

CARTA AL EDITOR**Uso de biomarcadores en sepsis pediátrica: Consideraciones sobre el PERSEVERE-II****Use of biomarkers in pediatric sepsis: PERSEVERE-II insights****Juan S. Serna-Trejos¹, Stefanya G. Bermudez-Moyano², Juan F. Fandiño – Giraldo²**

¹Departamento de Epidemiología, Universidad Libre – Seccional Cali, Cali, Colombia; Departamento de Docencia Universitaria, Universidad Piloto - Bogotá, Colombia; Instituto Nacional de Salud, Bogotá Colombia; Grupo interdisciplinario de investigación en epidemiología y salud pública, Cali, Colombia, Hospital Universitario del Valle, Unidad de Cuidado Intensivo, Cali- Colombia.

²Facultad de ciencias de la salud, Programa de medicina, Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia.

Señor editor:

La sepsis es condicionante de una respuesta potencialmente mortal a una infección asociada a disfunción orgánica, siendo este estado una causa importante de morbilidad y mortalidad en la población pediátrica. La gran mayoría de muertes en esta población están circunscritas en países de bajos y medianos ingresos. Según datos del *Global Burden of Disease* del año 2017, se estimaron cerca de 49 millones de casos de sepsis y 11 millones de muertes asociadas a este estado aproximadamente, lo que implica un 20% de las muertes por todas las causas de muerte. Se han involucrado en pacientes pediátricos un total de 3,5 millones de estas defunciones por sepsis aproximadamente^(1,2).

En el manejo estandarizado de la sepsis hacen especial énfasis en realizar sospechas oportunas en la instauración del cuadro séptico, dado que su detección temprana favorece la administración oportuna de antibióticos como piedra angular del paciente séptico. Los avances en el manejo de la sepsis están encaminados en la prevención de las complicaciones potencialmente mortales de la disfunción orgánica, para tal fin existe un gran interés en el uso de biomarcadores en el paciente séptico pediátrico, para dirigir terapia como poder enlazar un pronóstico de la condición clínica del paciente pediátrico en este estado de infección y falla multiorgánica⁽³⁾.

El uso de modelo de riesgo de biomarcadores de sepsis pediátrica (PERSEVERE) involucra un panel de biomarcadores de proteínas séricas medidos en las 24 horas posteriores al diagnóstico presuntivo de sepsis para la estimación del riesgo de mortalidad inicial en pacientes pediátricos potencialmente en estados de falla multiorgánica secundario a shock séptico⁽⁴⁾. El enfoque en general de la herramienta PERSEVERE se realiza mediante el empleo de microarreglos aplicados en ARN de sangre total. La elaboración de dicha herramienta partió de una cohorte de niños con diagnóstico de sepsis, en un seguimiento por 28 días evaluando la mortalidad después de este tiempo, posteriormente se seleccionaron 100 genes candidatos a este panel, se seleccionaron según criterios de plausibilidad biológica, capacidad de medición, finalmente se obtuvieron 12 biomarcadores en la aplicación del PERSEVERE (Tabla 1)⁽⁵⁾. Posteriormente dicha herramienta constituida por 12 genes, se revalidaron acorde a la condición clínica de los pacientes pediátricos, dicha calibración de dicho instrumento incluyó el recuento de plaquetas al ingreso del paciente pediátrico, constituyendo de esta forma la herramienta PERSEVERE-II. La validación del PERSEVERE-II se empleó en población pediátrica mediante la aplicación de un árbol de toma de decisiones, logrando pronosticar el riesgo de mortalidad a 28 días (Figura 1).

La aplicabilidad de esta herramienta PERSEVERE- II durante su realización, tuvo significancia en la detección del riesgo de disfunción orgánica en etapas de sepsis temprana como en la lesión renal aguda (LRA). La LRA es contundente

Citar como: Serna-Trejos JS, Bermudez-Moyano SG, Fandiño-Giraldo JF. Uso de biomarcadores en sepsis pediátrica: Consideraciones sobre el PERSEVERE-II. Rev. Peru. Investig. Salud. [Internet]; 2023; 7(3): 163-165.
<https://doi.org/10.35839/repis.7.3.1838>

Correspondencia a: Juan Santiago Serna Trejos; Correo: juansantiagosernatrejos@gmail.com

Orcid: Serna-Trejos J.S.: <https://orcid.org/0000-0002-3140-8995>
Bermudez-Moyano S.G.: <https://orcid.org/0000-0002-2259-6517>
Fandiño-Giraldo J.F.: <https://orcid.org/0000-0002-2950-8751>

Conflicto de interés: Los autores no declaran conflictos de interés.

Financiamiento: Autofinanciado.

Editor: Jarvis Raraz, UNHEVAL

Recibido: 26 de marzo de 2023
Aprobado: 28 de setiembre de 2023
En línea: 30 de setiembre de 2023

Coyright: 2616-6097/©2023. Revista Peruana de Investigación en Salud. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC-BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios.

en su presentación por biomarcadores dada la perfusión alterada, estrés oxidativo en inflamación a la que se somete en sepsis. En el paciente pediátrico es fundamental preservar la funcionalidad renal puesto que una alteración a estados tempranos podría repercutir en el resto de tiempo de viabilidad de dicho órgano⁽⁶⁾.

Tabla 1. Lista de biomarcadores utilizados en la PERSEVERE-II

Símbolo del gen	Descripción
CD24	Molécula CD24
CEACAM8	Molécula de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario 8
CKS2	Subunidad reguladora 2 de la proteína quinasa CDC28
CX3CR1	Receptor 1 de quimiocinas con motivo C-X3-C
DDIT4	Transcripción inducible por daños en el ADN 4
EMR3	Receptor acoplado a proteína G de adhesión E3
G0S2	G0/G1 interruptor 2
IL8	Interleucina-8, ligando 8 de quimiocina con motivo CXC
MAFF	MAF bZIP factor de transcripción F
RGS1	Regulador de la señalización de proteína G 1
TGFBI	Transformando el factor de crecimiento beta inducido

Fuente: Wong HR, et al. Testing the prognostic accuracy of the updated pediatric sepsis biomarker risk model⁽⁶⁾.

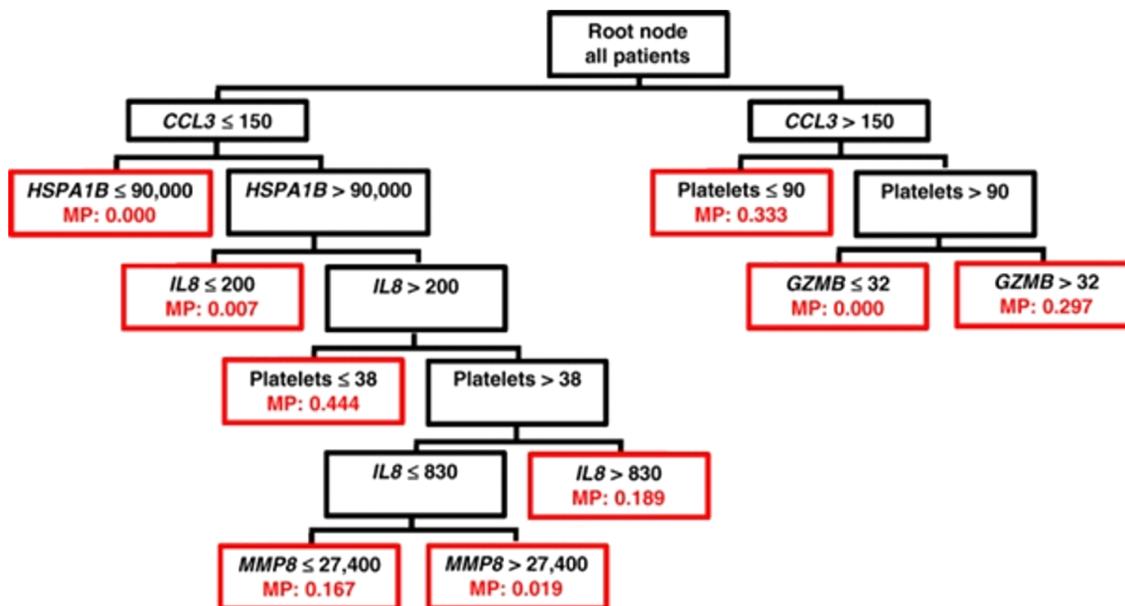


Figura 1: Esquema de toma de decisiones empleado en la elaboración del PERSEVERE - II⁽⁶⁾.

Otra serie de biomarcadores tenidos en cuenta en la elaboración del PERSEVERE con gran interés clínico se relacionan con el uso de moléculas como la IL-27 (Interleucina-27) con mayor rendimiento que la procalcitonina (PCT) usado en la diferenciación de pacientes pediátricos en estados avanzados de sepsis confirmada por cultivo de paciente con respuesta inflamatoria sistémica con cultivo negativo⁽⁷⁾. La IL-8 (Interleucina-8) tiene gran utilidad clínica al poder estimar mortalidad a 28 días en pacientes pediátricos con shock séptico por su alta sensibilidad y valor predictivo⁽⁸⁾.

Otros estudios de sepsis pediátrica en los que se ha visto involucrado el uso del PERSEVERE está al empleado por **Abulebda K et al**, demostró que un balance de líquidos positivo se asoció con un mayor riesgo de desenlaces fatales por shock séptico en pacientes pediátricos aun con un índice de mortalidad bajo basado en PERSEVERE, pero no en aquellos con un riesgo de mortalidad intermedio o alto basado en PERSEVERE⁽⁹⁾. Otro estudio realizado por Atkinson S et al, evaluó el uso de esteroides en pacientes pediátricos según el riesgo de mortalidad dado por la PERSEVERE de ingreso, sin embargo este estudio no pudo encontrar ningún beneficio asociado con los corticosteroides entre ninguno de los estratos de riesgo de mortalidad basados en PERSEVERE⁽¹⁰⁾.

En definitiva, el desarrollo de biomarcadores para estimar el riesgo de mortalidad se basa en un concepto innovador que pretende conocer el riesgo inicial de mortalidad en determinado tiempo, lo cual es fundamental para la práctica clínica y la investigación. Dado lo anterior conlleva a la toma de decisiones, servir como punto de referencia para evaluar los resultados, permitir análisis estratificados de datos clínicos y, en última instancia, puede servir para informar la inscripción en ensayos clínicos.

Este árbol de decisión involucra una serie de biomarcadores, en una fase inicial todos los pacientes se sitúan en la raíz de este, posteriormente se subdividen según concentraciones (pg/ml) de determinados biomarcadores. Los valores MP (Mortalidad inicial) establecen a cada punto del algoritmo un valor de mortalidad según dichas concentraciones(5).

Contribución de autoría

Todos los autores han contribuido en la concepción, redacción de borrador- redacción del manuscrito final, revisión y aprobación del manuscrito.

Referencias bibliográficas

1. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(10):1147–57. doi:10.1164/rccm.201412-2323OC
2. 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(10219):200–11. doi:10.1016/S0140-6736(19)32989-7
3. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Medicine*. 2020. 46: 10–67. doi:10.1007/s00134-019-05878-6
4. Wong HR, Cvijanovich NZ, Anas N, Allen GL, Thomas NJ, Bigham MT, et al. Improved risk stratification in pediatric septic shock using both protein and mRNA Biomarkers: Persevere-XP. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(4):494–501. doi:10.1164/rccm.201701-0066OC
5. Wong HR, Weiss SL, Giuliano JS, Wainwright MS, Cvijanovich NZ, Thomas NJ, et al. Testing the prognostic accuracy of the updated pediatric sepsis biomarker risk model. *PLoS One*. 2014;9(1). doi:10.1371/journal.pone.0086242
6. Chang YM, Chou YT, Kan WC, Shiao CC. Sepsis and Acute Kidney Injury: A Review Focusing on the Bidirectional Interplay. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16). doi:10.3390/ijms23169159
7. Wong HR, Cvijanovich NZ, Hall M, Allen GL, Thomas NJ, Freishtat RJ, et al. Interleukin-27 is a novel candidate diagnostic biomarker for bacterial infection in critically ill children. *Crit Care*. 2012;16(5):R213. doi:10.1186/cc11847
8. Calfee CS. Plasma IL-8 is not an effective risk stratification tool for adults with vasopressor-dependent septic shock. *Crit Care Clin*. 2010;38(6):1436–41. doi:10.1097/CCM.0b013e3181de42ad
9. Kamal A. Post-intensive care unit admission fluid balance and pediatric septic shock outcomes: A risk-stratified analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(2):397–403. doi:10.1097/CCM.0b013e3182a64607
10. Atkinson SJ, Cvijanovich NZ, Thomas NJ, Allen GL, Anas N, Bigham MT, et al. Corticosteroids and pediatric septic shock outcomes: A risk stratified analysis. *PLoS One*. 2014;9(11):7–13. doi:10.1371/journal.pone.0112702