

REVISIÓN

Biomarcadores en el enfoque de fenotipos de sepsis pediátrica. Aportes desde el laboratorio de urgencias

Biomarkers in the pediatric sepsis phenotype approach. Contributions from the emergency laboratory

Capecce, Fabrina¹; Ludueña, Marcia²

¹Servicio de Urgencias, Laboratorio de Urgencias y Emergencias, Hospital General de Niños Pedro Elizalde. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

²Servicio de Urgencias, Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Médico Policial Churruca - Visca. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Contacto: Capecce, Fabrina. Hospital Elizalde, Av. Montes de Oca 40 [C1270], Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; fabrinacapecce@gmail.com.

Resumen

Introducción: Si bien los biomarcadores de laboratorio tradicionales y los criterios clínicos son utilizados en diagnóstico, seguimiento y monitoreo de la sepsis, ninguno individualmente es suficiente. Surge un nuevo enfoque de fenotipos de sepsis para estratificar subgrupos de pacientes que podrían responder mejor a los tratamientos y mejorar la mortalidad. **Objetivo:** Describir y analizar los biomarcadores en el contexto del nuevo enfoque de fenotipos de sepsis y reflexionar sobre la contribución del laboratorio de urgencias. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos MEDLINE y LILACS con términos MeSH "pediatric" "sepsis" "phenotypes" y filtros "in the last 5 years" y "birth-18 years". Se adicionó una búsqueda con menor especificidad usando "pediatric" AND "sepsis". **Desarrollo:** La sepsis es una entidad clínica aún en debate, pero con cierto consenso respecto de criterios en pediatría. Ciertos marcadores de interés en la sepsis como el lactato, la procalcitonina, la proteína C reactiva han mostrado utilidad en pediatría para: detección temprana y diferenciación de otras condiciones inflamatorias, guiar el tratamiento y evaluar gravedad y predecir mortalidad. Sin embargo, la sepsis es un síndrome heterogéneo y los marcadores tradicionales no han sido tan fiables; por esto, el desarrollo de nuevas terapias específicas requiere centrarse en subconjuntos de pacientes. Se pueden clasificar tres fenotipos principales: inflamatorio (respuesta inflamatoria exagerada y aumento de citoquinas proinflamatorias), de inmunosupresión (respuesta inmunitaria disminuida y aumento en la producción de citoquinas antiinflamatorias) y de coagulación (activación exagerada del sistema de coagulación y formación de microtrombos). El laboratorio de urgencias desempeña un papel importante en la identificación etiológica de los agentes infecciosos, pruebas de sensibilidad antibiótica y medición de biomarcadores y contribuye al manejo efectivo de la sepsis.

Palabras clave: pediátrico, sepsis, fenotipos, laboratorio, biomarcadores.

Abstract

Introduction: Although traditional laboratory biomarkers and clinical criteria are used in the diagnosis, follow-up and monitoring of sepsis, none is sufficient individually. A new pediatric sepsis phenotype approach has emerged to stratify subgroups of patients who could respond better to therapies and thus reduce mortality. **Objective:** To describe and analyze biomarkers in the context of the new pediatric sepsis phenotype approach, and reflect on the contribution from the emergency laboratory. **Materials and methods:** A bibliographic review was carried out using the MEDLINE and LILACS databases with the MeSH terms "pediatric", "sepsis" and "phenotypes", and filters "in the last 5 years" and "birth-18 years". A search with less specificity was added using "pediatric" AND "sepsis". **Development:** Sepsis is a clinical entity still under debate, with a consensus regarding pediatric criteria. Certain sepsis markers of interest such as lactate, procalcitonin, and C-reactive protein have shown utility in pediatrics for early detection and differentiation of other inflammatory conditions and to guide treatment and assess severity, and predict mortality. However, sepsis is a heterogeneous syndrome and traditional markers have not been as reliable, and the development of new targeted therapies requires targeting subsets of patients. There are three main phenotypes: inflammatory (exaggerated inflammatory response and increased proinflammatory cytokines), immunosuppressive (decreased immune response and increased production of anti-inflammatory cytokines), and coagulation (exaggerated activation of the coagulation system and formation of microthrombi). The emergency laboratory plays an important role in the etiological identification of infectious agents, antibiotic susceptibility testing and measurement of biomarkers, and contributes to the effective management of sepsis.

Key words: pediatric, sepsis, phenotypes, laboratory, biomarkers

Introducción

La sepsis es una de las principales causas de muerte e ingreso de individuos en las unidades de cuidado intensivo (UCI), con una media global recientemente estimada en 49 millones de casos anuales y una elevada mortalidad (30 - 40 %).¹ Por este motivo continúa siendo una prioridad en la salud pública. Representa la principal causa de muerte en los niños fallecidos en UCI pediátricas del mundo. En Argentina, un estudio multicéntrico epidemiológico realizado con 2559 pacientes de 59 UCI pediátricas reportó una frecuencia de sepsis grave del 13,8 %², lo que muestra que también es una de las primeras causas de muerte en UCI.

La mayoría de los niños que mueren de sepsis desarrolla insuficiencia orgánica múltiple (IOM), dado que el tratamiento está dirigido a eliminar el foco de infección y dar soporte a los órganos en forma precoz, sin abordar en profundidad la fisiopatología de la inflamación.³

En la actualidad, las definiciones pediátricas de la sepsis continúan en discusión y no están completamente estandarizadas, como ocurre en la población adulta en la actualización del año 2016 del *Tercer Documento Internacional de Consenso (Sepsis-3)*.⁴

Los biomarcadores biológicos de laboratorio tradicionales y los criterios clínicos son utilizados en el diagnóstico y seguimiento de la sepsis para evaluar el pronóstico del paciente y para monitorear el tratamiento. Un aspecto importante es la identificación del agente etiológico que produce la infección. El cultivo y aislamiento microbiológicos continúan siendo el diagnóstico de referencia, con algunas desventajas como el tiempo en la obtención de los resultados, en especial en infecciones por gérmenes resistentes u hongos, que retrasa el inicio del tratamiento o la rotación del antibiótico.⁵

En los últimos años, este paradigma ha cambiado debido a que se demostró cómo la respuesta inmunitaria del paciente séptico tiene un papel clave en el desarrollo de la enfermedad, independientemente del agente causal, lo que demuestra la necesidad de repensar el abordaje de estos pacientes.

Ciertos marcadores han sido de particular interés en la sepsis como el lactato, la procalcitonina (PCT) y la proteína C reactiva (PCR). La PCT ha mostrado utilidad para el diagnóstico de sepsis en pacientes pediátricos³, para la detección temprana y diferenciación de otras condiciones inflamatorias; para guiar el tratamiento antibiótico⁶ y para evaluar gravedad y predecir mortalidad. La PCR se asoció a funciones similares a la PCT, pero se eleva más tardíamente y es considerada menos específica para el diagnóstico de sepsis.⁷

El lactato es un marcador de la función y metabolismo celular, y su elevación es indicador de hipoperfusión tisular sistémica e indica gravedad de la sepsis. Sin embargo, su uso individual ha perdido peso y se recomienda combinarlo con otros marcadores de hipoperfusión para guiar las primeras horas de reanimación.⁸ Otros marcadores que pronostican una mayor mortalidad en la sepsis incluyen la hemoglobina libre de células plasmáticas, la interleuquina (IL) 8 y la angiopoietina 1 y 2.⁹

Existen otros marcadores emergentes como la presepsina, el receptor desencadenante soluble expresado en las células mieloides 1 (TREM-1), la proadrenomodulina (ProADM), el receptor de activación del plasminógeno tipo uroquinasa (uPAR), entre otros, pero es importante destacar que un aspecto limitante puede ser la baja disponibilidad de estas determinaciones en los laboratorios de urgencias, especialmente en nuestro medio.

Ningún biomarcador, de forma individual, es suficiente para el diagnóstico preciso de sepsis; además, sus niveles pueden variar en función de la etapa y la gravedad de la sepsis, de la enfermedad de base, la edad y el estado clínico del paciente.

En este contexto, se propone un análisis basado en un enfoque combinado de marcadores tradicionales, sumado a nuevos y más variados biomarcadores que permitan estratificar a los pacientes sépticos en diversos subtipos o fenotipos con características observables y mecanismos fisiopatológicos comunes, de hiperinflamación e inmunosupresión, incluyendo aquellos que pueden desarrollar una inmunoparálisis.¹⁰

El enfoque de fenotipos de sepsis es un área de investigación activa y prometedora, ya que, combinando mayor cantidad de biomarcadores de laboratorio y criterios clínicos, se podrían identificar de manera más eficiente subgrupos de pacientes a través de fenotipos, en grupos más homogéneos y específicos, con características clínicas y biológicas comunes, que podrían responder mejor a las decisiones diagnósticas y terapéuticas.⁹ A su vez, estos fenotipos predicen respuestas diferenciales a las terapias y varían en la mortalidad en análisis retrospectivos de ensayos clínicos en síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y sepsis, hallazgos que necesitan ser validados en estudios longitudinales prospectivos.⁹

Este nuevo enfoque contrasta con el uso de definiciones amplias de consenso de los síndromes en cuidados intensivos, basadas en criterios clínicos estandarizados, y persigue el objetivo de establecer pautas específicas de resucitación, a la vez que guiar el tratamiento en forma más individualizada y específica en los pacientes.¹¹

El pronóstico de la sepsis depende de la celeridad en su sospecha diagnóstica y del inicio del tratamiento oportuno. Por ello, el uso sistemático de un conjunto de medidas de reconocimiento y tratamiento precoz basadas en signos vitales, exploración física, factores de riesgo y marcadores de laboratorio puede contribuir a mejorar su desarrollo y morbimortalidad.¹² En este contexto de análisis, se plantean los siguientes interrogantes:

¿Qué cambios se suscitan en torno a los biomarcadores proteicos más tradicionales utilizados en sepsis en el contexto del nuevo enfoque basado en subtipos o fenotipos?

¿Cuáles es el papel del laboratorio de urgencias en la facilitación de herramientas para el nuevo enfoque de fenotipos de sepsis?

El objetivo de este estudio fue describir y analizar los biomarcadores tradicionales utilizados en sepsis en el contexto del nuevo enfoque basado en fenotipos y reflexionar sobre cómo el laboratorio de urgencias puede contribuir al nuevo enfoque.

Tabla I. Términos y definiciones de sepsis en pediatría.**Sepsis:**

sospecha de infección o infección confirmada + 2 de los siguientes criterios

(al menos uno debe ser T^a o el recuento GB):

- T^a central >38,5° o <36°
- Taquicardia >2 DS p/edad sin otras causas o inexplicada y persistente >30 min o bradicardia <p10 en niños <1 año sin otras causas o inexplicada y persistente >30 min.
- Taquipnea >2 DS o necesidad de ventilación mecánica por un proceso agudo sin otras causas.
- Leucocitosis o leucopenia p/edad (sin otras causas) o >10% formas inmaduras.

Sepsis grave: sepsis + disfunción orgánica*

***Disfunción orgánica:** disfunción cardiovascular o síndrome de distrés respiratorio agudo o ≥2 disfunciones de otros órganos:

Disfunción cardiovascular:

a pesar de expansión adecuada con administración de fluidos isotónicos ≥40 ml/kg en 1 h,

- PA <p5 p/edad o PAS <2 DS por debajo de lo normal p/edad, o
- necesidad de drogas vasoactivas para mantener PA en rango normal (dopamina >5 µg/kg/min o cualquier dosis de adrenalina, noradrenalina o dobutamina), o
- hipoperfusión tisular [2 de los siguientes]:
 - acidosis metabólica inexplicable (déficit de bases > -5 mEq/l)
 - incremento de lactato arterial >2 veces que el normal
 - oliguria < 0,5 ml/kg/h
 - relleno capilar alargado >5 seg
 - gradiente de TA central-periférica >3 °C

Disfunción respiratoria:

PaO₂/FiO₂ (PAFI) <300 sin cardiopatía cianótica o enfermedad pulmonar previas

- Si PAFI ≤200, con infiltrado bilateral, inicio agudo y no evidencia de fallo cardiaco izquierdo, sería un SDRA, o
- PaCO₂ >65 (o >20 mmHg sobre la PaCO₂ basal), o
- probada necesidad de O₂ o requerimiento FiO₂ >50% para SatO₂ ≥92%, o
- necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva no electiva

Disfunción neurológica:

score Glasgow ≤11 o cambio brusco con descenso de ≥3 puntos desde un score basal anormal

Disfunción hematológica:

recuento plaquetario <80000/mm³ o descenso del 50% del valor previo dentro de los 3 últimos días (en pacientes crónicos hematooncológicos) o RIN >2

Disfunción renal:

creatinina sérica ≥2 veces que lo normal p/edad o el doble de la basal

Disfunción hepática:

bilirrubina total ≥4 mg/dl (no en neonatos) o ALT >2 veces más que la normal p/edad

Shock séptico: sepsis con disfunción cardiovascular

► Ta, temperatura corporal; GB, glóbulos blancos; DS, desvío estándar; p, percentil; PA, presión arterial; PAS presión arterial sistólica; PaO₂, presión arterial de oxígeno; FiO₂, fracción inspirada de oxígeno; PAFI, relación PaO₂/FiO₂; SatO₂, saturación de oxígeno; RIN, relación internacional normalizada. Adaptado de Sánchez-Díaz y col.¹²

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de revisión bibliográfica a partir de la búsqueda, selección y análisis de artículos científicos. Se realizaron búsquedas en la base de datos MEDLINE a través de su buscador PubMed y en la base Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS).

En el buscador PubMed, se utilizaron los términos *MeSH* “*pediatric*” “*sepsis*” “*phenotypes*” y se obtuvieron 573 resultados; se aplicaron los filtros de fecha de publicación “*in the last 5 years*” y edad de la población “*birth-18 years*” y se redujo el número a 158 resultados. Se adicionaron los filtros del diseño de estudio “*Clinical trial*” y se obtuvieron 6 resultados con un artículo relacionado; con *metaanálisis* se obtuvieron 3 resultados no relacionados, y con “*Systematic Review*”, también se obtuvieron 3 resultados no relacionados con la temática. Se utilizó otra estrategia de búsqueda adicionando las palabras clave “*immune paralysis*” sin filtros adicionales y se obtuvieron 6 resultados con 2 artículos relacionados.

Se sumó una búsqueda con menor especificidad en el buscador PubMed utilizando sólo los términos “*pediatric*” AND “*sepsis*” y los filtros *tipo de artículo* “*Meta-Analysis*” y *fecha de publicación* “*in the last 5 years*”, y se recuperó un artículo relacionado.

La estrategia de búsqueda en LILACS se basó en varias combinaciones de palabras clave, sin la obtención de resultados. La combinación de las palabras “*sepsis y phenotypes*” arrojó 22 resultados, con seis artículos relacionados, disponibles en texto completo.

También se incorporaron otros artículos de relevancia, relacionados con el tema de estudio, hallados por relación y similitud de los algoritmos de los buscadores descriptos, y otros artículos pertenecientes a diferentes grupos de investigación, instituciones de salud y entidades científicas de referencia como la Sociedad Argentina de Pediatría.

Desarrollo

La sepsis afecta a millones de personas en todo el mundo y es una de las principales causas de morbimortalidad y gasto de recursos sanitarios. Su incidencia varía según los diferentes estudios, los criterios de identificación, la metodología y la población estudiada.¹³ Según datos globales recientes, la incidencia de sepsis alcanza un punto máximo en la primera infancia con un segundo pico de incidencia entre los adultos mayores.¹

La situación epidemiológica de la sepsis se encuentra en constante cambio. Se observa que están disminuyendo las sepsis adquiridas de la comunidad en pacientes sanos, producidas por microorganismos incluidos en el calendario de vacunación, y se encuentran en aumento en pacientes hospitalizados con comorbilidades, inmunosuprimidos y con enfermedades de base¹², lo que dificulta los esquemas de tratamiento antibiótico empírico inicial y evidencia una necesidad de individualizarlos y adaptarlos a cada situación particular.

En niños, los estudios epidemiológicos para estimar con certeza el impacto de la sepsis son escasos, sin embargo, se estima una incidencia de 22 - 60 sepsis/100000 niños, que aumenta en menores de un año a 500 - 900/100000, con una mortalidad hospitalaria global que oscila entre un 1 y 7 %, y, en UCI pediátrica, entre 8 y 23 %.¹⁴

En un estudio multicéntrico epidemiológico en Argentina, se estudiaron 2559 pacientes de 59 UCIs pediátricas y se reportó una frecuencia de sepsis grave del 13,8 %.²

Si bien la sepsis es una entidad clínica que aún se encuentra en debate, se ha llegado a un consenso respecto de algunos criterios para su uso en pediatría.

Los primeros enfoques de la sepsis basados en el SRIS^{15,16} tenían limitaciones, dado que no necesariamente reflejaban una respuesta anómala del huésped que representara una amenaza para la supervivencia, y los criterios aparecían en otras patologías. Este síndrome definía la sepsis grave en niños como la presencia de una infección acompañada de disfunción orgánica y el shock séptico como un subtipo de sepsis que, a pesar de una adecuada expansión de volumen, presentaba hipotensión arterial o taquicardia con signos de hipoperfusión tisular. Se planteó entonces que la sepsis, la sepsis grave y el shock séptico eran estadios graduales y progresivos de una misma enfermedad.

Si bien se utilizó muchos años la definición de SRIS, fue difícil de llevar a la práctica debido a que incluía parámetros con baja especificidad para detectar infección como la temperatura, la frecuencia cardíaca (FC) y el recuento de glóbulos blancos (RGB) en sangre periférica, dado que existen diversas situaciones clínicas que causan inflamación sistémica sin la presencia de un foco infeccioso.

En el año 2001, la definición de sepsis fue revisada (Sepsis-2)¹⁶ y, aunque no se modificó, se incluyeron más criterios para garantizar una identificación precoz, entre los cuales aparecen por primera vez biomarcadores, marcadores de laboratorio como la proteína C reactiva (PCR) y la PCT.¹⁷

Algunos autores plantearon la necesidad de redefinir la sepsis e incluir la evidencia de disfunción orgánica en la misma. El consenso pediátrico de la campaña *Surviving Sepsis* publicado en 2020¹⁴ consideró la presencia de sepsis cuando se encuentra asociada a disfunción orgánica y de shock séptico cuando se asocia a disfunción cardiovascular, siguiendo los criterios de Goldstein del año 2005. En cuanto a la definición de disfunción orgánica, recomendó también utilizar los criterios de Goldstein 2005 (Tabla I) o el *score* SOFA adaptado a pediatría, en la línea con los criterios de Sepsis-3 (Tabla II).

El consenso Sepsis-3⁴ se basa en la biofisiopatología de la sepsis, que incluye las funciones orgánicas, la biología celular, la bioquímica, la inmunología y la circulación y enfatiza lo importante del desarrollo de una respuesta no homeostática y desregulada del huésped a la infección. Esto incrementa la potencial mortalidad en los individuos, que supera considerablemente a una infección directa; por ello, la necesidad de un reconocimiento rápido y urgente.

Tabla II. Score SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) adaptado a pediatría.

	Puntaje				
	0	1	2	3	4
Criterio respiratorio					
PAFI (mmHg)*	>400	300 - 399	200 - 299	100 - 199	<100
SaO ₂ /FiO ₂	>292	264 - 291	221 - 264	220 - 148**	<148**
Criterio cardiovascular					
PA (mmHg)					
<1 mes	≥46	<46			
1 - 11 m	≥55	<55			
12 - 23 m	≥60	<60			
24 - 59 m	≥62	<62			
60 - 143 m	≥65	<65			
144 - 216 m	≥67	<67			
>216 m	≥70	<70			
Drogas (ug/kg/min)			DA ≤5 dobutamina	DA = 5,1-15 A ≤0,1 NA ≤0,1	DA >15 A >0,1 NA >0,1
Criterio SNC					
Glasgow	15	13 - 14	12 - 10	9 - 6	<6
Criterio renal					
Diuresis (mL/día)				<500	<200
Creatinina (mg/dL)	<0,8	0,8 - 0,9	1,0 - 1,1	1,2 - 1,5	≥1,6
<1 mes	<0,3	0,3 - 0,4	0,5 - 0,7	0,8 - 1,1	≥1,2
1 - 11 m	<0,4	0,4 - 0,5	0,6 - 1,0	1,1 - 1,4	≥1,5
12 - 23 m	<0,6	0,6 - 0,8	0,9 - 1,5	1,6 - 2,2	≥2,3
24 - 59 m	<0,7	0,7 - 1	1,1 - 1,7	1,8 - 2,5	≥2,6
60 - 143 m	<1	1,0 - 1,6	1,7 - 2,8	2,9 - 4,1	≥4,2
144 - 216 m	<1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 3,4	3,5 - 4,9	≥5
>216 m					
Criterio coagulación					
Plaquetas/mm ³	≥150000	100000- 149000	50000 - 99000	20000- 49000	<20000
Criterio hepático					
Bilirrubina t (mg/dL)	<1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	>12,0

► *Si no se dispone de PAFI, utilizar SaO₂/FiO₂ **con soporte respiratorio. PaO₂, presión arterial de oxígeno; FiO₂, fracción inspirada de oxígeno; PAFI, relación PaO₂/FiO₂; SaO₂, saturación de oxígeno; PA, presión arterial; DA, dopamina; A, adrenalina; NA, noradrenalina; SNC, sistema nervioso central. Adaptado de Sánchez-Díaz y col.¹²

En los pacientes con sospecha de sepsis, es necesario realizar exámenes de los biomarcadores de laboratorio en relación con el objetivo buscado. Algunos de los análisis que resultan de utilidad en el paciente séptico se observan en la Tabla III.

La sepsis es un síndrome heterogéneo e impreciso que incluye múltiples fenotipos, que muestran diferentes respuestas y susceptibilidad a terapias específicas. Hasta el momento, parece que el uso de marcadores tradicionales de laboratorio no ha proporcionado una ayuda tan fiable para identificar la sepsis e incluso su gravedad, y que el desarrollo de nuevas terapias requerirá centrarse en subconjuntos de pacientes.⁹

Surge, entonces, el enfoque del análisis de los subtipos o fenotipos de sepsis en pediatría para identificar qué niños sépticos tendrían más probabilidades de beneficiarse al instaurarse un tratamiento u otro de manera adecuada y precoz.

En los últimos años, se ha puesto un énfasis considerable en caracterizar los fenotipos de sepsis en pacientes críticamente enfermos. Estos fenotipos podrían tener implicancias pronósticas y terapéuticas y se estudian en el contexto de la medicina de precisión en el entorno de cuidados intensivos.

La mayoría de los niños que mueren de sepsis lo hacen por el desarrollo de IOM; por ello, el tratamiento debe estar dirigido a eliminar el foco de infección y a dar soporte a los órganos desde la perspectiva de la fisiopatología de la inflamación.

La identificación y clasificación de diferentes fenotipos ha incluido enfoques basados en datos de marcadores moleculares como la expresión génica y datos clínicos de los pacientes, además del análisis de los biomarcadores más tradicionales.¹⁸

Estudios de biomarcadores en adultos con sepsis y SDRA han demostrado que la estratificación en subfenotipos específicos conduce a una identificación eficiente de los pacientes

que podrían responder mejor a las diferentes intervenciones. Sinha y col.²⁹ probaron dos subfenotipos de SDRA (hiperinflamatorio y no inflamatorio) para determinar la respuesta al tratamiento con estatinas. La mortalidad a los 60 y 90 días fue mayor en el subfenotipo hiperinflamatorio y no hubo diferencias en la respuesta al tratamiento entre los grupos.

Seymour y col.²⁰ analizaron más de 20000 adultos que cumplieron con los criterios de Sepsis-3 dentro de las 6 horas del ingreso hospitalario. Se estudiaron 27 biomarcadores séricos que reflejan la respuesta del huésped a la sepsis incluyendo los dominios de la función inflamatoria, endotelial, de coagulación y de órganos vitales (Tabla IV). Se identificaron cuatro subfenotipos de sepsis denominados α , β , γ y δ , que se correlacionaron con los patrones de respuesta del huésped y los resultados clínicos.

El fenotipo α fue el más frecuente (33 %) e incluyó a los pacientes con menor administración de vasopresor; en el fenotipo β , los pacientes eran de mayor edad y presentaban mayor carga de enfermedad crónica y disfunción renal; en el γ , los pacientes tenían más inflamación y disfunción pulmonar y, en el fenotipo δ , presentaban mayor disfunción hepática y shock séptico. La mortalidad a los 28 y 365 días fue mayor entre el fenotipo δ frente a los otros 3 fenotipos ($p < 0,001$). Hubo diferencias consistentes en los patrones de biomarcadores por fenotipo y, por ello, este grupo de investigación sugirió que la identificación de fenotipos de sepsis puede contribuir a comprender las distintas respuestas a los tratamientos y a diseñar nuevos ensayos clínicos.²⁰

El desafío en pediatría es mayor debido a la escasa información disponible, sin embargo, hace algunos años existen líneas de investigación que plantean la hipótesis de tres fenotipos inflamatorios de sepsis que podrían aplicarse a pacientes pediátricos²¹: 1) IOM asociada a inmunoparálisis, 2) IOM asociada a trombocitopenia y 3) IOM secuencial con

Tabla III. Parámetros de laboratorio y exámenes complementarios en el paciente séptico.

	Abordaje inicial	En relación con la sospecha clínica
Diagnóstico clínico	HMG, PCR, PCT	
Valoración sistémica, gravedad y pronóstico	EAB, lactato, coagulación, glucemia, ionograma, calcio iónico, urea, creatinina, transaminasas, bilirrubina, ecografía, ecocardiografía, troponina, NT-ProBNP	
Evaluación del foco de infección		examen LCR, imágenes
Confirmación del agente etiológico	Hemocultivo	urocultivo, cultivo LCR, otros cultivos, técnicas moleculares

► HMG, hemograma; PCR, proteína C reactiva; PCT, procalcitonina; EAB, estado ácido base; LCR, líquido cefalorraquídeo.

disfunción hepatobiliar. En la Tabla V, se observan los criterios clínicos y biomarcadores utilizados para definir los fenotipos inflamatorios de sepsis en pediatría.

Los tres fenotipos se asociaron con una mayor inflamación y peores resultados al compararse con niños sépticos sin la identificación de estos fenotipos, pero la hipótesis debe confirmarse en otros estudios clínicos multicéntricos de pacientes pediátricos con IOM.

Los niños que presentaron el fenotipo IOM asociada a inmunoparálisis o síndrome de inmunoparálisis se caracterizaban por tener agotamiento de los órganos linfoides, una reducción prolongada de la función inmune innata y adaptativa y una respuesta disminuida del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) a la endotoxina bacteriana, además de una expresión disminuida de HLA-DR en monocitos o linfopenia durante más de tres días. En estos pacientes, se observó que la función inmune podía restaurarse mediante la modulación inmunitaria o la disminución gradual del inmunosupresor. En este fenotipo, la hiperinflamación se relacionó con una infección persistente, una menor respuesta del TNF acompañada de una respuesta sistémica aumentada de IL-6 y IL-10.

En el fenotipo IOM asociada a trombocitopenia, se observó una reducción de la enzima ADAMTS13 que contribuye a la incapacidad para eliminar los multímeros del factor de von Willebrand, y la consecuente formación de coágulos plaquetarios y microangiopatía trombótica (MAT), que puede revertirse con terapia de recambio plasmático. La hiperinflamación en estos niños se asocia con la sobreactivación del complemento y el desarrollo de la púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa) y con necrosis relacionada con la trombosis microvascular en la coagulación intravascular diseminada (CID). En estos casos, el tratamiento de elección sería el fármaco eculizumab, un anticuerpo dirigido contra el componente del complemento C5a, que se encuentra aprobado por la FDA para el SUHa, dado que revierte la inflamación provocada por la hipercomplementemia.

Los niños que presentan el último de los fenotipos descritos, IOM con disfunción hepatobiliar (respiratoria seguida, varios días después, por disfunción hepática), son más propensos a la disfunción de las células *natural killer* o linfocitos T citotóxicos. Las infecciones virales les causan linfoproliferación con liberación de fas ligando soluble (sFasL), hemofagocitosis y daño hepático mediado por sFasL, que puede responder a diversas estrategias de tratamiento. La hiperinflamación en estos niños puede estar relacionada con su incapacidad para responder a infecciones virales o para inducir la apoptosis de células inmunitarias activadas. Se recomienda el uso de rituximab (anticuerpo anti-CD20) para revertir la enfermedad linfoproliferativa.

La identificación de diferentes fenotipos de sepsis podría tener numerosas utilidades: por ejemplo, en el estudio de Wong y col.²², desarrollaron un modelo de riesgo de mortalidad en sepsis llamado *Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model* (PERSEVERE), basado en cinco biomarcadores: ligando de

Tabla IV. Biomarcadores séricos estudiados en Seymour y col.²⁰

Antitrombina III
Proteína C reactiva
Colágeno IV
Dímero D
Selectina E
Factores de coagulación V y IX
Moléculas de adhesión endotelial ICAM y VCAM
IL: 1b, 6, 8, 19, 12
Molécula de injuria renal 1 (KIM-1)
Inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1)
Procalcitonina
Actividad del plasminógeno
Actividad de la proteína S y la proteína C
Protrombina
Selectina-P
Complejo trombina - antitrombina (TAT)
Inhibidor de metaloproteinasa 2 (TIMP-2)

► Adaptado de eTable2, material suplementario de Seymour y col.²⁰

quimiocina CC3 (CCL3), IL8, proteína de choque térmico 1B (HSPA1B), granzima B (GZMB) y metalopeptidasa de matriz 8 (MMP8) y luego, PERSEVERE II donde se agregó el recuento plaquetario al ingreso como variable predictora. Se evaluó cómo varía la supervivencia de los pacientes con la medición de diferentes biomarcadores.

Wong y col propusieron que esta herramienta de estratificación de riesgo podría ser útil en el desarrollo de los ensayos clínicos. Evaluaron el rendimiento de PERSEVERE y PERSEVERE II en una cohorte heterogénea de niños con shock séptico, prospectivamente, y luego probaron la capacidad de los biomarcadores para estimar el riesgo inicial de mortalidad en un modelo murino de sepsis experimental. Observaron que la asociación entre los biomarcadores y el resultado de la sepsis se conserva en ratones. En la Figura 1, se exhiben las curvas de supervivencia a los 28 días para los grupos de riesgo alto, intermedio y bajo definidos según PERSEVERE II, y se muestra una mayor utilidad de estos para el pronóstico.

Por último, valoraron la utilidad de este modelo para probar intervenciones terapéuticas experimentales. Se evaluaron dos estrategias terapéuticas guiadas por los biomarcadores y observaron que los ratones identificados como de alto riesgo de mortalidad tenían una mayor carga bacteriana y mejoraban con dosis más altas de antibióticos. La asociación entre una mayor carga de patógenos y un mayor riesgo

de mortalidad se corroboró entre los niños gravemente enfermos con shock séptico.

Por otro lado, un grupo de investigación de la Universidad de Pittsburg estudió los diferentes fenotipos. Horvat y col.²³ estudiaron los niveles de PCR, ferritina y 31 citoquinas en los días 2 y 5 para identificar a los pacientes pediátricos críticamente enfermos con fenotipo de sepsis hiperinflamatorio, que podrían beneficiarse de las terapias antiinflamatorias. Se identificaron cinco grupos de niños con distintos patrones de PCR y ferritina: el grupo 1 tenía niveles normales de PCR y ferritina (n = 8; 0 % de mortalidad); el grupo 2 mostraba niveles altos de PCR que se normalizaron, con niveles normales de ferritina en todo momento (n = 80; 5 % de mortalidad); el grupo 3 solo tenía niveles altos de ferritina (n = 16; 6 % de mortalidad); el grupo 4 tenía niveles muy altos de PCR y niveles altos de ferritina (n = 121; 11 % de mortalidad) y grupo 5 tenía PCR muy alta y niveles de ferritina muy altos (n = 30; 40 % de mortalidad). Las respuestas de citoquinas difirieron entre los cinco grupos. Este grupo concluyó que los niveles de PCR y Ft pueden usarse juntos para distinguir grupos de niños con sepsis que tienen diferentes respuestas de citoquinas (inflamación sistémica) y riesgos de mortalidad. Estos datos sugieren un valor potencial futuro en ensayos clínicos personalizados con objetivos específicos para terapias antiinflamatorias.

En el año 2019, Carcillo y col.²⁴ describieron otros hallazgos interesantes, que incluyeron la evaluación de biomarcadores inespecíficos que se han utilizado durante mucho tiempo en la evaluación de pacientes sépticos como la proteína C reactiva (PCR) y la ferritina (Ft) en la evaluación de los fenotipos de sepsis. Hallaron niveles más altos de PCR y

Ft en niños con IOM asociada a cualquiera de los tres fenotipos inflamatorios, y peores resultados, en comparación con pacientes con IOM sin ningún fenotipo.

Lanziotti y col.²⁵ observaron en una cohorte prospectiva de niños sépticos que los pacientes con peores resultados tenían concentraciones más altas de PCR y mayores puntajes en los *scores* de disfunción orgánica. Por lo tanto, la PCR, un biomarcador antiguo y relativamente económico, disponible en la mayoría de los laboratorios puede representar un buen marcador de pronóstico, especialmente cuando se evalúa de manera seriada y se asocia con otros biomarcadores.

Un estudio que evaluó la *performance* pronóstica de algunos marcadores en sepsis pediátrica mostró que la Ft, el lactato y la PCR solos mostraron un buen desempeño pronóstico de mortalidad en pacientes pediátricos sépticos mayores de 6 meses (valor predictivo positivo de mortalidad del 43 %). El recuento total de leucocitos no fue útil como marcador pronóstico; además, valores más altos de Ft sérica se asociaron significativamente con resultados desfavorables.²⁶

Lo expuesto lleva a considerar que la estratificación de los pacientes puede ser factible “al pie de la cama” y debe ser fomentada y enseñada incluso en entornos de bajos y medianos recursos. El fenotipado de los pacientes mediante el uso de biomarcadores de laboratorio nos brinda no solo un camino para futuros ensayos clínicos que sirvan para dar mayor solidez a la evidencia científica en la que se basan las prácticas clínicas, sino también la posibilidad de estratificar a los pacientes para predecir resultados e implementar un manejo clínico y un tratamiento individualizado, en un intento por mejorar los resultados en la sepsis tanto en pediatría como en la clínica de adultos.

Tabla V. Criterios clínicos y biomarcadores utilizados para definir fenotipos inflamatorios de sepsis en pediatría.

	Criterio clínico	Biomarcador “confirmatorio”
IOM asociada a inmunoparálisis (depresión inmunológica)	Más allá del tercer día de enfermedad crítica con IOM	Respuesta de TNF <i>ex vivo</i> en sangre total a LPS < 200 pg/mL
IOM asociada a trombocitopenia (microangiopatía trombótica)	1. Trombocitopenia nueva < 100000 o recuento de plaquetas inicial < 100000 o 50 % de disminución desde el recuento inicial. 2. LDH elevada > 250 u/L 3. Creatinina > 1 mg/dL y oliguria	Actividad de ADAMTS 13 < 57 % del control
IOM asociada a disfunción hepatobiliar	1. PaO ₂ /FiO ₂ < 300 con necesidad de ventilación mecánica; 2. Seguida días después por disfunción hepática de nueva aparición con ALT > 100 u/L + bilirrubina > 1 mg/dL.	sFasL > 200 pg/mL

► IOM, insuficiencia orgánica múltiple; TNF, factor de necrosis tumoral; LPS, lipopolisacárido; LDH, lactato deshidrogenasa; ADAMTS 13, desintegrina y metaloproteasa con trombospondina tipo 1 motivo no. 13; PaO₂, presión parcial de oxígeno; FiO₂, fracción inspirada de oxígeno; ALT, alanina amino transferasa, sFasL, fas ligando soluble. Adaptado de Carcillo y col.²¹

Comentarios finales

La sepsis es un síndrome que genera una gran preocupación en la salud mundial debido a su elevada morbimortalidad. Se encuentra aún en investigación debido a la gran heterogeneidad en su presentación, su variabilidad genética y las relaciones complejas que se establecen entre la respuesta inmune de los individuos y el agente etiológico causante de la infección.

El enfoque basado en biomarcadores de laboratorio y en criterios clínicos puede ser utilizado tanto por el personal de salud para hacer diagnóstico y seguimiento, para monitorear el tratamiento y para valorar el pronóstico del paciente como así también por los grupos de investigación clínica para comprender la fisiopatología de las enfermedades críticas.¹⁵

Se plantean cambios en torno al enfoque de biomarcadores proteicos más tradicionales en sepsis, dado que surge un enfoque basado en subtipos o fenotipos de sepsis, que podría ser más preciso y eficaz, ya que tiene en cuenta mayor cantidad y variedad de biomarcadores, sumado a los factores clínicos para clasificar a los pacientes en grupos más homogéneos y específicos, lo que permitiría un mejor diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la sepsis.

Su utilidad radica en mejorar el pronóstico a través de la identificación de pacientes con mayor riesgo de un resultado de interés como la mortalidad, a través de la identificación de subgrupos de pacientes que tienen más probabilidades de responder a un tratamiento específico en función de su fenotipo clínico - biológico específico.

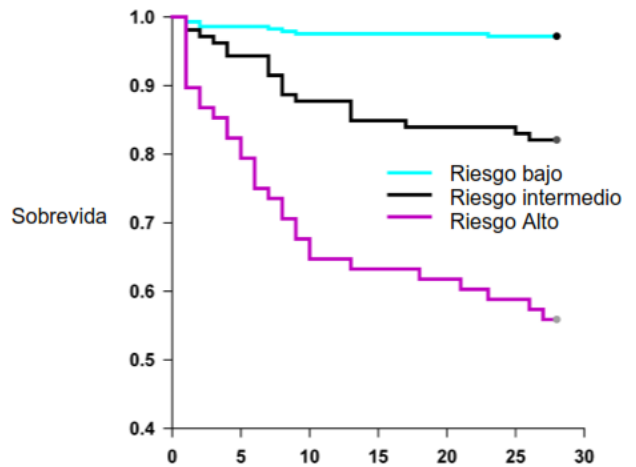
En este estudio, se han descripto varios fenotipos de sepsis que, en términos prácticos, se pueden clasificar en tres principales: inflamatorio, de inmunosupresión y de coagulación. El fenotipo inflamatorio se caracteriza por una respuesta inflamatoria exagerada y un aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias; el de inmunosupresión, por una respuesta inmunitaria disminuida y aumento en la producción de citoquinas antiinflamatorias; y el fenotipo de coagulación se caracteriza por la activación exagerada del sistema de coagulación y la formación de microtrombos.

Respecto del papel del laboratorio de urgencias en la contribución al diagnóstico y seguimiento de la sepsis, se observa que este es crucial, ya que los biomarcadores proteicos se miden en el laboratorio a través de diversas técnicas diagnósticas, y su disponibilidad dependerá de varios factores, entre ellos, la existencia de recursos en el ámbito regional.

Además, el laboratorio de urgencias también puede desempeñar un papel importante en la identificación etiológica de los agentes infecciosos y en la realización de pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos, lo que puede contribuir al manejo efectivo de la sepsis.

Es importante destacar que los pacientes críticos a menudo tienen condiciones comórbidas y numerosas situaciones que se superponen; son dinámicos y cambiantes;

Figura 1. Curvas de sobrevida a los 28 días para pacientes clasificados en tres estratos de riesgo de mortalidad basados en PERSEVERE II



► Adaptado de Wong, H y col. 2019²²

además, los biomarcadores de laboratorio pueden tener una variabilidad temporal, motivo por el cual es clínicamente relevante que las pruebas de laboratorio posean un tiempo de procesamiento corto para ser utilizadas en el manejo de estos pacientes y, por lo tanto, es pertinente que se realicen en el laboratorio de urgencias. Una de las limitaciones que suelen presentarse es que algunos de los biomarcadores descriptos anteriormente en el enfoque de fenotipos de sepsis no están disponibles para informar rápidamente y guiar las decisiones clínicas o la asignación al tratamiento en la población heterogénea en estado crítico.

Aún faltan estudios más exhaustivos para confirmar la validez del enfoque de los fenotipos de sepsis en poblaciones relevantes antes de considerar su utilización regular en la práctica clínica asistencial. No obstante, no se puede descartar como una herramienta potencialmente útil en la práctica.⁵ Por ejemplo, los fenotipos hallados hasta el momento podrían ser estudiados en detalle en ensayos clínicos controlados, para la evaluación más temprana de resultados y, a su vez, la aleatorización podría centrarse en pacientes con criterios de mayor gravedad y con peores resultados, con el objetivo de buscar beneficios mayores.

En pediatría, los desafíos en general son mayores debido a las dificultades para llevar adelante investigaciones. Antes de generar entusiasmo por investigar estos enfoques basados en la fisiopatología de la inflamación en sepsis pediátrica, los grupos de expertos mencionan la necesidad de indagar y analizar si los fenotipos estudiados en adultos están asociados con resultados adversos en niños con sepsis.²¹ También es necesario confirmar los fenotipos descriptos y la relación con la sobrevida y mortalidad en estudios multicéntricos con mayor número de pacientes pediátricos.

Referencias bibliográficas

- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020; 395: 200-11.
- Jabornisky R, Sáenz SS, Capocasa P, Jaen R, et al. Estudio epidemiológico de sepsis grave pediátrica en la República Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2019;117 Supl 3:S135-S156.
- Menon K, Schlapbach LJ, Akech S, Argent A, Biban P, Carrol ED et al. Criteria for Pediatric Sepsis - A Systematic Review and Meta-Analysis by the Pediatric Sepsis Definition Taskforce. *Crit Care Med*. 2022;50(1):21-36.
- Singer M, Deutschman CS, Warren C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock [Sepsis-3]. *JAMA*. 2016;315:801-10.
- Molano D, Gómez M, Beltrán E, Villabón M, Robayo I, Franco F. Medicina de precisión en sepsis: utilidad de los biomarcadores en pacientes críticamente enfermos. *Repert Med Cir*. 2020;29(2):75-83.
- Schuetz P, Beishuizen A, Broyles MR, Ferrer R, Gavazzi G, Gluck EH et al. Procalcitonin [PCT]-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(2):163-171.
- Tan M, Lu Y, Jiang H, Zhang L. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Biochem*. 2019;120(4):5852-5859.
- Bakker J, Postelnicu R, Mukherjee V. Lactate: Where Are We Now?. *Crit Care Clin*. 2020;36(1):115-124.
- Sarma A, Ware LB, Calfee CS. Biomarkers and Precision. *Medicine: State of the Art*. *Crit Care Clin* 2020;36:155-65.
- Mithal LB, Arshad M, Swigart LR, Khanolkar A, Ahmed A, Coates BM. Mechanisms and modulation of sepsis-induced immune dysfunction in children. *Pediatr Res*. 2022;91(2):447-53.
- Kattan E, Bakker J, Estenssoro E, Ospina-Tascón GA, Biasi-Cavalcanti A, De Backer D, et al. Hemodynamic phenotype-based, capillary refill time-targeted resuscitation in early septic shock: The ANDROMEDA-SHOCK-2 Randomized Clinical Trial study protocol. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2022;34(1):96-106.
- Sánchez-Díaz JI, de Carlos-Vicente JC, Gil-Antón J. Diagnóstico y tratamiento del shock séptico y de la sepsis asociada a disfunción orgánica. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2021;1:585-610.
- Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46(8):1552-62.
- Turgman O, Schinkel M, Wiersinga WJ. Host Response Biomarkers for Sepsis in the Emergency Room. *Crit Care* 2023;27:97.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein MA, Knaus WA et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31:1250-56.
- García de Guadiana L, Guillén-Campuzano E. Aportación del Laboratorio Clínico para el manejo del paciente con infección/sepsis. [Internet]. 2018 Educación Continua en el Laboratorio Clínico. Disponible en: <https://www.seqc.es/download/tema/24/5614/3626021/1776667/cms/tema-8-aportacion-del-laboratorio-clinico-para-el-manejo-del-paciente-con-infeccion-sepsis.pdf>
- Sanchez-Pinto LN, Stroup EK, Pendergrast T, Pinto N, Luo Y. Derivation and Validation of Novel Phenotypes of Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Critically Ill Children. *JAMA Network Open*. 2020;3(8):e209271.
- Sinha P, Delucchi KL, Thompson BT, et al; NHLBI ARDS Network: Latent class analysis of ARDS subphenotypes: A secondary analysis of the Statins for Acutely Injured Lungs from Sepsis (SAILS) study. *Intensive Care Med* 2018; 44:1859-69.
- Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, et al: Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA* 2019; 321:2003-17.
- Carrillo JA, Halstead ES, Hall MW, Nguyen TC, Reeder R, Aneja R, et al. Three Hypothetical Inflammation Pathobiology Phenotypes and Pediatric Sepsis-Induced Multiple Organ Failure Outcome. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(6):513-523.
- Wong HR, Caldwell TJ, Cvijanovich NZ, Weiss SL, Fitzgerald JC, Bigham MT. Prospective clinical testing and experimental validation of the Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model. *Sci. Transl. Med*. 2019;11(518):eaax9000
- Horvat CM, Fabio A, Nagin DS, Banks RK, Qin Y, Park HJ, et al. Mortality Risk in Pediatric Sepsis Based on C-reactive Protein and Ferritin Levels. *Pediatr Crit Care Med*. 2022;23(12):968-979.
- Carrillo JA, Berg RA, Wessel D, Pollack M, Meert K, Hall M, et al. A Multicenter Network Assessment of Three Inflammation Phenotypes in Pediatric Sepsis-Induced Multiple Organ Failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(12):1137-46.
- Soares-Lanziotti V, Póvoa P, Prata-Barbosa A, Berbet-Pulcheri L, Rabello L, Lapa JR, et al. Patterns of C-reactive protein ratio response to antibiotics in pediatric sepsis: A prospective cohort study. *J Crit Care*. 2018; 44:217-222.
- Tedesco-Tonial C, Drummond-Costa CA, Hanzen-Andrades GR, Crestani F, Bruno F, Piva JP, et al. Performance of prognostic markers in pediatric sepsis. *J Pediatr (Rio J)* 2021;97(3):287-94.