En Death Stranding conocemos la historia de Sam, un mensajero que trabaja en las Ciudades Unidas de Norteamérica, los actuales Estados Unidos. Su propósito es ayudar a la actual presidenta, Amelie, y la agencia para la que trabaja, Bridges, a recomponer el país haciendo encargos y sobre todo conectando al país a un renovado sistema de comunicaciones, la Red Chiral, que funciona como una especie de red social.

Sam se tiene que enfrentar a los Entes Varados, unas criaturas que parecen estar en un punto intermedio entre la vida y la muerte y que en determinados puntos del mapa se muestran vinculados a la intensa lluvia que deteriora todo lo que toca. Pero Sam pronto descubrirá que su relación con estas criaturas es singular, así como lo es la de algunos de los personajes secundarios que se irá encontrando.