019719.
- ⁷⁰ Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019 Feb;40(1):31-39. doi: 10.1055/s-0039-1683996. Epub 2019 May 6. PMID: 31060086; PMCID: PMC7060969.
- ⁷¹ Cardinal-Fernández P, Lorente JA, Ballén-Barragán A, Matute-Bello G. Acute Respiratory Distress Syndrome and Diffuse Alveolar Damage. New Insights on a Complex Relationship. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Jun;14(6):844-850. doi: 10.1513/AnnalsATS.201609-728PS. PMID: 28570160.
- ⁷² Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020 May;39(5):405-407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32362390; PMCID: PMC7118652.
- ⁷³ Bouadma L, Lescure FX, Lucet JC, Yazdanpanah Y, Timsit JF. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med*. 2020 Apr;46(4):579-582. doi: 10.1007/s00134-020-05967-x. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32103284; PMCID: PMC7079839.
- ⁷⁴ Kox M, Waalders NJB, Kooistra EJ, Gerretsen J, Pickkers P. Cytokine Levels in Critically Ill Patients With COVID-19 and Other Conditions. *JAMA*. 2020 Sep 3;324(15):1565-7. doi: 10.1001/jama.2020.17052. Epub ahead of print. PMID: 32880615; PMCID: PMC7489366.
- ⁷⁵ Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest*. 2020 May 1;130(5):2202-2205. doi: 10.1172/JCI137647. PMID: 32217834; PMCID: PMC7190904.
- ⁷⁶ Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 30;: PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299.
- ⁷⁷ Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, da Silva LFF, de Oliveira EP, Saldiva PHN, Mauad T, Negri EM. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun;18(6):1517-1519. doi: 10.1111/jth.14844. PMID: 32294295; PMCID: PMC7262093.
- ⁷⁸ Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA*. 2020 Apr 21;323(15):1499-1500. doi: 10.1001/jama.2020.3633. PMID: 32159735.
- ⁷⁹ Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32192578; PMCID: PMC7270045.
- ⁸⁰ Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Marik PE. The antiviral properties of vitamin C. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020 Feb;18(2):99-101. doi: 10.1080/14787210.2020.1706483. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31852327.
- ⁸¹ Webb AL, Villamor E. Update: effects of antioxidant and non-antioxidant vitamin supplementation on immune function. *Nutr Rev*. 2007 May;65(5):181-217. doi: 10.1111/j.1753-4887.2007.tb00298.x. PMID: 17566547.
- ⁸² May JM, Qu ZC. Ascorbic acid prevents oxidant-induced increases in endothelial permeability. *Biofactors*. 2011 Jan-Feb;37(1):46-50. doi: 10.1002/biof.134. Epub 2010 Dec 2. PMID: 21328627; PMCID: PMC3725122.

-
- ⁸³ Chen Y, Luo G, Yuan J, Wang Y, Yang X, Wang X, Li G, Liu Z, Zhong N. Vitamin C mitigates oxidative stress and tumor necrosis factor-alpha in severe community-acquired pneumonia and LPS-induced macrophages. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:426740. doi: 10.1155/2014/426740. Epub 2014 Sep 1. PMID: 25253919; PMCID: PMC4165740.
- ⁸⁴ Erol N, Saglam L, Saglam YS, et al. The Protection Potential of Antioxidant Vitamins Against Acute Respiratory Distress Syndrome: a Rat Trial. *Inflammation.* 2019 Oct;42(5):1585-1594. DOI: 10.1007/s10753-019-01020-2. PMID: 31081527.
- ⁸⁵ Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, Jordan TX, Oishi K, Panis M, Sachs D, Wang TT, Schwartz RE, Lim JK, Albrecht RA, tenOever BR. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell.* 2020 May 28;181(5):1036-1045.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026. Epub 2020 May 15. PMID: 32416070; PMCID: PMC7227586.
- ⁸⁶ Gan R, Rosoman NP, Henshaw DJE, et al. COVID-19 as a viral functional ACE2 deficiency disorder with ACE2 related multi-organ disease. *Medical Hypotheses.* 2020 Nov;144:110024. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110024. PMID: 32758871; PMCID: PMC7308773.
- ⁸⁷ Grommes J, Soehnlein O. Contribution of neutrophils to acute lung injury. *Mol Med.* 2011 Mar-Apr;17(3-4):293-307. doi: 10.2119/molmed.2010.00138. Epub 2010 Oct 18. PMID: 21046059; PMCID: PMC3060975.
- ⁸⁸ Mohammed BM, Fisher BJ, Kraskauskas D, Farkas D, Brophy DF, Fowler AA 3rd, Natarajan R. Vitamin C: a novel regulator of neutrophil extracellular trap formation. *Nutrients.* 2013 Aug 9;5(8):3131-51. doi: 10.3390/nu5083131. PMID: 23939536; PMCID: PMC3775246.
- ⁸⁹ Fisher BJ, Kraskauskas D, Martin EJ, Farkas D, Wegelin JA, Brophy D, Ward KR, Voelkel NF, Fowler AA 3rd, Natarajan R. Mechanisms of attenuation of abdominal sepsis induced acute lung injury by ascorbic acid. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012 Jul 1;303(1):L20-32. doi: 10.1152/ajplung.00300.2011. Epub 2012 Apr 20. PMID: 22523283.
- ⁹⁰ Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CH, Elliott CF, Xu Z, Berry S, Clermont G, Cooper G, Gomez H, Huang DT, Kellum JA, Mi Q, Opal SM, Talisa V, van der Poll T, Visweswaran S, Vodovotz Y, Weiss JC, Yealy DM, Yende S, Angus DC. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA.* 2019 May 28;321(20):2003-2017. doi: 10.1001/jama.2019.5791. PMID: 31104070; PMCID: PMC6537818.
- ⁹¹ Ruiz-Rodriguez JC, Plata-Menchaca EP, Chiscano-Camón L, Ruiz-Sanmartin A, Pérez-Carrasco M, Palmada C, Ribas V, Martínez-Gallo M, Hernández-González M, Gonzalez-Lopez JJ, Larrosa N, Ferrer R. Precision medicine in sepsis and septic shock: From omics to clinical tools. *World J Crit Care Med.* 2022 Jan 9;11(1):1-21. doi: 10.5492/wjccm.v11.i1.1. PMID: 35433311; PMCID: PMC8788206.
- ⁹² Antonucci E, Polo T, Giovini M, Girardis M, Martin-Loeches I, Nielsen ND, Lozsán FJC, Ferrer R, Lakbar I, Leone M. Refractory septic shock and alternative wordings: A systematic review of literature. *J Crit Care.* 2023 Jun;75:154258. doi: 10.1016/j.jccr.2023.154258. Epub 2023 Jan 25. PMID: 36706554.
- ⁹³ Leligdowicz A, Matthay MA. Heterogeneity in sepsis: new biological evidence with clinical applications. *Crit Care.* 2019 Mar 9;23(1):80. doi: 10.1186/s13054-019-2372-2. PMID: 30850013; PMCID: PMC6408778.
- ⁹⁴ Wong HR, Cvijanovich NZ, Allen GL, Thomas NJ, Freishtat RJ, Anas N, Meyer K, Checchia PA, Lin R, Shanley TP, Bigham MT, Wheeler DS, Doughty LA, Tegtmeyer K, Poynter SE, Kaplan JM, Chima RS, Stalets E, Basu RK, Varisco BM, Barr FE. Validation of a gene expression-based subclassification strategy for pediatric septic shock. *Crit Care Med.* 2011 Nov;39(11):2511-7. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182257675. PMID: 21705885; PMCID: PMC3196776.
- ⁹⁵ Ferrario M, Cambiagli A, Brunelli L, Giordano S, Caironi P, Guatteri L, Raimondi F, Gattinoni L, Latini R, Masson S, Ristagno G, Pastorelli R. Mortality prediction in patients with severe septic shock: a pilot

study using a target metabolomics approach. *Sci Rep.* 2016 Feb 5;6:20391. doi: 10.1038/srep20391. PMID: 26847922; PMCID: PMC4742912.

⁹⁶ Punyadeera C, Schneider EM, Schaffer D, Hsu HY, Joos TO, Kriebel F, Weiss M, Verhaegh WF. A biomarker panel to discriminate between systemic inflammatory response syndrome and sepsis and sepsis severity. *J Emerg Trauma Shock.* 2010 Jan;3(1):26-35. doi: 10.4103/0974-2700.58666. PMID: 20165718; PMCID: PMC2823139.

⁹⁷ Bauzá-Martinez J, Aletti F, Pinto BB, Ribas V, Odena MA, Díaz R, Romay E, Ferrer R, Kistler EB, Tedeschi G, Schmid-Schönbein GW, Herpain A, Bendjelid K, de Oliveira E. Proteolysis in septic shock patients: plasma peptidomic patterns are associated with mortality. *Br J Anaesth.* 2018 Nov;121(5):1065-1074. doi: 10.1016/j.bja.2018.05.072. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30336851.

⁹⁸ Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, Pinsky MR, Fine J, Krichevsky A, Delude RL, Angus DC; GenIMS Investigators. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med.* 2007 Aug 13-27;167(15):1655-63. doi: 10.1001/archinte.167.15.1655. PMID: 17698689; PMCID: PMC4495652.

⁹⁹ Jekarl DW, Lee SY, Lee J, Park YJ, Kim Y, Park JH, Wee JH, Choi SP. Procalcitonin as a diagnostic marker and IL-6 as a prognostic marker for sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013 Apr;75(4):342-7. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.12.011. Epub 2013 Feb 4. PMID: 23391607.

¹⁰⁰ Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Braun GG, Radespiel-Troeger M. Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis. *J Crit Care.* 2011 Feb;26(1):54-64. doi: 10.1016/j.jcrc.2010.04.011. Epub 2010 Jun 19. PMID: 20646905.

¹⁰¹ Bozza FA, Salluh JI, Japiassu AM, Soares M, Assis EF, Gomes RN, Bozza MT, Castro-Faria-Neto HC, Bozza PT. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Crit Care.* 2007;11(2):R49. doi: 10.1186/cc5783. PMID: 17448250; PMCID: PMC2206478.

¹⁰² Zhou F, Peng Z, Murugan R, Kellum JA. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med.* 2013 Sep;41(9):2209-20. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828cf412. PMID: 23860248; PMCID: PMC3758418.

¹⁰³ Scharf C, Liebchen U, Paal M, Irlbeck M, Zoller M, Schroeder I. Blood purification with a cytokine adsorber for the elimination of myoglobin in critically ill patients with severe rhabdomyolysis. *Crit Care.* 2021 Jan 28;25(1):41. doi: 10.1186/s13054-021-03468-x. PMID: 33509234; PMCID: PMC7844984.

¹⁰⁴ Guan M, Wang H, Tang X, Zhao Y, Wang F, Zhang L, Fu P. Continuous Renal Replacement Therapy With Adsorbing Filter oXiris in Acute Kidney Injury With Septic Shock: A Retrospective Observational Study. *Front Med (Lausanne).* 2022 Apr 8;9:789623. doi: 10.3389/fmed.2022.789623. PMID: 35463014; PMCID: PMC9024201.

¹⁰⁵ Friesecke S, Stecher SS, Gross S, Felix SB, Nierhaus A. Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock: a prospective single-center study. *J Artif Organs.* 2017 Sep;20(3):252-259. doi: 10.1007/s10047-017-0967-4. Epub 2017 Jun 6. PMID: 28589286.

¹⁰⁶ Paul R, Sathe P, Kumar S, Prasad S, Aleem M, Sakhalvalkar P. Multicentered prospective investigator initiated study to evaluate the clinical outcomes with extracorporeal cytokine adsorption device (CytoSorb®) in patients with sepsis and septic shock. *World J Crit Care Med.* 2021 Jan 9;10(1):22-34. doi: 10.5492/wjccm.v10.i1.22. PMID: 33505870; PMCID: PMC7805252.

¹⁰⁷ Brouwer WP, Duran S, Kuijper M, Ince C. Hemoadsorption with CytoSorb shows a decreased observed versus expected 28-day all-cause mortality in ICU patients with septic shock: a propensity-score-weighted retrospective study. *Crit Care.* 2019 Sep 18;23(1):317. doi: 10.1186/s13054-019-2588-1. PMID: 31533846; PMCID: PMC6749645.

¹⁰⁸ Hawchar F, László I, Öveges N, Trásy D, Ondrik Z, Molnar Z. Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: A proof of concept randomized, controlled pilot study. *J Crit Care.* 2019 Feb;49:172-178. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.11.003. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30448517.

-
- ¹⁰⁹ Rugg C, Klose R, Hornung R, Innerhofer N, Bachler M, Schmid S, Fries D, Ströhle M. Hemoadsorption with CytoSorb in Septic Shock Reduces Catecholamine Requirements and In-Hospital Mortality: A Single-Center Retrospective 'Genetic' Matched Analysis. *Biomedicines*. 2020 Nov 26;8(12):539. doi: 10.3390/biomedicines8120539. PMID: 33255912; PMCID: PMC7760738.
- ¹¹⁰ Kobe Y, Oda S, Matsuda K, Nakamura M, Hirasawa H. Direct hemoperfusion with a cytokine-adsorbing device for the treatment of persistent or severe hypercytokinemia: a pilot study. *Blood Purif*. 2007;25(5-6):446-53. doi: 10.1159/000111568. Epub 2007 Nov 23. PMID: 18037813; PMCID: PMC2813796.
- ¹¹¹ Schädler D, Pausch C, Heise D, Meier-Hellmann A, Brederlau J, Weiler N, Marx G, Putensen C, Spies C, Jörres A, Quintel M, Engel C, Kellum JA, Kuhlmann MK. The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoadsorption device on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2017 Oct 30;12(10):e0187015. doi: 10.1371/journal.pone.0187015. PMID: 29084247; PMCID: PMC5662220.
- ¹¹² Friesecke S, Stecher SS, Gross S, Felix SB, Nierhaus A. Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock: a prospective single-center study. *J Artif Organs*. 2017 Sep;20(3):252-259. doi: 10.1007/s10047-017-0967-4. Epub 2017 Jun 6. PMID: 28589286.
- ¹¹³ Schitteck GA, Zoidl P, Eichinger M, Orlob S, Simonis H, Rief M, Metnitz P, Fellingner T, Soukup J. Adsorption therapy in critically ill with septic shock and acute kidney injury: a retrospective and prospective cohort study. *Ann Intensive Care*. 2020 Nov 18;10(1):154. doi: 10.1186/s13613-020-00772-7. PMID: 33206229; PMCID: PMC7672170.
- ¹¹⁴ Mehta Y, Mehta C, Kumar A, George JV, Gupta A, Nanda S, Kochhar G, Raizada A. Experience with hemoadsorption (CytoSorb®) in the management of septic shock patients. *World J Crit Care Med*. 2020 Jan 31;9(1):1-12. doi: 10.5492/wjccm.v9.i1.1. PMID: 32104647; PMCID: PMC7031623.
- ¹¹⁵ Wendel Garcia PD, Hilty MP, Held U, Kleinert EM, Maggiorini M. Cytokine adsorption in severe, refractory septic shock. *Intensive Care Med*. 2021 Nov;47(11):1334-1336. doi: 10.1007/s00134-021-06512-0. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34471938; PMCID: PMC8409473.
- ¹¹⁶ Scharf C, Schroeder I, Paal M, Winkels M, Irlbeck M, Zoller M, Liebchen U. Can the cytokine adsorber CytoSorb® help to mitigate cytokine storm and reduce mortality in critically ill patients? A propensity score matching analysis. *Ann Intensive Care*. 2021 Jul 22;11(1):115. doi: 10.1186/s13613-021-00905-6. PMID: 34292421; PMCID: PMC8295971.
- ¹¹⁷ Paul R, Sathe P, Kumar S, Prasad S, Aleem M, Sakhalvalkar P. Multicentered prospective investigator initiated study to evaluate the clinical outcomes with extracorporeal cytokine adsorption device (CytoSorb®) in patients with sepsis and septic shock. *World J Crit Care Med*. 2021 Jan 9;10(1):22-34. doi: 10.5492/wjccm.v10.i1.22. PMID: 33505870; PMCID: PMC7805252.
- ¹¹⁸ Hawchar F, Tomescu D, Träger K, Joskowiak D, Kogelmann K, Soukup J, Friesecke S, Jacob D, Gummert J, Faltilhauser A, Aucella F, van Tellingen M, Malbrain MLNG, Bogdanski R, Weiss G, Herbrich A, Utzolino S, Nierhaus A, Baumann A, Hartjes A, Henzler D, Grigoryev E, Fritz H, Bach F, Schröder S, Weyland A, Gottschaldt U, Menzel M, Zachariae O, Novak R, Berden J, Haake H, Quintel M, Kloesel S, Kortgen A, Stecher S, Torti P, Nestler F, Nitsch M, Olboeter D, Muck P, Findeisen M, Bitzinger D, Kraßler J, Benad M, Schott M, Schumacher U, Molnar Z, Brunkhorst FM. Hemoadsorption in the critically ill-Final results of the International CytoSorb Registry. *PLoS One*. 2022 Oct 25;17(10):e0274315. doi: 10.1371/journal.pone.0274315. PMID: 36282800; PMCID: PMC9595535.
- ¹¹⁹ Huang P, Huang C, Xu H, Lu J, Tian R, Wang Z, Chen Y. Early Use of Blood Purification in Severe Epstein-Barr Virus-Associated Hemophagocytic Syndrome. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20193197
- ¹²⁰ Zabet MH, Mohammadi M, Ramezani M, Khalili H. Effect of high-dose Ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock. *J Res Pharm Pract*. 2016 Apr-Jun;5(2):94-100. doi: 10.4103/2279-042X.179569. PMID: 27162802; PMCID: PMC4843590.

-
- ¹²¹ Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest*. 2017 Jun;151(6):1229-1238. doi: 10.1016/j.chest.2016.11.036. Epub 2016 Dec 6. PMID: 27940189.
- ¹²² Assouline B, Faivre A, Verissimo T, Sangla F, Berchtold L, Giraud R, Bendjelid K, Sgardello S, Elia N, Pugin J, de Seigneux S, Legouis D. Thiamine, Ascorbic Acid, and Hydrocortisone As a Metabolic Resuscitation Cocktail in Sepsis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials With Trial Sequential Analysis. *Crit Care Med*. 2021 Dec 1;49(12):2112-2120. doi: 10.1097/CCM.0000000000005262. PMID: 34582409.
- ¹²³ Rowe S, Carr AC. Global Vitamin C Status and Prevalence of Deficiency: A Cause for Concern? *Nutrients*. 2020 Jul 6;12(7):2008. doi: 10.3390/nu12072008. PMID: 32640674; PMCID: PMC7400810.
- ¹²⁴ Spoelstra-de Man AME, Elbers PWG, Oudemans-van Straaten HM. Making sense of early high-dose intravenous vitamin C in ischemia/reperfusion injury. *Crit Care*. 2018 Mar 20;22(1):70. doi: 10.1186/s13054-018-1996-y. PMID: 29558975; PMCID: PMC5861638.
- ¹²⁵ Schorah CJ, Downing C, Piripitsi A, Gallivan L, Al-Hazaa AH, Sanderson MJ, Bodenham A. Total vitamin C, ascorbic acid, and dehydroascorbic acid concentrations in plasma of critically ill patients. *Am J Clin Nutr*. 1996 May;63(5):760-5. doi: 10.1093/ajcn/63.5.760. PMID: 8615361.
- ¹²⁶ Polidori MC, Mecocci P, Frei B. Plasma vitamin C levels are decreased and correlated with brain damage in patients with intracranial hemorrhage or head trauma. *Stroke*. 2001 Apr;32(4):898-902. doi: 10.1161/01.str.32.4.898. PMID: 11283389.
- ¹²⁷ Blee TH, Cogbill TH, Lambert PJ. Hemorrhage associated with vitamin C deficiency in surgical patients. *Surgery*. 2002 Apr;131(4):408-12. doi: 10.1067/msy.2002.122373. PMID: 11935131.
- ¹²⁸ Koch T. Antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 1999 Feb;25(2):134-6. doi: 10.1007/s001340050804. PMID: 10193536.
- ¹²⁹ Carr AC, Rosengrave PC, Bayer S, Chambers S, Mehrtens J, Shaw GM. Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes. *Crit Care*. 2017 Dec 11;21(1):300. doi: 10.1186/s13054-017-1891-y. PMID: 29228951; PMCID: PMC5725835.
- ¹³⁰ Fowler AA 3rd, Syed AA, Knowlson S, Sculthorpe R, Farthing D, DeWilde C, Farthing CA, Larus TL, Martin E, Brophy DF, Gupta S; Medical Respiratory Intensive Care Unit Nursing; Fisher BJ, Natarajan R. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med*. 2014 Jan 31;12:32. doi: 10.1186/1479-5876-12-32. PMID: 24484547; PMCID: PMC3937164.
- ¹³¹ de Grooth HJ, Manubulu-Choo WP, Zandvliet AS, Spoelstra-de Man AME, Girbes AR, Swart EL, Oudemans-van Straaten HM. Vitamin C Pharmacokinetics in Critically Ill Patients: A Randomized Trial of Four IV Regimens. *Chest*. 2018 Jun;153(6):1368-1377. doi: 10.1016/j.chest.2018.02.025. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29522710.
- ¹³² Rosengrave P, Spencer E, Williman J, Mehrtens J, Morgan S, Doyle T, Van Der Heyden K, Morris A, Shaw G, Carr AC. Intravenous vitamin C administration to patients with septic shock: a pilot randomised controlled trial. *Crit Care*. 2022 Jan 25;26(1):26. doi: 10.1186/s13054-022-03900-w. PMID: 35073968; PMCID: PMC8786621.
- ¹³³ Fowler AA 3rd, Truweit JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, Fisher B, Thacker LR 2nd, Natarajan R, Brophy DF, Sculthorpe R, Nanchal R, Syed A, Sturgill J, Martin GS, Sevransky J, Kashiouris M, Hamman S, Egan KF, Hastings A, Spencer W, Tench S, Mehkri O, Bindas J, Duggal A, Graf J, Zellner S, Yanny L, McPolin C, Hollrith T, Kramer D, Ojielo C, Damm T, Cassity E, Wieliczko A, Halquist M. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Oct 1;322(13):1261-1270. doi: 10.1001/jama.2019.11825. Erratum in: *JAMA*. 2020 Jan 28;323(4):379. PMID: 31573637; PMCID: PMC6777268.
- ¹³⁴ Hwang SY, Ryoo SM, Park JE, Jo YH, Jang DH, Suh GJ, Kim T, Kim YJ, Kim S, Cho H, Jo IJ, Chung SP, Choi SH, Shin TG, Kim WY; Korean Shock Society (KoSS). Combination therapy of vitamin C and

thiamine for septic shock: a multi-centre, double-blinded randomized, controlled study. *Intensive Care Med.* 2020 Nov;46(11):2015-2025. doi: 10.1007/s00134-020-06191-3. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32780166; PMCID: PMC7417779.

¹³⁵ Lamontagne F, Masse MH, Menard J, Sprague S, Pinto R, Heyland DK, Cook DJ, Battista MC, Day AG, Guyatt GH, Kanji S, Parke R, McGuinness SP, Tirupakuzhi Vijayaraghavan BK, Annane D, Cohen D, Arabi YM, Bolduc B, Marinoff N, Rochweg B, Millen T, Meade MO, Hand L, Watpool I, Porteous R, Young PJ, D'Aragon F, Belley-Cote EP, Carbonneau E, Clarke F, Maslove DM, Hunt M, Chassé M, Lebrasseur M, Lauzier F, Mehta S, Quiroz-Martinez H, Rewa OG, Charbonney E, Seely AJE, Kutsogiannis DJ, LeBlanc R, Mekontso-Dessap A, Mele TS, Turgeon AF, Wood G, Kohli SS, Shahin J, Twardowski P, Adhikari NKJ; LOVIT Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. Intravenous Vitamin C in Adults with Sepsis in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med.* 2022 Jun 23;386(25):2387-2398. doi: 10.1056/NEJMoa2200644. Epub 2022 Jun 15. PMID: 35704292.

¹³⁶ Stoppe C, Preiser JC, de Backer D, Elke G. Intravenous vitamin C in adults with sepsis in the intensive care unit: still LOVIT? *Crit Care.* 2022 Jul 30;26(1):230. doi: 10.1186/s13054-022-04106-w. PMID: 35908003; PMCID: PMC9339181.

¹³⁷ Ribas Ripoll VJ, Vellido A, Romero E, Ruiz-Rodríguez JC. Sepsis mortality prediction with the Quotient Basis Kernel. *Artif Intell Med.* 2014 May;61(1):45-52. doi: 10.1016/j.artmed.2014.03.004. Epub 2014 Mar 27. PMID: 24726036.

¹³⁸ Chiscano-Camón L, Ruiz-Rodríguez JC, Ruiz-Sanmartín A, Roca O, Ferrer R. Vitamin C levels in patients with SARS-CoV-2-associated acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2020 Aug 26;24(1):522. doi: 10.1186/s13054-020-03249-y. PMID: 32847620; PMCID: PMC7447967.

¹³⁹ Arvinte C, Singh M, Marik PE. Serum Levels of Vitamin C and Vitamin D in a Cohort of Critically Ill COVID-19 Patients of a North American Community Hospital Intensive Care Unit in May 2020: A Pilot Study. *Med Drug Discov.* 2020 Dec;8:100064. doi: 10.1016/j.medidd.2020.100064. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32964205; PMCID: PMC7499070.

¹⁴⁰ Xing Y, Zhao B, Yin L, Guo M, Shi H, Zhu Z, et al. Vitamin C supplementation is necessary for patients with coronavirus disease: An ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry finding. *J Pharm Biomed Anal.* 2021;196:113927.

¹⁴¹ Muhammad Y, Kani YA, Iliya S, Muhammad JB, Binji A, El-Fulaty Ahmad A, Kabir MB, Umar Bindawa K, Ahmed A. Deficiency of antioxidants and increased oxidative stress in COVID-19 patients: A cross-sectional comparative study in Jigawa, Northwestern Nigeria. *SAGE Open Med.* 2021 Feb 1;9:2050312121991246. doi: 10.1177/2050312121991246. PMID: 33614035; PMCID: PMC7871282.

¹⁴² Pincemail J, Cavalier E, Charlier C, Cheramy-Bien JP, Brevers E, Courtois A, Fadeur M, Meziane S, Goff CL, Misset B, Albert A, Defraigne JO, Rousseau AF. Oxidative Stress Status in COVID-19 Patients Hospitalized in Intensive Care Unit for Severe Pneumonia. A Pilot Study. *Antioxidants (Basel).* 2021 Feb 7;10(2):257. doi: 10.3390/antiox10020257. PMID: 33562403; PMCID: PMC7914603.

¹⁴³ Tomasa-Irriguible TM, Bielsa-Berrocal L. COVID-19: Up to 82% critically ill patients had low Vitamin C values. *Nutr J.* 2021 Jul 9;20(1):66. doi: 10.1186/s12937-021-00727-z. PMID: 34243781; PMCID: PMC8269403.

¹⁴⁴ Sinnberg T, Lichtensteiger C, Hill-Mündel K, Leischner C, Niessner H, Busch C, Renner O, Wyss N, Flatz L, Lauer UM, Hoelzle LE, Nohr D, Burkard M, Marongiu L, Venturelli S. Vitamin C Deficiency in Blood Samples of COVID-19 Patients. *Antioxidants (Basel).* 2022 Aug 15;11(8):1580. doi: 10.3390/antiox11081580. PMID: 36009299; PMCID: PMC9405075.

¹⁴⁵ Rozemeijer S, van der Horst FAL, de Man AME. Measuring vitamin C in critically ill patients: clinical importance and practical difficulties-Is it time for a surrogate marker? *Crit Care.* 2021 Aug 31;25(1):310. doi: 10.1186/s13054-021-03670-x. PMID: 34461968; PMCID: PMC8406604.

-
- ¹⁴⁶ Kox M, Waalders NJB, Kooistra EJ, Gerretsen J, Pickkers P. Cytokine Levels in Critically Ill Patients With COVID-19 and Other Conditions. *JAMA*. 2020 Sep 3;324(15):1565–7. doi: 10.1001/jama.2020.17052. Epub ahead of print. PMID: 32880615; PMCID: PMC7489366.
- ¹⁴⁷ Ingraham NE, Lotfi-Emran S, Thielen BK, Techar K, Morris RS, Holtan SG, Dudley RA, Tignanelli CJ. Immunomodulation in COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020 Jun;8(6):544-546. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30226-5. Epub 2020 May 4. PMID: 32380023; PMCID: PMC7198187.
- ¹⁴⁸ Schwindenhammer V, Girardot T, Chaulier K, Grégoire A, Monard C, Huriaux L, Illinger J, Leray V, Uberti T, Crozon-Clauzel J, Rimmelé T. oXiris® Use in Septic Shock: Experience of Two French Centres. *Blood Purif*. 2019;47 Suppl 3:1-7. doi: 10.1159/000499510. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30982028.
- ¹⁴⁹ Rizvi S, Danic M, Silver M, LaBond V. Cytosorb filter: An adjunct for survival in the COVID-19 patient in cytokine storm? a case report. *Heart Lung*. 2021 Jan-Feb;50(1):44-50. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.09.007. Epub 2020 Sep 18. PMID: 33041058; PMCID: PMC7500900.
- ¹⁵⁰ Mezger M, Eitel I, Ensminger S, Pogorzalek D, Huang Z, Graf T. Sequential Use of Hemoadsorption Using Cytosorb and Biosky Filter-Technology in A COVID-19 Patient Suffering from Severe ARDS. *Arch Clin Med Case Rep* 2020; 4 (5): 969-977.
- ¹⁵¹ Berlot G, Tomasini A, Roman Pognuz E, Randino A, Chiella F, La Fata C, Piva M, Amato P, di Maso V, Bianco F, Gerini U, Tomietto P, Trenti T. The Combined Use of Tocilizumab and Hemoadsorption in a Patient with SARS-COV-2-19-Associated Pneumonia: A Case Report. *Nephron*. 2020;144(9):459-462. doi: 10.1159/000509738. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32694244; PMCID: PMC7445375..
- ¹⁵² Damiani M, Gandini L, Landi F, et al. Extracorporeal cytokine hemadsorption in severe COVID-19 respiratory failure. *Respiratory Medicine*. 2021 Aug-Sep;185:106477. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106477. PMID: 34102594; PMCID: PMC8149172.
- ¹⁵³ Rampino T, Gregorini M, Perotti L, Ferrari F, Pattonieri EF, Grignano MA, Valente M, Garrone A, Islam T, Libetta C, Sepe V, Albertini R, Bruno R, Belliato M. Hemoperfusion with CytoSorb as Adjuvant Therapy in Critically Ill Patients with SARS-CoV2 Pneumonia. *Blood Purif*. 2021;50(4-5):566-571. doi: 10.1159/000511725. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33181508; PMCID: PMC7705939.
- ¹⁵⁴ Nassiri AA, Hakemi MS, Miri MM, Shahrami R, Koomleh AA, Sabaghian T. Blood purification with CytoSorb in critically ill COVID-19 patients: A case series of 26 patients. *Artif Organs*. 2021 Nov;45(11):1338-1347. doi: 10.1111/aor.14024. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34152629; PMCID: PMC8444787.
- ¹⁵⁵ Paisey C, Patvardhan C, Mackay M, Vuylsteke A, Bhagra SK. Continuous hemadsorption with cytokine adsorber for severe COVID-19: A case series of 15 patients. *The International Journal of Artificial Organs*. 2021 Oct;44(10):664-674. DOI: 10.1177/03913988211023782. PMID: 34128416.
- ¹⁵⁶ Villa G, Romagnoli S, De Rosa S, Greco M, Resta M, Pomarè Montin D, Prato F, Patera F, Ferrari F, Rotondo G, Ronco C. Blood purification therapy with a hemodiafilter featuring enhanced adsorptive properties for cytokine removal in patients presenting COVID-19: a pilot study. *Crit Care*. 2020 Oct 12;24(1):605. doi: 10.1186/s13054-020-03322-6. PMID: 33046113; PMCID: PMC7549343.