



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“BIOMARCADORES DE DISFUNCION ENDOTELIAL COMO
PREDICTORES DE MORTALIDAD POR SEPSIS EN NIÑOS”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE MÉDICO**

AUTOR: CAMILA ALEXANDRA PIEDRA OJEDA

DIRECTOR: DRA. ANDREA CATALINA OCHOA BRAVO

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“BIOMARCADORES DE DISFUNCION ENDOTELIAL COMO
PREDICTORES DE MORTALIDAD POR SEPSIS EN NIÑOS”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE MÉDICO**

AUTOR: CAMILA ALEXANDRA PIEDRA OJEDA

DIRECTOR: DRA. ANDREA CATALINA OCHOA BRAVO

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Camila Alexandra Piedra Ojeda portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0105183990. Declaro ser el autor de la obra: "**Biomarcadores de disfunción endotelial como predictores de mortalidad por sepsis en niños**", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 5 de julio de 2023

F: 


Camila Alexandra Piedra Ojeda

C.I. 0105183990

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**Biomarcadores de disfunción endotelial como predictores de mortalidad por sepsis en niños**" realizado por **Camila Alexandra Piedra Ojeda** con documento de identidad No. **0105183990**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, **05 de junio de 2023**

F: 

Dra. Andrea Catalina Ochoa Bravo

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

A Dios, quien ha sido mi guía y mi fortaleza para poder seguir este hermoso camino, a Víctor y Lorena, mis padres, por haberme formado con buenos sentimientos, hábitos y valores lo cual me han ayudado a seguir en los momentos más difíciles, porque con gran esfuerzo me dieron la oportunidad de culminar mi carrera universitaria.

AGRADECIMIENTO

A mis padres

“Ustedes han sido siempre el motor que impulsa mis sueños y esperanzas, quienes estuvieron siempre a mi lado en los días y noches más difíciles durante mis horas de estudio. Siempre han sido mis mejores guías de vida. Hoy cuando concluyo mis estudios, les dedico a ustedes este logro amados padres, como una meta más conquistada. Orgullosa de haberlos elegido como mis padres y que estén a mi lado en este momento tan importante.

Gracias por ser quienes son y por creer en mí”

A mi tutor

Dra. Andrea Catalina Ochoa Bravo. Especialista en Medicina Interna. Sin usted y sus virtudes, su paciencia y constancia este trabajo no lo hubiese logrado tan fácil. Sus consejos fueron siempre útiles cuando no salían de mi pensamiento las ideas para escribir lo que hoy he logrado. Usted formó parte importante de esta historia con sus aportes profesionales que lo caracterizan. Muchas gracias por sus múltiples palabras de aliento, cuando más las necesite; por estar allí cuando mis horas de trabajo se hacían confusas. Gracias por sus orientaciones”

A mis compañeros:

“Mis amigos y compañeros de viaje, hoy culminan esta maravillosa aventura y no puedo dejar de recordar cuantas tardes y horas de trabajo nos juntamos a lo largo de nuestra formación. Hoy nos toca cerrar un capítulo maravilloso en esta historia de vida y no puedo dejar de agradecerles por su apoyo y constancia, al estar en las horas más difíciles, por compartir horas de estudio. Gracias por estar siempre allí.”

RESUMEN

Introducción: La sepsis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad infantil. En la literatura pediátrica se han documentado hallazgos, donde los niveles de Ang-2 se asociaron a la sepsis y se correlacionaron con la gravedad de la enfermedad. La aplicación de estos biomarcadores, en el tratamiento de la sepsis ha empezado a pasar de una terapia de apoyo "única" a un tratamiento individualizado o personalizado basado en los endotipos específicos de los pacientes.

Objetivo General: Identificar los biomarcadores de disfunción endotelial como predictores de la mortalidad por sepsis en niños.

Metodología: Es un estudio de tipo de descriptivo una revisión bibliográfica, sobre biomarcadores de disfunción endotelial como predictores de la mortalidad por sepsis en niños, la búsqueda de los datos se realizó en bases de datos científicas con artículos publicados entre 2018 a 2022.

Resultados: En los pacientes pediátricos con sepsis o shock séptico, la elevación de biomarcadores como Syndecan-1, Ang-1 y 2 y Endocan era un predictor de mortalidad. En cuanto a los puntos de corte, el punto no se encontró disponible en todos los estudios, al igual que la sensibilidad y especificidad del marcador estudiado, y la variedad de estos depende de los recursos utilizados, la población en estudio y el biomarcador estudiado.

Conclusiones: Existe una gran selección de estudios poblacionales en los que se han evaluado diferentes biomarcadores endoteliales como predictores de mortalidad en pacientes pediátricos con hallazgos prometedores para la práctica.

Palabras Clave: Sepsis, Biomarcadores, Mortalidad

ABSTRACT

Introduction: Sepsis is a leading cause of morbidity and mortality in infants. Previous research in the pediatric literature has shown that Ang-2 levels are associated with sepsis and correlated with the severity of the disease. Applying these biomarkers to treat of sepsis is transitioning from "one-off" supportive therapy to individualized or personalized treatment based on specific patient endotypes.

General Objective: To identify the biomarkers of endothelial dysfunction as predictors of mortality in children with sepsis.

Methodology: It is a descriptive study consisting of a bibliographic review focusing on biomarkers of endothelial dysfunction as predictors of sepsis-related mortality in children. The data search was conducted in scientific databases, including articles published between 2018 and 2022.

Results: In pediatric patients with sepsis or septic shock, the elevation of biomarkers such as Syndecan-1, Ang-1 and 2, and Endocan were found to be predictive of mortality. However, the studies did not provide specific cut-off points or sensitivity and specificity values for the biomarkers due to variations in resources, population, and the biomarkers being studied.

Conclusions: There is a large selection of population studies in which different endothelial biomarkers have been evaluated as predictors of mortality in pediatric patients, with promising findings for clinical practice.

Keywords: Sepsis, Biomarkers, Mortality

ÍNDICE

CONTENIDO

RESUMEN.....	7
ABSTRACT	8
CAPITULO I.....	11
1.1. INTRODUCCIÓN.....	11
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
1.3. JUSTIFICACION	14
2. MARCO TEORICO	16
2.1. SEPSIS EN PACIENTES PEDIATRICSO	16
2.1.1 Antecedentes.....	16
2.1.2 Prevalencia	18
2.1.3 Manifestaciones clínicas y criterios de severidad en sepsis	20
2.1.4 FISIOPATOLOGIA.....	24
2.2. BIOMARCADORES DE DISFUNCION ENDOTELIAL	27
2.2.1 MARCADORES DE DAÑO DE LA INTEGRIDAD ENDOTELIAL	28
CAPITULO III.....	31
3. OBJETIVOS.....	31
3.1. OBJETIVO GENERAL.....	31
3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	31
CAPITULO IV	32
4. METODOLOGIA	32
4.1. Diseño metodológico.....	32
4.2. Criterios de inclusión	32
4.3. Criterios de Exclusión.....	32
4.4. Fuentes de información	32

	10
4.5. Estrategia de Búsqueda	32
4.6. Términos de la Búsqueda.....	32
4.7. Proceso de Recopilación y Extracción de Datos	33
4.8. Bibliométrica	33
4.9. BUSQUEDA DE LA INFORMACIÓN.....	34
4.10. SINTESIS DE RESULTADOS.....	34
4.11. LISTA DE DATOS	34
4.12. ASPECTOS ETICOS	34
4.13. FINANCIAMIENTO	35
cAPITULO V	36
5. RESULTADOS.....	36
BIOMARCADORES ENDOTELIALES COMO PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN SEPSIS	36
PUNTO DE CORTE DE LOS BIOMARCADORES ENDOTELIALES COMO PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN SEPSIS	40
SENSIBILIDAD Y LA ESPECIFICIDAD DE LOS BIOMARCADORES ENDOTELIALES COMO PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN SEPSIS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS	42
CAPITULO VI	44
DISCUSION	44
CAPITULO VII	47
CONCLUSIONES.....	47
6. BIBLIOGRAFÍA	48

CAPITULO I

1.1. INTRODUCCIÓN

La sepsis y sus efectos es una de las principales motivos de morbilidad y mortalidad infantil a nivel mundial (1). Entre los pacientes pediátricos, la sepsis es una de las principales causas de unos 2,6 millones de muertes anuales. El diagnóstico temprano y el inicio de la antibioticoterapia son cruciales para reducir la morbi-mortalidad de la sepsis (2).

El shock séptico representa una vía final común para una variedad de infecciones potencialmente mortales y culmina con un fallo orgánico múltiple y la muerte(3). La fisiopatología del shock séptico es complicada y una gran parte desconocida, se cree que las respuestas inflamatorias sistémicas no reguladas y la disfunción endotelial desempeñan papeles clave(4). Estas respuestas alteradas del huésped se asocian a la disminución de la resistencia vascular sistémica, la pérdida de la integridad endotelial y las fugas microvasculares, que comprometen la perfusión tisular y la función de los órganos(5).

Un conjunto creciente de pruebas ha delineado el papel y la cinética temporal de la activación endotelial relacionada con la angiopoyetina-Tie2 en el shock séptico, la disfunción multiorgánica y la muerte(6). Los niveles circulantes de ICAM-1 soluble (sICAM-1) se han asociado con la mortalidad en pacientes de la UCI(7), el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en adultos y la gravedad de la sepsis(8), y la bacteriemia(9). Se evidencia una asociación positiva entre la ICAM-1 y la mortalidad, sobre todo en las primeras fases de la sepsis(10). En conjunto, estos estudios sugieren que el eje Angiopoyetina-Tie2 puede tener efectos pleiotrópicos en el endotelio vascular(11).

Los ligandos de Tie2, Ang-1 y Ang-2, han sido estudiados por su potencial utilidad diagnóstica y pronóstica en la sepsis. Entre los pacientes adultos con sepsis grave ingresados en la UCI, los supervivientes tenían mayores niveles de Ang-1 circulante y menores niveles de Ang-2 que los no supervivientes(12). Cuando se evaluaron los niveles plasmáticos de angiopoyetina en pacientes adultos con sepsis en el momento de su presentación en el Servicio de Urgencias, los niveles de Ang-2 al ingreso fueron predictivos de la gravedad de la sepsis, incluyendo el shock séptico y la muerte(5,9,13). En la literatura pediátrica se han documentado hallazgos similares, donde los niveles de Ang-2 se asociaron a la sepsis y se correlacionaron con la gravedad de la enfermedad(5,6). Gracias a la aplicación de biomarcadores, el tratamiento de la sepsis ha empezado a pasar de una terapia de apoyo "única" a un tratamiento individualizado o personalizado basado en los endotipos específicos de los pacientes(9).

Como resultado de la heterogeneidad dentro de las poblaciones de pacientes, algunos subgrupos pueden beneficiarse de un tratamiento específico mientras que otros pueden verse perjudicados por la misma terapia(14). Esto es de suma importancia con respecto a las poblaciones pediátricas debido a las diferencias inherentes al desarrollo que se producen a medida que los niños envejecen. Aunque la identificación de los fenotipos y endotipos de los pacientes puede conducir a una mejora de los resultados de los pacientes, esto ha sido en gran medida inviable en las enfermedades críticas porque el tiempo necesario para realizar las pruebas de biomarcadores hace que la identificación de los endotipos sea poco práctica. Así, los investigadores en cuidados críticos se han visto limitados a la hora de implementar un enfoque de medicina de precisión en los ensayos clínicos, en parte debido a la incapacidad de medir los biomarcadores proteicos en tiempo real(15).

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis se relaciona a una alta mortalidad como resultado de complejos mecanismos, entre ellos la inflamación y la coagulación en las unidades de terapia intensiva (8). El endotelio vascular es un objetivo en la sepsis. Durante la sepsis, las células endoteliales

(CE) se desprenden, los vasos se vuelven permeables, las células migran al tejido circundante y se activan las vías de inflamación y coagulación. El acontecimiento clave que subyace a la disfunción endotelial es la respuesta masiva del huésped a los mediadores inflamatorios y a los factores procoagulantes, lo que contribuye a la lesión endotelial, la hipoperfusión tisular, la coagulación intravascular diseminada y la disfunción de los órganos(9,16).

Los biomarcadores de diagnóstico de la disfunción endotelial, como la relación Ang-2/Ang-1 y la relación Ang-1/Tie-2, la ICAM-1, VCAM-1 y trombosmodulina (TM)(5,13). La búsqueda de un único biomarcador podría resultar infructuosa en última instancia, y la combinación de los múltiples biomarcadores endoteliales mencionados anteriormente debería ser más eficaz para reflejar la función endotelial y predecir el pronóstico que uno solo(8,9).

El sistema de ligando-receptor de angiopoyetina y tirosina quinasa con dominio del factor de crecimiento epidérmico de tipo inmunoglobulina (Tie) (sistema Ang-Tie) es uno de los mecanismos más importantes, que se activa en las CE durante la sepsis. La Ang-1 y la Ang-2 son factores de crecimiento endotelial secretados con funciones divergentes en la mediación de la quiescencia vascular(11). La Ang-1 estabiliza el endotelio e inhibe la fuga vascular mediante la activación constitutiva del receptor Tie-2. Por el contrario, la Ang-2 funciona para alterar la integridad microvascular mediante el bloqueo del receptor Tie-2, lo que da lugar a la fuga vascular, un importante mecanismo de daño orgánico(12). En varios estudios clínicos de sepsis, se demostró que la Ang-2 alta y la Ang-1 baja se asocian con un mal resultado clínico, y la Ang-1 protege contra la disfunción de los órganos(11). Estudios actuales han encontrado que los niveles altos de Ang-2/Ang-1 y bajos de Ang-1/Tie-2 están asociados con la disfunción de órganos y el resultado desfavorable de la sepsis(11,12,17).

En la sepsis, el grado de adhesión de las células sanguíneas circulantes y el equilibrio relativo entre las actividades pro y anticoagulantes están notablemente influidos por las CE quiescentes y activadas(1,18). Cuando el endotelio se activa, se produce un aumento de las moléculas de adhesión luminal que entran en la circulación en forma soluble, como

sICAM-1 y sVCAM-1. Los niveles circulantes de moléculas de adhesión se han relacionado con un mal resultado en la sepsis(10,19). Además, la trombomodulina soluble (sTM) cumple un papel importante en la anticoagulación y se libera a través de la actividad proteolítica de la TM unida al endotelio(20). Cuando se produce un daño en el endotelio, el desprendimiento excesivo de la TM unida al endotelio da lugar a un notable aumento de las concentraciones de sTM(16,20). Por lo tanto, se ha propuesto que la desregulación de los marcadores de daño endotelial se asocie a la mortalidad en la sepsis en pacientes pediátricos. Y con ello surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Los biomarcadores de disfunción endotelial sirven como predictores de la mortalidad por sepsis en población infantil?

1.3. JUSTIFICACION

La sepsis representa la principal causa de muerte en lactantes y niños en todo el mundo, con una mortalidad anual estimada de aproximadamente 1,6 millones al año, especialmente entre los pacientes con comorbilidades subyacentes(8). Dada la importancia de iniciar a tiempo los antibióticos adecuados para optimizar los resultados de la sepsis hace que el diagnóstico rápido sea fundamental(18).

Los biomarcadores han desempeñado un papel importante a la hora de facilitar este proceso y lograr un rápido diagnóstico de la sepsis(21). Pueden clasificarse en diferentes categorías en función del lugar que ocupan en el diagnóstico y gestión. Los biomarcadores de estratificación ayudan a clasificar a los pacientes en función de la gravedad o el riesgo de desenlace. Sin embargo, parece que ningún biomarcador puede diagnosticar y evaluar con precisión la gravedad de la sepsis en la población pediátrica, mientras que sigue sin estar claro si los resultados de los biomarcadores comunes utilizados en la población adulta pueden extrapolarse a los pacientes más jóvenes. Es necesario continuar esta línea de investigación para validar y correlacionar los resultados de varios estudios y analizar el valor pronóstico de estos biomarcadores en pacientes en edad pediátrica con sepsis, es necesario continuar esta línea de investigación. Esto ayudará a evaluar de manera oportuna y brindar tratamiento temprano y evitar la muerte de los pacientes.

CAPITULO II

2. MARCO TEORICO

2.1. SEPSIS EN PACIENTES PEDIATRICOS

2.1.1 Antecedentes

Las infecciones representan el 26,5 % de la carga mundial de morbilidad y el 25 % de las muertes de niños en todo el mundo (22). Sin embargo, las manifestaciones clínicas de estas infecciones varían desde síntomas mínimos hasta falla multiorgánica y muerte. Las definiciones actualmente aceptadas de sepsis, sepsis grave y shock séptico se desarrollaron y refinaron utilizando diferentes criterios para ayudar a identificar, tratar y estudiar a los pacientes con infecciones que tienen un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad significativas (23). Sin embargo, las variables específicas que identifican a los niños con sepsis y sus resultados resultantes nunca se han evaluado rigurosamente en una revisión sistemática.

La sepsis es un síndrome clínico que resulta de una respuesta inflamatoria sistémica desregulada a la infección (24). Se caracteriza por una cascada proinflamatoria generalizada, que puede conducir a una lesión tisular generalizada (25). Abarca un espectro clínico de gravedad, que incluye sepsis grave, shock séptico y falla multiorgánica.

La sepsis es uno de los principales factores que contribuyen a un estimado de 2,6 millones de muertes al año entre neonatos y representa alrededor del 3 % de todos los años de vida ajustados por discapacidad (26). La reducción de la morbi-mortalidad de la sepsis depende del reconocimiento temprano y el inicio de la terapia antimicrobiana. Los signos iniciales de sepsis son tenues y actualmente carecemos de instrumentales de diagnóstico que permitan clasificar y tratar rápidamente a los bebés en riesgo, especialmente en entornos de recursos escasos, donde ocurre el 99 % de las muertes neonatales del mundo (23).

El choque séptico es una forma común de infección que amenaza la vida y provoca falla multiorgánica y muerte. Se tiene la creencia que las respuestas inflamatorias sistémicas no reguladas y la disfunción endotelial son esenciales en el shock séptico, aunque la fisiopatología del choque séptico es complicada y aún no comprendida por completo (27). La resistencia vascular sistémica disminuye, la integridad endotelial disminuye y la fuga microvascular aumenta, todo lo cual afecta la perfusión celular y la función de los órganos (28).

La activación endotelial y la fuga microvascular son características de muchos estados patológicos, como el shock séptico, el síndrome hemolítico urémico, el síndrome de shock tóxico, la malaria, el dengue y la injuria pulmonar aguda/síndrome de dificultad respiratoria aguda (25). Cada una de estas condiciones potencialmente mortales también manifiesta alteraciones en las concentraciones plasmáticas de Ang-2:Ang-1 que favorecen el antagonismo de Ang-2 de la señalización de Tie2 (16).

Un creciente cuerpo de evidencia ha delineado el papel y la cinética temporal de la activación endotelial relacionada con la angiopoyetina-Tie2 en el shock séptico, la disfunción multiorgánica y la muerte (12,29). Los niveles circulantes de ICAM-1 soluble (sICAM-1) se han asociado con mortalidad en pacientes de la UCI (10), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del adulto (SIRS) y gravedad de la sepsis y bacteriemia. Sin embargo, entre los recién nacidos, esta asociación es menos consistente con algunos estudios que no informan asociación entre sICAM-1 y sepsis.

Los ligandos Tie2, Ang-1 y Ang-2, se han estudiado por su posible utilidad de diagnóstico y pronóstico en la sepsis. Entre los pacientes adultos con sepsis grave ingresados en la UCI, los sobrevivientes tenían niveles circulantes de Ang-1 más altos y niveles más bajos de Ang-2 que los no sobrevivientes (9). Cuando se evaluaron los niveles de angiopoyetina en plasma en pacientes adultos con sepsis al presentarse en el Departamento de Emergencias, los niveles de Ang-2 al ingreso fueron predictivos de la gravedad de la sepsis, incluido el shock séptico y la muerte (16).

Hallazgos similares están documentados en la literatura pediátrica, donde los niveles de Ang-2 se asociaron con sepsis y se correlacionaron con la gravedad de la enfermedad (5,9). Sin embargo, ninguno de estos estudios incluyó niños. A nivel mundial, y especialmente en entornos de escasos recursos, los niños soportan una alta carga de morbilidad y mortalidad relacionadas con la sepsis.

2.1.2 Prevalencia

A nivel mundial, la sepsis representa el 19 % de todas las muertes, con la mayor incidencia en niños menores de 5 años. En todo el mundo, representa la principal causa de muerte en lactantes y niños, con una estimación de aproximadamente 1,6 millones de muertes anuales, especialmente en pacientes con comorbilidades subyacentes (24). La sepsis pediátrica ocurrió en el 0,7 % de todos los encuentros hospitalarios y tiene una incidencia del 2,8 % en hospitales en los Estados Unidos (1). Los estudios epidemiológicos con datos clínicos han encontrado que la sepsis pediátrica ocurre en hasta el 8 % de todas las admisiones en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), y es responsable de 1 de cada 4 muertes en las UCIP (18).

En un estudio multicéntrico realizado en los Estados Unidos, Prout et al. (30) reportaron que el *Estafilococo aureus* fue el germen más prevalente con el 9,4 %, los estreptococos con un 7,9 % y la *Escherichia coli* con un 7,1 % en pacientes pediátricos con comorbilidades más sepsis. A diferencia que en niños previamente sanos donde el más prevalente fue el *S. aureus* con el 11,4 %, la *Cándida* con el 9,8 % y las *Pseudomonas* con el 8,1 %.

En el estudio de Agyeman et. al. (31) se encontró un patrón similar al de Prout et. al. (30), difieren con el predominio de infecciones meningocócicas observado en décadas anteriores. Aproximadamente un 1/3 de los niños con sepsis no tienen un germen identificado. Esto puede atribuirse a que la sepsis es causada por etiologías virales o debido a los límites en la detección de patógenos bacterianos, particularmente si el volumen inoculado en hemocultivos es bajo o si los patógenos son exigentes o tienen requisitos de crecimiento específicos.

Otro estudio realizado en EEUU por Sehgal et. al.(32) se evidencio que 26 470 pacientes en la *cohorte ICD-9-CM* fueron diagnosticados con sepsis severa y shockséptico (29.97 por 10 000 altas) y 89 505 pacientes en la cohorte Angus (101.34 por10 000 altas). La incidencia de sepsis aumentó en ambas cohortes de 2006 a 2012($p < 0,01$). En la cohorte de evaluada por el método Angus, la tasa de letalidad fue la más alta para *Staphylococcus aureus* resistente a la Meticilina (14,42 %, $p < 0,01$)entre los organismos grampositivos y para *Pseudomonas* (21,49 %; $P < 0,01$) entre los organismos gramnegativos.

Pese a los esfuerzos mundiales por mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la sepsis pediátrica, las directrices del American Collage of Chest Physicians/PediatricAdvanced Life Support (ACCM/PALS) para el soporte hemodinámico en la sepsis pediátrica (1) y las directrices de la Surviving Sepsis Campaign (SSC) (23), la mortalidad relacionada con la sepsis sigue siendo elevada, y esta es un problema de salud creciente que frecuentemente se desatiende (18,23). Este problema es aún más preocupante en los países de tercer mundo, donde las bajas tasas de cobertura de vacunación y las malas condiciones sanitarias conducen a una alta frecuencia de enfermedades infecciosas (33). Sin embargo, los datos epidemiológicos relativos a la sepsis pediátrica en los países en desarrollo permanecen escasos e incompletos.

En 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) informó de que se produjeron 5,9 millones de muertes en pacientes menores de 5 años. La mayoría de estas muertes ocurrieron en países en desarrollo y estuvieron relacionadas con enfermedades infecciosas graves como neumonía, diarrea y malaria, en las que el término "grave" se utilizó para describir condiciones clínicas con signos de mala perfusión, como acidosis e hipotensión, características distintivas de la sepsis grave y el choque séptico (11). Estos datos sugieren que en los países en desarrollo la sepsis es una causa importante de muerte en niños.

Los datos de América Latina publicados hasta ahora sobre sepsis en pediatría son limitados. La mayor parte de la información proviene de estudios con muestras

pequeñas y poblaciones heterogéneas (34). Los factores socioeconómicos pueden influir tanto en la incidencia como en los resultados de la sepsis en América Latina (35). Además, también se ha documentado una desigualdad marcada en la disponibilidad y el acceso a los servicios de atención sanitaria, así como peores resultados en pacientes con sepsis de países en vías de desarrollo. Estos aspectos son especialmente relevantes en países latinoamericanos como Brasil, donde sólo entre el 20% y el 25% de la población tiene acceso a un seguro médico (35).

En Ecuador la realidad es muy similar a los datos de Brasil, donde una gran parte de la población, carece de un seguro de salud y donde las instituciones públicas, se encuentran carentes de recursos para el tratamiento de la misma.

En un estudio realizado en el Hospital Eugenio Espejo, Vélez et al. (36) encontró una prevalencia del 36.3% de sepsis y una tasa de mortalidad del 27.3%. Los pacientes que murieron en la UCI tuvieron puntajes SOFA más altos, disfunciones orgánicas más graves, recibieron un mayor volumen de líquido durante las primeras 6 horas de reanimación y recibieron un manejo más protocolizado.

Barzallo et. al. (37) que la sepsis estuvo presente en el 40.4% de infecciones asociadas a cuidados de la salud en la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital Vicente Corral Moscoso.

2.1.3 Manifestaciones clínicas y criterios de severidad en sepsis

La sospecha clínica y el examen físico eficaz permite al médico detectar los signos prematuros que indican que un paciente tiene SRIS, acompañado de una infección, es decir está cursando un cuadro de sepsis(34). El cuadro clínico es ampliamente variado, dependiente de muchos factores como la edad del paciente, el sitio de infección, el agente causal y si el niño presenta o no comorbilidades. En mayor porcentaje los signos y síntomas en pacientes pediátricos pueden ser inespecíficos, por ello se sugieren los criterios de SRIS ajustados a la edad, para delimitarlos (verTabla 2)(38).

El diagnóstico temprano es fundamental para revertir el shock(14). Los obstáculos para el reconocimiento incluyen la variación de las constantes vitales relacionada con la edad

(que hace que no se reconozcan las constantes vitales anormales), que la hipotensión sea una manifestación tardía, que la prevalencia de la sepsis pediátrica en los servicios de urgencias sea relativamente baja en los países de ingresos altos y que haya explicaciones alternativas para las constantes vitales anormales (fiebre o llanto que contribuyan a la taquicardia o la taquipnea)(23). También existen retos asociados a la hora de identificar qué niños que cumplen los criterios de SIRS (Tabla 2) pueden estar en riesgo de sepsis. Por ello, revisamos las herramientas basadas en el triaje y en el laboratorio que pueden optimizar el reconocimiento de la sepsis. Teniendo en cuenta estas cuestiones, en 2017 se defendieron nuevos criterios de sepsis como "Sepsis-3", que redefinió la sepsis como una infección complicada por una o más disfunciones orgánicas(23).

La puntuación de la Evaluación de la Falla de Órganos Secuencial (SOFA) se eleva en dos o más puntos para evaluar las disfunciones del sistema de órganos. Los elementos fisiológicos de los niños difieren de los de los adultos en términos de fisiología, comorbilidades y sitios de infección (39). El 49% de los pacientes con sepsis en edad pediátrica tienen un estado que los hace sensibles a la infección. Sin embargo, el ensayo (SPROUT) encontró que solo el 42 % tenía correlación entre el diagnóstico médico y los criterios diagnósticos utilizados en estudios de investigación (40).

El concepto de sepsis en adultos generalmente se revisa continuamente para conservar el ritmo con la cantidad de estudios publicados; sin embargo, es solo hace menos de dos décadas que se ha facilitado la vigilancia al paciente pediátrico y hay diversas discrepancias que separan al paciente pediátrico del adulto (38). Antes del año 2005, no había una definición estándar de sepsis en pacientes pediátricos, lo que resultó en una falta de similitud entre los estudios de sepsis. El Congreso de Consenso de Sepsis Pediátrica (CCSP) se llevó a cabo ese año para establecer una definición de sepsis; sin embargo, al igual que en la población adulta, la definición requiere mejoras (41). Conforme a los signos vitales determinados para la edad y su gran reserva fisiológica, la definición de la sepsis en este grupo etario se hace más difícil ya que frecuentemente enmascara la severidad (39).

Se definía a un paciente con sepsis grave pediátrica a quienes presentan 2 o más criterios de SIRS, con infección confirmada o sospecha, y la disfunción de dos o más órganos (Tabla 1) (39).

Tabla 1: Criterio de disfunción de órganos, CCSP 2005.

DISFUNCION CARDIOVASCULAR

- Hipotensión, <5 percentil para la edad o presión sistólica, <2DE debajo de lo normal para la edad
- Requerimiento de vasoactivos para mantener la presión sanguínea en rango normal
- Más 2 de las siguientes características;
 - Acidosis metabólica inexplicable (déficit de base >5mEq/L)
 - Lactato arterial incrementado más de 2 veces el valor referencial
 - Oliguria (gasto urinario <0,5 mL/kg/h)
 - Llenado capilar prolongado (>5seg),
 - Diferencia de la temperatura central y periférica mayor a 3°C.

DISFUNCION RESPIRATORIA

- PaO₂/FIO₂ < 300 en ausencia de cardiopatía congénita o enfermedad pulmonar preexistente.
- PaCO₂ > 65 torr o 20 mmHg sobre el basal de PaCO₂.
- Necesidad de >50% FiO₂ para mantener SaTO₂ > 92%
- Necesidad de ventilación mecánica no invasiva

DISFUNCION NEUROLÓGICA

- Glasgow <11
- Cambio en el estado mental con disminución del puntaje de coma Glasgow \geq 3 puntos de la base anormal

DISFUNCION HEMATOLÓGICA

- Conteo de plaquetas < 80 000/mL o disminución del 50% en el número de plaquetas del valor más alto registrado en los últimos 3 días (para pacientes con enfermedad hematológica/oncológica crónica)
- INR>2

DISFUNCION RENAL

- Incremento de la creatinina 2 veces el valor límite normal para la edad o el incremento 2 veces el valor de creatinina basal

DISFUNCION HEPATICA

- Bilirrubinas totales \geq 4 mg/dL (no aplicable en neonatos)
- Aumento de alanina transaminasa 2 veces por encima del valor normal para la edad

Fuente: Baique-Sánchez PM. Sepsis en pediatría: nuevos conceptos. Anales de La Facultad de Medicina 2017; 78:333-42. <https://doi.org/10.15381/anales.v78i3.13769>.

2.1.4 FISIOPATOLOGIA

La sepsis es una alteración multifacética del equilibrio inmunológico de inflamación y anti-inflamación. La regulación de las vías proinflamatorias y antiinflamatorias conduce a una liberación de citocinas, mediadores y moléculas relacionadas con patógenos en todo el sistema, lo que da como resultado la activación de la cascada de coagulación y del complemento (42).

El reconocimiento de patrones moleculares derivados de patógenos (PAMP, por ejemplo, endo y exotoxinas, lípidos o secuencias de ADN) o señales de peligro endógenas derivadas del huésped (patrones moleculares asociados al daño; DAMP) es la señal de inicio. Estas moléculas activan receptores específicos (receptores tipo TOLL, TLR) en la superficie de las células presentadoras de antígenos (APC) y los monocitos, iniciando así el síndrome clínico de sepsis a través de la transcripción de genes involucrados en la inflamación, el metabolismo celular y la inmunidad adaptativa (43). Si bien las vías proinflamatorias y antiinflamatorias están reguladas al alza, la inflamación resultante conduce a un daño tisular progresivo, lo que finalmente provoca una disfunción multiorgánica. En muchos pacientes, la inmunosupresión concomitante, que es causada por la regulación a la baja de las moléculas activadoras de la superficie celular, el aumento de la apoptosis de las células inmunitarias y el agotamiento de las células T, conduce a la "inmunoparálisis" en las últimas fases del curso de la patología y hace que los pacientes afectados sean susceptibles a las infecciones nosocomiales, patógenos oportunistas y reactivación viral (Ilustración 1)(44,45). La unión de PAMP y DAMP a TLR en APC y monocitos da como resultado la transducción de señales, lo que provoca la translocación del factor nuclear kappa potenciador de la cadena ligera de las células B activadas (NF- κ B) en el núcleo celular. Esto conduce a la expresión de "genes de activación temprana", incluidas varias interleucinas proinflamatorias (IL), por ejemplo, IL-1, IL-12, IL-18, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interferones (IFN). Posteriormente, estos provocan la activación de otras citocinas (p. ej., IFN- γ , IL-6, IL-8), vías del complemento y de la coagulación y, por retroalimentación negativa, regulación a la baja de los componentes del sistema inmunitario adaptativo (46). Estos procesos se pueden observar durante las primeras etapas de la enfermedad séptica por un aumento de las citocinas

tanto proinflamatorias como antiinflamatorias(45,47,48). El efecto neto sobre el fenotipo inmunológico (hipo-vs hiper-respuesta) permanece altamente individualizado y causa considerables dificultades de diagnóstico.

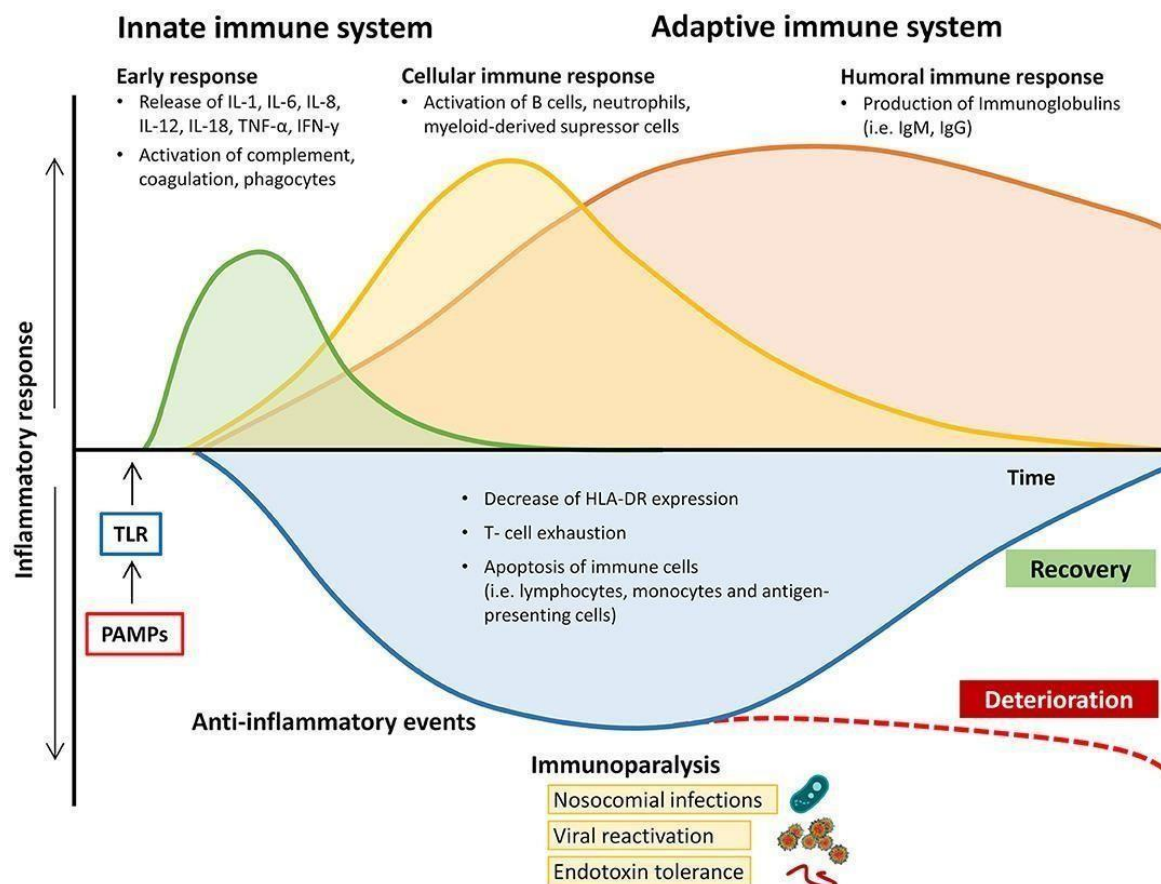


Ilustración 1: Cambios en la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria del sistema inmunológico durante el curso de la sepsis y el shock séptico. HLA-DR, relacionado con el antígeno D de leucocitos humanos; IgM/G, inmunoglobulina M/G; IL, interleucina; IFN- γ , Interferón γ ; PAMPs, patrones moleculares asociados a patógenos; TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa; TLR, receptor tipo toll.

Fuente: Rubio I, Osuchowski MF, Shankar-Hari M, Skirecki T, Winkler MS, Lachmann G, et al. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(12): e422-36.

Como parte del sistema inmunitario innato, los neutrófilos forman una parte importante de la primera línea de defensa contra los patógenos. Las infecciones bacterianas graves inducen la liberación de formas maduras e inmaduras de neutrófilos de la médula ósea mediante la maduración de emergencia de los granulocitos. Cuando se activan a través

de PAMPs o DAMPs, los neutrófilos inmaduros muestran una reducción de la fagocitosis y de la capacidad de explosión oxidativa (49-51).

El deterioro clínico se asocia a menudo con la detección de niveles elevados de estas células, lo que a su vez se asocia con el aumento de la producción y liberación espontánea de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs)(52,53). Las NET son estructuras extracelulares difusas, formadas por cromatina descondensada con proteínas granulares y nucleares que tienen el potencial de inmovilizar una amplia gama de patógenos. Entre ellos se encuentran bacterias Gram-positivas y Gram- negativas, virus, levaduras, pero también protozoos y parásitos que no pueden ser fagocitados regularmente debido a su tamaño(54,55). Se sabe que la liberación de NETs es desencadenada por citocinas y quimiocinas, pero también por agonistas plaquetarios (es decir, trombina, ADP, colágeno, ácido araquidónico) y anticuerpos(56). Se ha demostrado que el aumento de la aparición de NETs, ya sea por sobreproducción o por degradación insuficiente, está asociado a la hipercoagulación y al daño endotelial (53,57,58).

Coagulopatía inducida por la sepsis (y el Papel del Endotelio en la Sepsis)

La sepsis se asocia con frecuencia a la coagulopatía, que es una complicación importante y contribuye al desarrollo de la disfunción orgánica. Un análisis recientemente publicado de 1895 pacientes de Japón mostró que el 29% de los pacientes críticos con sepsis fueron diagnosticados con coagulopatía inducida por sepsis, que es sinónimo de coagulación intravascular diseminada (CID)(59). La CID fue definida por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) como "un síndrome adquirido caracterizado por la activación intravascular de la coagulación con pérdida de localización que surge de diferentes causas. Puede originarse y causar daños en la microvasculatura que, si son suficientemente graves, pueden producir disfunción orgánica"(60). La CID asociada a la sepsis se describe como la activación sistémica en la coagulación con supresión de la fibrinólisis que conduce a la disfunción de órganos en combinación con la inflamación sistémica. Así, en el contexto de la sepsis, el concepto de CID que representa una coagulopatía consuntiva ha sido sustituido por un enfoque más específico ("coagulopatía inducida por la sepsis"; CSI) que se centra en la presencia de disfunción orgánica, disminución del recuento de plaquetas y aumento del TP- INR(60).

Un gran número de patógenos diferentes y sus productos actúan sobre el endotelio a través de diversos mecanismos fisiopatológicos. Se han identificado varias respuestas predominantemente proinflamatorias de la célula a la estimulación inducida por patógenos. Además, de la activación directa asociada al patógeno, la motivación inespecífica de las células del endotelio por productos de la respuesta del huésped cumple un papel fundamental en el proceso inflamatorio. En el contexto de algunas fiebres hemorrágicas o fases agudas de respuesta sistémica, exuberante y proinflamatoria del huésped (por ejemplo, la sepsis), se postula que este daño al endotelio puede ser crucial para el curso de la enfermedad. Además, el endotelio contribuye significativamente al agravamiento de la inflamación mediante la liberación de sustancias proinflamatorias, el reclutamiento de células inflamatorias, la actividad procoagulante y la hiperpermeabilidad(61).

Las células endoteliales pierden su función anticoagulante tras la estimulación proinflamatoria y promueven la coagulación mediante la disminución de la expresión de trombomodulina y heparán sulfato en la superficie celular y el aumento de la expresión del factor tisular (FT). En conjunto, la elevación de la expresión del FT por parte del endotelio activado por patógenos, los monocitos adheridos cargados de factor tisular y las micropartículas leucocitarias pueden activar la cascada de la coagulación. Por último, la serina-proteasa proinflamatoria trombina activa el receptor-1 activado por proteína G de las células endoteliales, aumentando las respuestas endoteliales como la hiperpermeabilidad, la expresión de moléculas de adhesión y la producción de citoquinas(62).

2.2. BIOMARCADORES DE DISFUNCION ENDOTELIAL

La afectación hiperinflamatoria endotelial es una característica conocida de la infección aguda(49) y se debe al efecto directo del patógeno sobre las células endoteliales(63) potenciado por moduladores proinflamatorios(54). Puede causar complicaciones trombóticas venosas y arteriales(54). Por lo tanto, es fundamental identificar tempranamente el daño del endotelio en pacientes sépticos para establecer el requerimiento de profilaxis anticoagulante. Los biomarcadores endoteliales séricos, como las selectinas y el MCP-1(64), pueden ayudar a revelar a los pacientes con mayor riesgo.

En algunos pacientes con infección aguda, el daño endotelial puede aparecer como una vasculitis sistémica asociada a la producción de pANCA(65).

2.2.1 MARCADORES DE DAÑO DE LA INTEGRIDAD ENDOTELIAL

2.2.1.1 Marcadores de daño de glucocáliz

Para evaluar clínicamente el trastorno del endotelio, algunos investigadores han medido proteínas transmembrana como trombomodulina, moléculas de adhesión yreceptores. Otros han medido vesículas extracelulares o células progenitoras endoteliales circulantes. Debido a que la célula endotelial es multipotencial, no existe un biomarcador único para todos. La medición de los componentes del glucocáliz circulante es una forma de evaluar la función endotelial. El desprendimiento del glucocáliz es promovido por varios mediadores inflamatorios, incluidos ROS, TNF α , heparanasa y metaloproteasas de matriz, durante la sepsis(66). Además, la hialuronidasa y las serina proteasas, como la trombina, la elastasa, la proteinasa 3, el plasminógeno y la catepsina B, también están implicadas en la alteración del glucocáliz(67). Los niveles de varios componentes del glucocáliz (p. ej., sindecano-1, endocan y sulfato de heparán) se han propuestocomo marcadores de la degradación del glucocáliz(68). La confiabilidad de los componentes del glucocáliz circulante como biomarcadores de daño endotelial no ha sido ampliamente aceptada debido a la escasez de evidencia que respalde esteconcepto.

Se conoce que existen cuatro subtipos de sindecanos. La distribución de cada subtipo de sindecano es única, y los sindecanos-1, -2 y -4 se manifiestan entre las células endoteliales vasculares y en el lado de las células endoteliales vasculares más cercano a la membrana basal(67). Nelson et. al.(69) midieron todos los subtipos de sindecano y reportaron niveles aumentados de sindecano-1 y sindecano-3 en condiciones críticas, mientras que no se detectó elevación en los niveles plasmáticos de sindecano-2 o sindecano-4. Ostrowski et. al.(70) realizaron mediciones de sindecano-1 y tromboelastografía simultáneamente durante la sepsise informaron que la excreción de sindecano-1 se asocia con hipercoagulabilidad según los tiempos R prolongados en la tromboelastografía, lo que presumiblementerepresenta la liberación de fragmentos de sulfato de heparán (> 5 sacáridos de tamaño) en la circulación. Como resultado, aunque

la superficie endotelial desnuda podría ser más protrombótica, la liberación de heparán en el propio plasma es antitrombótica. Sindecán-4 se conoce como un sitio de unión de la antitrombina, y su alteración disminuye la actividad de la antitrombina(60). Strand et. al.(71) informaron que la eliminación de sindecán-4 promueve el reclutamiento de leucocitos después de una exposición a lipopolisacáridos en ratones.

Otros fragmentos del glucocáliz que se liberan al plasma, como el ácido hialurónico y el sulfato de heparán, se han utilizado como biomarcadores de lesión endotelial(72). Además de su utilidad como biomarcador, también se ha informado que el sulfato de heparán circulante reduce la inflamación al unirse e inhibir la señalización posterior de los mediadores inflamatorios circulantes, incluidas las histonas y la proteína B1 del grupo de alta movilidad (HMGB1), durante la sepsis. El sulfato de heparán soluble liberado durante la degradación del glucocáliz endotelial puede interceptar histonas y HMGB1, impidiendo su unión a la superficie de la célula endotelial(73). El efecto protector de los fragmentos de glucocáliz es complejo y multifactorial. Los estudios señalan que los fragmentos de sulfato de heparán estimulan la liberación de citocinas proinflamatorias(25), que pueden actuar sobre los receptores TLR-4 para aumentar la inflamación. La complejidad de la señalización de glucosaminoglicanos requiere más estudio.

2.2.1.2 Marcadores de la célula endotelial y muerte celular

Las proteínas angiopoyetinas son una familia de factores angiogénicos derivados del endotelio que tienen potentes efectos sobre el endotelio vascular(11). Las angiopoyetinas interactúan con su receptor de tirosina quinasa afín, Tie2, expresado en el endotelio luminal. Cuando se une a la angiopoyetina-1 (Ang-1), la señalización de la Tie2 promueve la quiescencia endotelial mediante el aumento de la supervivencia celular, el mantenimiento de uniones adherentes estables a través de la inhibición del factor nuclear kappa-cadena de luz- potenciador de células B activadas (NFkB), y la regulación a la baja de las moléculas de adhesión celular proinflamatorias, incluyendo la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y la molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1)(11,19). Las lesiones endoteliales derivadas de una serie de agresiones, como la inflamación y la hipoxia, estimulan la exocitosis de los cuerpos de Weibel-Palade

endoteliales y la liberación de angiopoyetina-2 (Ang-2)(21). La Ang-2 funciona generalmente como un antagonista competitivo de la unión de la Ang-1 a la Tie2. Bajo la influencia de la Ang-2, las células endoteliales activadas aumentan la expresión de superficie de las moléculas de adhesión celular, incluidas la ICAM-1 y la VCAM-1, y sufren alteraciones en las uniones célula-célula endotelial que dan lugar a una fuga microvascular(14).

CAPITULO III

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

- Identificar los biomarcadores de disfunción endotelial como predictores de la mortalidad por sepsis en niños

3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Indicar los biomarcadores endoteliales como pronóstico de mortalidad en niños con sepsis.
- Analizar el punto de corte del valor referencial de los biomarcadores endoteliales como pronóstico de mortalidad en sepsis.
- Indicar la sensibilidad y la especificidad de los biomarcadores endoteliales como pronóstico de mortalidad en sepsis

CAPITULO IV

4. METODOLOGIA

4.1. Diseño metodológico

Es un estudio de revisión sistemática, sobre biomarcadores de disfunción endotelial como predictores de la mortalidad por sepsis en niños

4.2. Criterios de inclusión

- Publicaciones de revistas científicas sobre biomarcadores de disfunción endotelial en sepsis en pacientes pediátricos.
- Publicados entre 2018-2022,
- Idioma inglés y español.
- Rango de la calidad de la literatura corresponderá a estudios entre cuartil del 1 al 4 según la Scimago Journal Rank (SJR)

4.3. Criterios de Exclusión

- Artículos que no sean de libre acceso
- Artículos publicados en el año 2017 o antes
- Publicaciones que no se encuentren en cuartil 1 al 4 según la SJR
- Publicaciones como cartas al editor, capítulos de libros, casos clínicos y artículos que no expliquen claramente los hallazgos de los biomarcadores que se están investigando.

4.4. Fuentes de información

La búsqueda bibliografía para la elaboración de este documento incluyo la revisión de bases como Medline, Scopus, Lilacs, Scielo, Science Direct, PUB MED, Cochrane, desde el año 2018 hasta el año 2023,

4.5. Estrategia de Búsqueda

En la búsqueda de la información se utilizó los descriptores de la salud o palabras claves en inglés y español.

4.6. Términos de la Búsqueda

Se realizó una búsqueda de datos utilizando los términos Medical Subject Headings (MeSH) y Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), juntamente con operadores lógicos como; and, not, or.

Términos MeSH: ("Sepsis/ Pediatrics" [Mesh], "Sepsis/ physiopathology" [Mesh], "Sepsis/ biomarkers" [Mesh], "Sepsis/endothelial dysfunction" [Mesh], "Sepsis/ pediatrics mortality" [Mesh], "endothelium"[MeSH Terms], "endothelium"[All Fields], "endothelial"[All Fields],

"physiopathology"[Subheading], "physiopathology"[All Fields] OR "dysfunction"[All Fields])

Términos DeCS: Sepsis en pacientes pediátricos, incidencia, fisiopatología de la sepsis, biomarcadores de disfunción endotelial, angiopoyetinas, sindecanos.

4.7. Proceso de Recopilación y Extracción de Datos

Una vez seleccionados los artículos se procedió a resumir la información de acuerdo a las competencias PICOS, tal como se describe en revisiones sistemáticas y las Directrices Recomendadas para Reportar Meta-Análisis (PRISMA). Agregado a la estrategia PICOS, agregado autor, país, año de publicación, diseño de investigación del artículo.

4.8. Bibliométrica

La métrica recomendada por Scimago Journal Rank es la siguiente: el ranking de calidad de las revistas y estudios se corresponde con los cuartiles del 1 al 4.

La tabla 4 muestra la calidad de la evidencia. El 71,42% de los Según la clasificación del periódico Scimago, pertenecen al cuartil 1.

Tabla 1: Métrica de la Bibliografía Utilizada

5	Q1
0	Q2
1	Q3
1	Q4

4.9. BUSQUEDA DE LA INFORMACIÓN

La ilustración 1 muestra el esquema de selección de estudios. De los 90 artículos encontrados en la búsqueda primaria, 12 fueron eliminados debido a la detección de duplicados y 29 fueron eliminados debido a la detección de títulos y/o resumen. De los 49 estudios visualizados en este grupo, 9 fueron excluidos porque eran estudios realizados en pacientes adultos, 16 fueron excluidos porque no eran de libre acceso y 7 estudios cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

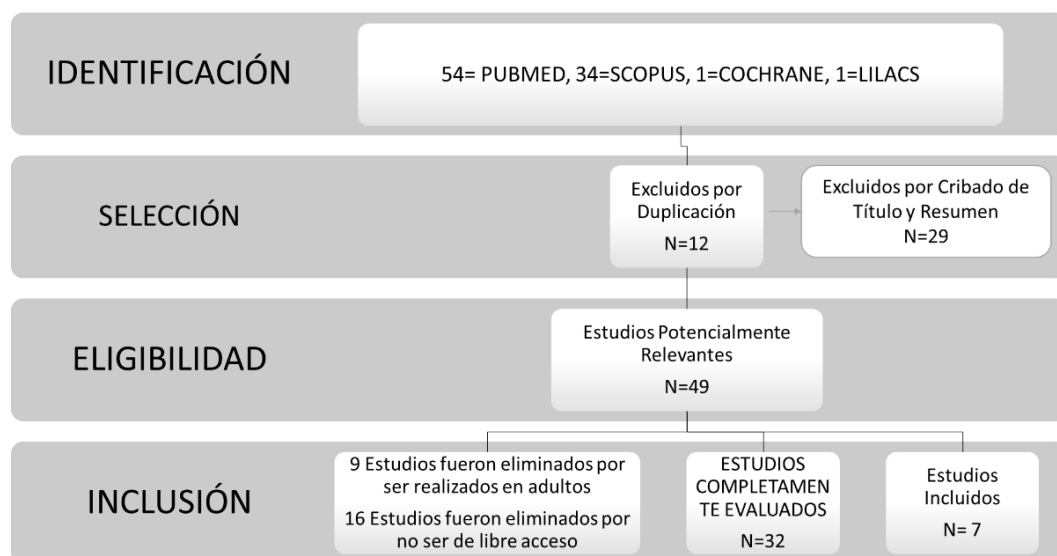


Ilustración 2: Selección de Publicaciones según PRISMA

4.10. SINTESIS DE RESULTADOS

Se realizó una lectura crítica de toda la información recopilada para obtener resultados que cumplieran con los objetivos de esta revisión. Los resultados finales se compilaron en cuadros personalizados.

4.11. LISTA DE DATOS

Las variables que se emplearon en esta investigación para la obtener la información se establecieron en base a los objetivos, y fueron fundamentalmente el estudio de los biomarcadores endoteliales en el pronóstico de la mortalidad en sepsis en pacientes pediátricos.

4.12. ASPECTOS ETICOS

El autor no evidencio conflictos de interés.

4.13. FINANCIAMIENTO

Autofinanciado.

CAPITULO V

5. RESULTADOS

Cuatro (13,33,74,75) estudios fueron observacionales prospectivos (EOP), uno (76) fue observacional retrospectivo (EOR) y dos (77,78) revisiones de la literatura y metanálisis. Con respecto al entorno clínico, los EOP y EOR se realizó en una Unidad de cuidados intensivos Pediátricos (UCIP), la población varió entre cada estudio: sepsis, sepsis severa y shock séptico, la edad de los pacientes osciló entre los 0-21 años.

BIOMARCADORES ENDOTELIALES COMO PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN SEPSIS.

Se evidenció más pacientes en la mayoría de los artículos, la elevación de Síndecan-1, Endocan, Ang-2, la tirosina quinasa soluble tipo fms (sFLT) y sICAM-1 se asoció a un mayor riesgo de mortalidad. Las dimensiones de la muestra de las publicaciones contenidas tienen un amplio rango: 98 a 819 para los EOP y EOR, en el caso de las revisiones las publicaciones utilizadas fueron de 17 a 209. Los puntos de corte no se encontraron disponibles en todos los estudios, al igual que la sensibilidad y especificidad del marcador estudiado para predecir el riesgo de muerte en los pacientes pediátricos con sepsis.

Tabla 2: Características de los Estudios Incluidos para analizar el estudio de Biomarcadores endoteliales como pronóstico de mortalidad en sepsis

Autor	País	Título del Estudio	Año	Diseño del Estudio	Participantes	Pronóstico	Cuartil
Oikonomakou et. al.(78)	Grecia	Biomarkers in pediatric sepsis: a review of recent literature	2020	Revisión de la Literatura	209 publicaciones de Q1 a Q4 según el SJR, de estudios realizados en población pediátrica, entre 2003-2019	ADAMTS-13 su deficiencia se relaciona con la gravedad y el pronóstico del riesgo de mortalidad Ang 1 Pronóstico de la gravedad de la sepsis. Ang 2 pronostica la severidad de la sepsis. A-FaBP se correlaciona con las complicaciones neurológicas relacionadas con el PELOD y la duración de la estancia. 25-hydroxyvitamin D se correlaciona positivamente con los niveles de PCR, TNG, IL-6.	Q3

Tang et. al.(76)	China	Fibrinogen as a Prognostic Predictor in Pediatric Patients with Sepsis: A Database Study	2020	Estudio Retrospectivo	819 pacientes pediátricos entre 28 días y 18 años	Niveles de fibrinógenobajos en los pacientesfallecidos	Q1
Pudjiadi et. al.(33)	Brasil	Correlation between syndecan-1 level and PELOD-2 score and mortalityin pediatric sepsis	2021	Estudio Observacional Prospectivo	68 pacientes pediátricos entre 1 mes y 18 años diagnosticados desepsis.	Hubo una correlación positiva entre los niveles de Syndecan-1 del día 1 y las puntuaciones de PELOD-2 con un coeficiente de correlación de 0,35 (p = 0,003), intervalo de confianza del 95% - IC95% 0,12 - 0,54,	Q4
Luo et. al.(74)	China	Serum Levels of Syndecan-1 in Patients With Kawasaki Disease	2019	Estudio Prospectivo	120 niños con enfermedad de Kawasaki	Hubo niveles séricos elevados de SDC-1 en pacientes con KD en comparación con los grupos de control	Q1
Whitney et. al.(79)	EEUU	Vascular Endothelial GrowthFactor and SolubleVascular Endothelial Growth Factor Receptor as Novel Biomarkers for Poor Outcomesin Children With Severe Sepsis and Septic Shock	2018	Estudio Prospectivo	166 pacientes de 0 a 21 años	La sFLT se relacionó a una mayor estancia hospitalaria, mayor necesidad de vasoactivos, mayor puntuación de PELOD	Q1
Wright et. al.(75)	EEUU	Biomarkers of endothelial dysfunction predict sepsis mortality in younginfants: a matched case-control study	2018	Estudio Prospectivo	98 lactantes de 0 a59 días de vida del hospital de referencia de Bangladesh con sospecha de sepsis.	La mediana de la concentración plasmáticade Ang-2 en el momento del ingreso fue significativamente mayor en los lactantes con sospecha de sepsis que fallecieron posteriormente en comparación con los que sobrevivieron No hubo diferencias estadísticamente significativas en la mediana de Ang-1 plasmática entre los lactantes que murieron y los que sobrevivieron La mediana de las concentraciones sICAM-1 en el momentodel ingreso eran más elevadas entre los lactantes sépticos que murieron en comparación con losque sobrevivieron	Q1
Fernández-Sarmiento et. al.(77)	Colombia	Biomarkers of Glycocalyx Injury and Endothelial Activation are Associated with Clinical Outcomes in Patients with Sepsis: A Systematic Reviewand Meta-Analysis	2023	Revisión Sistemática y Metanálisis	Se incluyeron un total de 17 estudios (3529 pacientes)	Syndecan-1 fue mayor en los pacientes que fallecieron que en los que sobrevivieron. Los pacientes con sindecan-1 elevado tenían mayor riesgo de muerte Endocan fue mayor en los pacientes que fallecieron	Q1

Oikonomakou et. al.(78) en su revisión concluyo que la Angiopoyetina (Ang)-2 es el biomarcador más prometedor para identificar a los pacientes con sepsis grave (valor pronostico negativo >80%). Curiosamente, el cociente Ang- 2/1 está significativamente elevada en pacientes pediátricos con sepsis grave y choque séptico, lo que sugiere el uso potencial de la Angiopoyetina (Ang)-2 como biomarcador precoz. Además, el endocan, inicialmente conocido como molécula-1 específica de las células endoteliales- 1, representa un nuevo biomarcador interesante, ya estudiado en la sepsis neonatal con resultados prometedores, que también podría ser útil en niños con sepsis, aunque es necesario seguir investigando.

Tang et. al.(76) en su estudio incluyo un total de 819 pacientes pediátricos de la base de datos como conjunto de entrenamiento. La mortalidad hospitalaria global fue del 12,1% (99/819). Los niveles de fibrinógeno fueron significativamente más bajos en los no sobrevivientes que en los sobrevivientes. El análisis de regresión mostró asociaciones significativas entre el fibrinógeno, el nivel de lactato y la mortalidad hospitalaria (fibrinógeno: odds ratio (OR), 0,767 (95 % IC: 0,628-0,937), P = 0,009; lactato: OR, 1,346 (95 % IC: 1,217-1,489), P < 0,001, respectivamente), lo que se confirmó en un conjunto de validación (0,616 [IC 95 %: 0,457-0,829], P =0,001; 1,397 [IC 95 %: 1,245-1,569], P < 0,001, respectivamente).

Pudjadi et. al.(33) en su estudio determino que el nivel de sindecan-1 aumentó en todos los sujetos, con un nivel significativamente mayor entre los pacientes con choque séptico (p = 0,01). el día 1 el nivel de sindecan-1 se correlacionó positivamente con la puntuación PELOD-2 del día 1 con un coeficiente de correlación de 0,35 (p = 0,003). Los cambios en sindecan-1 fueron correlacionó positivamente con cambios en la puntuación PELOD-2, con una correlación coeficiente de 0,499 (p < 0,001) durante los cinco primeros días.

Luo et. al.(74) en su estudio los niveles séricos de SDC-1, además de albúmina y hemoglobina, aumentaron significativamente en pacientes con enfermedad de Kawasaki que en controles sanos y controles febriles. Además, los niveles séricos de SDC-1, albúmina y hemoglobina fueron significativamente elevados en pacientes con Kawasaki con CALs que aquellos sin CALs. Además, los niveles séricos de SDC-1 se

correlacionaron significativamente con los niveles de hemoglobina y albúmina sérica en pacientes con enfermedad de Kawasaki. Después de la terapia con inmunoglobulina intravenosa, los niveles séricos de interleucina-6, moléculas de adhesión celular solubles-1 y resistina se redujeron, mientras que los niveles séricos de SDC-1 aumentaron significativamente en pacientes con enfermedad de Kawasaki

Whitney et. al.(79) en su estudio destacó que la tirosina quinasa soluble tipo fms (sFLT) y el VEGF estaban elevados en los niños con shock séptico en comparación con los niños con sepsis. La elevación de la sFLT, pero no del VEGF, se asoció a mayor estancia en la unidad de cuidados intensivos, mayor tiempo de necesidad de agentes vasoactivos y mayor PELOD ($p < 0,001$). El sFLT elevado, pero no el VEGF, se asocia a peores resultados clínicos.

Wright et. al.(75) descubrieron que los lactantes que murieron posteriormente de sepsis tenían valores de Ang-2 más altos en el instante de la exposición que los supervivientes (aOR 2,50; $p = 0,024$). La diferencia Ang-2: Ang-1 se incrementó entre los lactantes que fallecieron (aOR 2,29; $p = 0,016$) y los lactantes con bacteriemia (aOR 5,72; $p = 0,041$) en comparación con el grupo de control supervivientes. Además, la relación Ang-2: Ang-1 aumentó las probabilidades de muerte en los terciles (aOR 4,82; $p = 0,013$).

Fernández-Sarmiento et. al.(77) en su estudio incluyó 17 estudios (3529 pacientes): 11 evaluaron sindecan-1 ($n=2397$) y 6 endocan ($n=1132$). Sindecan-1 fue mayor en el grupo de pacientes que fallecieron que en los que sobrevivieron. Los pacientes con sindecan-1 elevado tenían mayor riesgo de muerte. El endocan fue mayor en los pacientes que fallecieron. En conclusión, los pacientes con sepsis y lesión anormal del glucocáliz y biomarcadores de activación endotelial tienen un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria, insuficiencia multiorgánica y muerte. El deterioro de la microcirculación debe evaluarse de forma rutinaria en pacientes con sepsis, utilizando biomarcadores para estratificar los grupos de riesgo.

PUNTO DE CORTE DE LOS BIOMARCADORES ENDOTELIALES COMO PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN SEPSIS.

Tabla 3 Características de los Estudios Incluidos para recopilar el punto de corte de Biomarcadores endoteliales como pronóstico de mortalidad en sepsis

Autor	País	Título del Estudio	Año	Diseño del Estudio	Participantes	Resultados		Cuartil
						Biomarcador	Punto de corte	
Oikonomakou et. al.(78)	Grecia	Biomarkers in pediatric sepsis: a review of recent literature	2020	Revisión de la Literatura	209 publicaciones de Q1 a Q4 según el SJR, de estudios realizados en población pediátrica, entre 2003-2019	ADAMTS-13	350ng/dl	Q3
						Ang 1	No disponible	
						Ang 2	No disponible	
						A-FaBP	13.35	
						25-hydroxyvitamin D	20ng/ml	
Tang et. al.(76)	China	Fibrinogen as a Prognostic Predictor in Pediatric Patients with Sepsis: A Database Study	2020	Estudio Retrospectivo	819 pacientes pediátricos entre 28 días y 18 años	Fibrinógeno	2.46g/l	Q1
Pudjadi et. al.(33)	Brasil	Correlation between syndecan-1 level and PELOD-2 score and mortality in pediatric sepsis	2021	Estudio Observacional Prospectivo	68 pacientes pediátricos entre 1 mes y 18 años diagnosticados de sepsis.	Syndecan-1	Día 1 igual o mayor a 430ng/ml	Q4
Luo et. al.(74)	China	Serum Levels of Syndecan-1 in Patients With Kawasaki Disease	2019	Estudio Prospectivo	120 niños con enfermedad de Kawasaki	Syndecan-1	530ng/ml	Q1
Whitney et. al.(79)	EEUU	Vascular Endothelial GrowthFactor and SolubleVascular Endothelial Growth Factor Receptor as Novel Biomarkers for Poor Outcomes in Children With Severe Sepsis and Septic Shock	2018	Estudio Prospectivo	166 pacientes de 0 a 21 años	Tirosina Quinasa Soluble tipo fms (sFLT)	0.26pg/ml	Q1
Wright et. al.(75)	EEUU	Biomarkers of endothelial dysfunction predict sepsis mortality in young infants: a matched case-control Study	2018	Estudio Prospectivo	98 lactantes de 0 a 59 días del hospital de referencia de Bangladesh con sospecha de sepsis.	Ang-2	5.4ng/mL	Q1
						Ang-1	11.7bg/MI	
						Molécula-1 de adhesión intercelular soluble (sICAM-1)	276.0ng/ml	
Fernández-Sarmiento et. al.(77)	Colombia	Biomarkers of Glycocalyx Injury and Endothelial Activation are Associated with Clinical Outcomes in Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis	2023	Revisión Sistemática y Metanálisis	Se incluyeron un total de 17 estudios (3529 pacientes)	Syndecan-1	255ng/ml	Q1
						Endocan	3.1ng/ml	

Oikonomakou et. al.(78) en su revisión de la literatura concluyo que la deficiencia ADAMTS-13 se relacionó mayormente con riesgo de muerte en pacientes pediátricos con sepsis con un punto de corte de 350ng/dl, en cambio no concluyo un punto de corte para las Angiopoyetinas 1 y 2 pero destaco que la elevación de Ang-1 está directamente relacionada con la gravedad de la sepsis y la elevación dela Ang-2 se relaciona con la evolución de la misma, es decir a más niveles de Ang-2 peor es el pronóstico de cada paciente. Los niveles elevados de Proteína de unión ácidos grasos de los adipocitos (A-FABP), con un punto de corte 13.35 pg/ml, se relaciona con la aparición de complicaciones neurológicas en pacientes pediátricos con sepsis, además de estar directamente relacionado con la prolongación de la estancia hospitalaria. Los niveles disminuidos de 25-hydroxyvitamin D con un puntode corte de 20ng/ml se asocia a mayor gravedad en pacientes pediátricos con sepsis

Tang et. al.(76) en su estudio evidencio que la mortalidad hospitalaria de los pacientes con fibrinógeno < 1 g/l, 1-2 g/l, 2-3 g/l o superior a 3 g/l mostró una diferencia evidente (62,5 % vs. 27,66 % vs. 18,1 % vs. 4,2%, respectivamente). Además, el área bajo la curva característica operativa del receptor (ROC) del fibrinógeno en la predicción de la mortalidad hospitalaria fue de 0,780 (IC del 95 %:0,711-0,850) en pacientes pediátricos con sepsis. El nivel de corte de fibrinógeno para la mortalidad hospitalaria es de 2,46 g/l al ingreso en la UCIP.

Pudjadi et. al.(33) en su estudio determino que el punto de corte del día 1 syndecan-1 \geq 430ng/mL, disfunción orgánica (puntuación PELOD-2 de \geq 8).

Luo et. al.(74) en su estudio los niveles séricos de SDC-1 fueron significativamente elevados en pacientes con enfermedad de Kawasaki con lesión de las arterias coronarias que aquellos sin lesión. El punto de corte de este biomarcador fue de 530ng/ml.

Whitney et. al.(79) en su estudio destaco que la elevación de la sFLT, pero no del VEGF, se asoció con una estancia prolongada en la UCI, mayor tiempo de uso de agentes vasoactivos y mayor PELOD ($p < 0,001$). El sFLT elevado, pero no el VEGF,

se asocia a peores resultados clínicos. El punto de corte para el sFLT fue de 0.26pg/ml.

Wright et. al.(75) determino que las concentraciones de Ang-2 y Molécula-1 de adhesión intercelular soluble (sICAM-1) en el instante de la introducción fueron más elevadas entre los lactantes que fallecieron en comparación con el grupo de control.El punto de corte para el Ang-2 fue de 5.4ng/ml y para el Sicam-1 de 276ng/ml.

Fernández-Sarmiento et. al.(77) en su estudio determino que el Syndecan-1 fue mayor en el grupo de pacientes que fallecieron que en los que sobrevivieron [255 ng/mL (IQR: 139-305) vs. 83 ng/mL (IQR: 40-111); p=0,014]. Endocan fue mayor en los pacientes que fallecieron [3,1 ng/mL (IQR 2,3, 3,7) frente a 1,62 ng/mL (IQR 1,2,5,7); O 9,53; IC del 95% 3,34, 27,3; p<0,001].

Los pacientes con sepsis y lesión anormal del glucocáliz y biomarcadores de activación endotelial tienen un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria, insuficiencia multiorgánica y muerte. El deterioro de la microcirculación debe evaluarse de forma rutinaria en pacientes con sepsis, utilizando biomarcadores para estratificar los grupos de riesgo.

SENSIBILIDAD Y LA ESPECIFICIDAD DE LOS BIOMARCADORES ENDOTELIALES COMO PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN SEPSIS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Tabla 4: Características de los estudios utilizados para detallar la sensibilidad y especificidad de los Biomarcadores endoteliales como pronóstico de mortalidad en sepsis.

Autor	País	Título del Estudio	Año	Diseño del Estudio	Participantes	Resultados		Cuartil
						Biomarcador	Sensibilidad / especificidad	
Oikonomakou et. al.(78)	Grecia	Biomarkers in pediatric sepsis: a review of recent literature	2020	Revisión de la Literatura	209 publicaciones de Q1 a Q4 según el SJR, de estudios realizados en población	ADAMTS-13	No disponible	Q3
						Ang 1	47.7%/45.7%	
						Ang 2	37.8%/84.6%	

						pediátrica, entre 2003-2019	A-FaBP	77% / 64%	
							25-hydroxyvitamin D	84% / 76%	
Tang et. al.(76)		China	Fibrinogen as a Prognostic Predictor in Pediatric Patients with Sepsis: A Database Study	2020	Estudio Retrospectivo	819 pacientes pediátricos entre 28 días y 18 años	Fibrinógeno	66,67% / 82%	Q1
Pudjiadi et. al.(33)		Brasil	Correlation between syndecan-1 level and PELOD-2 score and mortality in pediatric sepsis	2021	Estudio Observacional Prospectivo	68 pacientes pediátricos entre 1 mes y 18 años diagnosticados de sepsis.	Syndecan-1	78,6% / 68,5%	Q4

Oikonomakou et. al.(78) en su revisión concluyo que la Angiopoyetina (Ang)-1 presenta una sensibilidad del 47.7% y una especificidad del 45.7% para pronosticarla mortalidad en un paciente con sepsis, en el caso de las Ang-2 la sensibilidad es del 37.8% y la especificidad del 84.69%, en el caso de la A-FaBP la sensibilidad es del 77% y la especificidad del 64% y del 25-hydroxyvitamin D con una sensibilidad y especificidad el 84 y 76% respectivamente para predecir la mortalidad en pacientes pediátricos con sepsis.

Tang et. al.(76) en su estudio destaco que el nivel de corte de fibrinógeno para la mortalidad hospitalaria es de 2,46 g/l al ingreso en la UCIP con una sensibilidad del 66,67 % y una especificidad del 82,00 %.

Pudjiadi et. al.(33) en su estudio usando el punto de corte del día 1 syndecan-1 \geq 430ng/mL, disfunción orgánica (puntuación PELOD-2 de \geq 8) podría predecirse con un AUC del 74,3 %, sensibilidad del 78,6% y especificidad del 68,5% (p = 0,001).

CAPITULO VI

DISCUSION

Los biomarcadores endoteliales fueron evaluados desde el inicio de la atención hospitalaria. Todos los autores nos concluyen que la alteración de estos biomarcadores está relacionada directamente con un grado severo de sepsis, mayor riesgo de complicaciones y con esto un aumento en la mortalidad de estos pacientes.

La sepsis afecta al endotelio vascular, alterando el control del tono, la permeabilidad y la coagulación (80). La inflamación sistémica y la sepsis implican una activación excesiva del sistema de coagulación, tras la disfunción endotelial y la pérdida de sus propiedades antitrombóticas (80). El daño endotelial inducido por la sepsis se ha estudiado ampliamente, a para sacar a la luz nuevos biomarcadores, aunque con resultados tibios. Sólo se han descrito seis biomarcadores potenciales, siendo la Angiopoyetina (Ang)-2 el más prometedor para identificar a los pacientes sépticos (VPN >80%) (78). Curiosamente, el cociente Ang-2/1 está significativamente elevada en pacientes pediátricos con sepsis grave y choque séptico, lo que sugiere el uso potencial de la Angiopoyetina (Ang)-2 como biomarcador indirecto precoz (78). Además, el endocan, inicialmente conocido como molécula endotelial-1, representa un nuevo biomarcador interesante, ya estudiado en la sepsis neonatal con resultados prometedores, que también podría ser útil en la sepsis y el shock séptico, con resultados prometedores.

Pudjadi et. al (33) determinó que el nivel de sindecan-1 del día 5 y la puntuación de PELOD-2 del día 5 no fueron significativamente correlacionada ($p = 0,6$). Esto es contrario a Anand et al. (81) cuyo estudio informó correlaciones positivas entre los componentes del glucocáliz medidos y el SOFA puntuación, que se mantuvo significativa en los días 1, 3, 5 y 7 después del diagnóstico de septicemia (81). Sin embargo, observamos una tendencia decreciente simultánea tanto para los niveles de sindecan-1 y puntajes PELOD-2 dentro de los cinco días en este estudio. La disminución en la puntuación PELOD-2 ocurrió antes que la disminución en el nivel de sindecan-1. Esto puede confundirse con el efecto terapéutico de varias intervenciones dadas a los pacientes, tales como

antibióticos, transfusiones de sangre o albúmina, que afectan a los componentes del PELOD-2 y no alivió directamente el desprendimiento del glucocáliz endotelial.

Oikonomakou et. al.(78) destaca que Ang-2 es el biomarcador más prometedor para identificar a los pacientes sépticos resultado que coincide con Wrigth et. al.(75) el cual determinó que las concentraciones de Ang-2 en el momento del ingreso fueron más elevadas en los fallecidos. Para Oikonomakou et. al.(78) el endocan, presenta resultados eficaces en su valoración en neonatos y puede ser de utilidad en pediátricos de otras edades, para Fernández-Sarmiento et. al.(77) los pacientes con Endocan el hallazgo fue el mismo que la de Oikonomakou et. al.(78), en conclusión para estos autores, los pacientes con sepsis y lesión del glucocáliz, la presencia de valores alterados de los biomarcadores de activación endotelial tienen un mayor riesgo de muerte por deterioro de la microcirculación.

Para Fernández-Sarmiento et. al.(77) los pacientes con sindecan-1 elevado tenían mayor riesgo de muerte, al igual que Pudjiadi et. al.(33) quien determinó que el nivel de sindecan-1 aumentó en todos los sujetos, con un nivel significativamente mayor entre los pacientes con shock séptico este se correlacionó positivamente con la puntuación PELOD-2, al igual que con un mayor riesgo de muerte. Comparando estos datos en cuanto al biomarcador el Sindecan-1 el autor Luo et. al.(74) determinó que los niveles séricos de Sindecan-1 estuvieron elevados en pacientes con enfermedad de Kawasaki.

Wrigth et. al.(75) evidenció la asociación entre los biomarcadores de activación endotelial y la mortalidad en lactantes menores de 59 días de edad con sospecha de sepsis estos presentaban concentraciones circulantes de Ang-2 y la relación Ang-2:1 aumentadas en el momento de la presentación en balance con los bebés de la misma edad y peso al nacer que sobrevivieron. En cambio, Whitney et. al.(79) que estudió sFLT y el VEGF dice que la elevación de la sFLT, pero no del VEGF, se asoció a mayor estancia en la UCI, mayor tiempo de necesidad de agentes vasoactivos y mayor PELOD, esto se asocia a peores resultados clínicos.

Tang et. al.(76) fue el único autor que detalla la tasa de mortalidad hospitalaria, con un 12,1%. Aquí el biomarcador evaluado fue el fibrinógeno, este se encontraba disminuido en los pacientes que fallecieron.

Los puntos de corte varían según la población en estudio, los biomarcadores estudiados y los recursos empleados. En general, se encontró que la variación de los biomarcadores Syndecan-1, Ang-1 y 2 y Endocan son un predictor de mortalidad en pacientes con sepsis o shock séptico en edades pediátricas, no siendo este el caso del fibrinógeno.

Tang et. al.(76) determinó que un punto de corte para el fibrinógeno fue de 2,46 g/l al ingreso en la UCIP con una sensibilidad del 66,67 % y una especificidad del 82,00 %. Para Pudjadi et. al.(33) quien evaluó el Syndecan-1 la sensibilidad de este biomarcador fue del 78,6% y especificidad del 68,5%.

LIMITACIONES

La revisión de la literatura incluye variedad de estudios observacionales con limitaciones que tienen que tenerse en cuenta. Las primeras limitaciones incluyen una diversidad en los artículos examinados en términos de la muestra, el tipo de pacientes, las condiciones primarias, entre otros factores.

Debido a la falta de bases estadísticas de los estudios para determinar las curvas COR, no se puede establecer el punto de corte para todos estos biomarcadores como predictores de mortalidad. De igual manera, los pacientes sépticos o con choque séptico en los estudios incluidos recibieron tratamiento en distintos establecimientos médicos, lo que puede ser un sesgo para la mortalidad ya que no en todas las unidades se brindó el mismo tipo de atención.

Además, se reportan estudios en los cuales se engloban a los pacientes sépticos y con shock séptico o a todos los pediátricos sin clasificarlos por edades y sin reportar la diferencia en la tasa de mortalidad, la sensibilidad de cada biomarcador para poder asociarse a esta.

CAPITULO VII

CONCLUSIONES

- Se ha llegado a la conclusión de que actualmente existe una extensa gama de estudios en los que se han valorado varios biomarcadores endoteliales (Ang-1 y 2, Syndecan-1, Endocan, Fibrinógeno, etc.) como predictores de mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico complicado. Estos hallazgos son prometedores para la experiencia clínica tanto en los departamentos de emergencia como en las UCIP.
- La alteración de estos biomarcadores es el resultado de otras complicaciones todas derivadas de la misma sepsis las cuales pueden interferir con los valores de los diferentes biomarcadores expuestos.
- En pacientes sépticos sin insuficiencia circulatoria evidente, el riesgo de muerte puede reducirse si las enfermedades básicas o primarias se tratan de manera oportuna, efectiva y puntual. Para determinar el punto de corte ideal y la cuantía pronóstica de estos biomarcadores, se hace antesala para futuros estudios que abarquen una mayor cantidad de población.
- Hemos identificado una amplia variedad de biomarcadores diagnósticos y pronósticos en diversos contextos, con rendimientos variables. Sin embargo, en la búsqueda de candidatos ideales para el de la sepsis pediátrica, los profesionales deben tener en cuenta la estrecha relación entre el coste y el rendimiento, con el y la población evaluada. El tiempo sigue siendo crucial para la toma de decisiones, a fin de garantizar los mejores resultados posibles para niños con sep

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Hsu HE, Abanyie F, Agus MS, Balamuth F, Brady PW, Brilli RJ, et al. A national approach to pediatric sepsis surveillance. *Pediatrics*. 2019;144(6).
2. Killien EY, Farris RW, Watson RS, Dervan LA, Zimmerman JJ. Health-related quality of life among survivors of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2019;20(6):501.
3. Tan B, Wong JJM, Sultana R, Koh JCJW, Jit M, Mok YH, et al. Global case- fatality rates in pediatric severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2019;173(4):352-62.
4. Garcia PCR, Tonial CT, Piva JP. Septic shock in pediatrics: the state-of-the-art. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96:87-98.
5. Andrés-Jensen L, Grell K, Rank CU, Albertsen BK, Tuckuviene R, Linnemann Nielsen R, et al. Endothelial dysfunction and thromboembolism in children, adolescents, and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2022;36(2):361-9.
6. Carlton EF, McHugh WM, McDonough K, Sturza J, Desch K, Cornell TT. Markers of endothelial dysfunction and cytokines in high-risk pediatric patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(3):380-4.
7. Schlapbach LJ, Weiss SL, Wolf J. Reducing collateral damage from mandates for time to antibiotics in pediatric sepsis—primum non nocere. *JAMA Pediatr*. 2019;173(5):409-10.

8. Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, Marshall JC, Vincent JL. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Crit Care*. 5 de junio de 2020;24(1):287.
9. Mihajlovic D, Brkic S, Lendak D, Mikic AN, Draskovic B, Mitic G. Endothelial biomarkers in the light of new sepsis definition. *Biomark Med*. 2019;13(05):341-51.
10. era A, Gala K, Chen L, Lim M, Guglielmo M, Deshmukh T, et al. SOLUBLE INTRACELLULAR ADHESION MOLECULE-1 (ICAM-1) PREDICTS MORTALITY IN CHILDREN WITH ARDS AND SEPSIS. *CHEST*. 1 de octubre de 2019;156(4):A943.
11. Melendez E, Whitney JE, Norton JS, Silverman M, Harju-Baker S, Mikacenic C, et al. Systemic angiopoietin-1/2 dysregulation in pediatric sepsis and septic shock. *Int J Med Sci*. 2019;16(2):318.
12. Yang H, Zhang M, Mao XY, Chang H, Perez-Losada J, Mao JH. Distinct Clinical Impact and Biological Function of Angiopoietin and Angiopoietin-like Proteins in Human Breast Cancer. *Cells*. 2021;10(10):2590.
13. Whitney JE, Feng R, Koterba N, Chen F, Bush J, Graham K, et al. Endothelial biomarkers are associated with indirect lung injury in sepsis-associated pediatric acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Explor*. 2020;2(12).
14. Diorio C, Shaw PA, Pequignot E, Orlenko A, Chen F, Aplenc R, et al. Diagnostic biomarkers to differentiate sepsis from cytokine release syndrome in critically ill children. *Blood Adv*. 2020;4(20):5174-83.
15. Prescott HC, Calfee CS, Thompson BT, Angus DC, Liu VX. Toward Smarter Lumping and Smarter Splitting: Rethinking Strategies for Sepsis

and Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trial Design. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de julio de 2016;194(2):147-55.

16. Fang Y, Li C, Shao R, Yu H, Zhang Q. The role of biomarkers of endothelial activation in predicting morbidity and mortality in patients with severe sepsis and septic shock in intensive care: A prospective observational study. *Thromb Res.* 1 de noviembre de 2018;171:149-54.
17. Villa E, Critelli R, Lasagni S, Melegari A, Curatolo A, Celsa C, et al. Dynamic angiopoietin-2 assessment predicts survival and chronic course in hospitalized patients with COVID-19. *Blood Adv.* 2021;5(3):662-73.
18. Mendoza SSI, Sotomayor WRP, Toledo MGL, Castro FIM. Sepsis en niños, tratamiento de vanguardia. *RECIAMUC.* 2022;6(3):101-10.
19. Kaur S, Hussain S, Kolhe K, Kumar G, Tripathi DM, Tomar A, et al. Elevated plasma ICAM1 levels predict 28-day mortality in cirrhotic patients with COVID-19 or bacterial sepsis. *JHEP Rep.* 2021;3(4):100303.
20. Morán YFO, Flores DYV, Montesdeoca XOZ, Chile CGP. Biomarcadores de diagnóstico precoz de coagulación intravascular en sepsis. *J Am Health [Internet].* 10 de agosto de 2021 [citado 2 de diciembre de 2022]; Disponible en: <https://jah-journal.com/index.php/jah/article/view/84>
21. Lanzotti VS, Póvoa P, Soares M, Silva JRL e, Barbosa AP, Salluh JIF. Use of biomarkers in pediatric sepsis: literature review. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2016;28(4):472-82.
22. 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 Lond Engl.* 18 de enero de 2020;395(10219):200-11.

23. 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 Med.* 2020;46(Suppl 1):10-67.
24. World Health Organization. Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [citado 2 de diciembre de 2022]. 55 p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334216>
25. Iba T, Levy JH. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis. *J thrombHaemost.* 2019;17(2):283-94.
26. Wang H, Bhutta ZA, Coates MM, Coggeshall M, Dandona L, Diallo K, et al. Global, regional, national, and selected subnational levels of stillbirths, neonatal, infant, and under-5 mortality, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet.* 8 de octubre de 2016;388(10053):1725-74.
27. Delano MJ, Ward PA. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? *J Clin Invest.* 4 de enero de 2016;126(1):23-31.
28. Carvajal Carvajal C. El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. *Med Leg Costa Rica.* diciembre de 2017;34(2):90-100.
29. Pierce RW, Shabanova V, Canarie M, Pinto M, Silva YS da, Bhandari V, et al. Angiopoietin Level Trajectories in Toddlers with Severe Sepsis and Septic Shock and Their Effect on Capillary Endothelium. *Shock Augusta*

Ga. marzo de 2019;51(3):298.

30. Prout AJ, Talisa VB, Carcillo JA, Decker BK, Yende SP. Bacterial and fungal etiology of sepsis in children in the United States: reconsidering empiric therapy. *Crit Care Med.* marzo de 2020;48(3):e192-9.
31. Agyeman PKA, Schlapbach LJ, Giannoni E, Stocker M, Posfay-Barbe KM, Heininger U, et al. Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: a population-based cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 1 de octubre de 2017;1(2):124-33.
32. Sehgal M, Ladd HJ, Totapally B. Trends in epidemiology and microbiology of severe sepsis and septic shock in children. *Hosp Pediatr.* 2020;10(12):1021-30.
33. Pudjiadi AH, Saidah F, Alatas FS. Correlation between syndecan-1 level and PELOD-2 score and mortality in pediatric sepsis. *Rev Bras Ter Intensiva.* 24 de enero de 2022;33:549-56.
34. Cruz AT, Lane RD, Balamuth F, Aronson PL, Ashby DW, Neuman MI, et al. Updates on pediatric sepsis. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2020;1(5):981-93.
35. Souza DC, Barreira ER, Shieh HH, Ventura AMC, Bousso A, Troster EJ. Prevalência e desfechos da sepse em crianças internadas em hospitais públicos e privados na América Latina: um estudo observacional multicêntrico. *Rev Bras Ter Intensiva.* 5 de julio de 2021;33:231-42.
36. Vélez JW. Epidemiología de la sepsis en cuidados intensivos del Hospital Eugenio Espejo. Quito, Ecuador [Internet] [text]. Universidade de São Paulo; 2020 [citado 1 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17144/tde-02122020->

104811/

37. Ochoa PB, Espinoza CJC. Prevalencia y factores asociados de las infecciones asociadas a la atención de la salud en el servicio de pediatría y unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital Vicente Corral Moscoso: Artículo Original. *Rev Ecuat Pediatría*. 25 de abril de 2021;22(1):3:1-7.
38. Schlapbach LJ, Kissoon N. Defining pediatric sepsis. *JAMA Pediatr*. 2018;172(4):313-4.
39. Baique-Sánchez PM. Sepsis en pediatría: nuevos conceptos. *An Fac Med*. juliode 2017;78(3):333-42.
40. Weiss SL, Fitzgerald JC, Maffei FA, Kane JM, Rodriguez-Nunez A, Hsing DD, et al. Discordant identification of pediatric severe sepsis by research and clinical definitions in the SPROUT international point prevalence study. *Crit Care Lond Engl*. 16 de septiembre de 2015;19(1):325.
41. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. enero de 2005;6(1):2-8.
42. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol*. julio de 2017;39(5):517-28.
43. Rubio I, Osuchowski MF, Shankar-Hari M, Skirecki T, Winkler MS, Lachmann G, et al. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research. *Lancet Infect Dis*. diciembre de 2019;19(12):e422-36.

44. Gómez-Gómez B, Sánchez-Luna JP, Pérez-Beltrán CF, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL, Gómez-Gómez B, et al. Choque séptico. Lo que sabíamos y lo que debemos saber... Med Interna México. junio de 2017;33(3):381-91.
45. Godínez-Vidal AR, Carrillo-Esper R, Cabello-Aguilera R, Godínez-Vidal AR, Carrillo-Esper R, Cabello-Aguilera R. Biomarcadores y endotipos en la sepsis. Nuevas evidencias. Cir Cir. agosto de 2021;89(4):553-8.
46. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. Nat Rev Dis Primer. 30 de junio de 2016;2:16045.
47. Burgelman M, Vandendriessche C, Vandenbroucke RE. Extracellular vesicles: a double-edged sword in sepsis. Pharmaceuticals. 2021;14(8):829.
48. Angurana SK, Bansal A, Muralidharan J, Aggarwal R, Singhi S. Cytokine Levels in Critically Ill Children With Severe Sepsis and Their Relation With the Severity of Illness and Mortality. J Intensive Care Med. 1 de mayo de 2021;36(5):576-83.
49. Mulder PP, Vlig M, Boekema BK, Stoop MM, Pijpe A, Van Zuijlen PP, et al. Persistent systemic inflammation in patients with severe burn injury is accompanied by influx of immature neutrophils and shifts in T cell subsets and cytokine profiles. Front Immunol. 2021;11:621222.

50. Park SJ, Park J, Lee MJ, Seo JS, Ahn JY, Cho JW. Time series analysis of deltan neutrophil index as the predictor of sepsis in patients with acute poisoning. *HumExp Toxicol*. 2020;39(1):86-94.
51. Widyaningsih S, Hasna MM, Utama MR, Djalilah GN. Correlation of Immature Granulocytes and C-Reactive Protein with Blood Culture in Neonatal-SIRS at Gambiran Hospital.
52. Daix T, Guerin E, Tavernier E, Mercier E, Gissot V, Héroult O, et al. Multicentric Standardized Flow Cytometry Routine Assessment of Patients With Sepsis to Predict Clinical Worsening. *Chest*. septembre de 2018;154(3):617-27.
53. Cox LE, Walstein K, Völlger L, Reuner F, Bick A, Dötsch A, et al. Neutrophil extracellular trap formation and nuclease activity in septic patients. *BMC Anesthesiol*. 13 de enero de 2020;20(1):15.
54. Giustozzi M, Ehrlinder H, Bongiovanni D, Borovac JA, Guerreiro RA, Gąsecka A, et al. Coagulopathy and sepsis: Pathophysiology, clinical manifestations and treatment. *Blood Rev*. 2021;50:100864.
55. WANG D, WU J, YU L, XIAO X, ZHANG F. Function and formation mechanism of neutrophil extracellular traps in related diseases. *Chin J Microbiol Immunol*. 2021;69-73.
56. Zucoloto AZ, Jenne CN. Platelet-Neutrophil Interplay: Insights Into Neutrophil Extracellular Trap (NET)-Driven Coagulation in Infection. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:85.
57. Ortmann W, Kolaczowska E. Age is the work of art? Impact of neutrophil and organism age on neutrophil extracellular trap formation. *Cell Tissue Res*. marzo de 2018;371(3):473-88.
58. Li RH, Tablin F. A comparative review of neutrophil extracellular traps

- in sepsis. *Front Vet Sci.* 2018;5:291.
59. Saito S, Uchino S, Hayakawa M, Yamakawa K, Kudo D, Iizuka Y, et al. Epidemiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis and validation of scoring systems. *J Crit Care.* abril de 2019;50:23-30.
 60. Iba T, Arakawa M, Di Nisio M, Gando S, Anan H, Sato K, et al. Newly Proposed Sepsis-Induced Coagulopathy Precedes International Society on Thrombosis and Haemostasis Overt-Disseminated Intravascular Coagulation and Predicts High Mortality. *J Intensive Care Med.* julio de 2020;35(7):643-9.
 61. Kozanoglu I, Pepedil-Tanrikulu F. Functions of the endothelium and its role in hematopoietic cell transplantation. *Transfus Apher Sci.* 2022;103368.
 62. Krüger-Genge A, Blocki A, Franke RP, Jung F. Vascular Endothelial Cell Biology: An Update. *Int J Mol Sci.* 7 de septiembre de 2019;20(18):4411.
 63. McMurray JC, May JW, Cunningham MW, Jones OY. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), a Post-viral Myocarditis and Systemic Vasculitis-A Critical Review of Its Pathogenesis and Treatment. *Front Pediatr.* 2020;8:626182.
 64. Joffre J, Hellman J. Oxidative stress and endothelial dysfunction in sepsis and acute inflammation. *Antioxid Redox Signal.* 2021;35(15):1291-307.
 65. Dolmatova EV, Wang K, Mandavilli R, Griendling KK. The effects of sepsis on endothelium and clinical implications. *Cardiovasc Res.* 2021;117(1):60-73.
 66. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kellum JA, Ospina-Tascón GA, et al. THE ENDOTHELIUM IN SEPSIS. *Shock* Augusta Ga.

- marzo de 2016;45(3):259-70.
67. Becker BF, Jacob M, Leipert S, Salmon AHJ, Chappell D. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases. *Br J Clin Pharmacol.* septiembre de 2015;80(3):389-402.
 68. Nelson A, Johansson J, Tydén J, Bodelsson M. Circulating syndecans during critical illness. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.* mayo de 2017;125(5):468-75.
 69. Ostrowski SR, Haase N, Müller RB, Møller MH, Pott FC, Perner A, et al. Association between biomarkers of endothelial injury and hypocoagulability in patients with severe sepsis: a prospective study. *Crit Care Lond Engl.* 24 de abril de 2015;19(1):191.
 70. Strand ME, Aronsen JM, Braathen B, Sjaastad I, Kvaløy H, Tønnessen T, et al. Shedding of syndecan-4 promotes immune cell recruitment and mitigates cardiac dysfunction after lipopolysaccharide challenge in mice. *J Mol Cell Cardiol.* noviembre de 2015;88:133-44.
 71. Smart L, Macdonald SPJ, Burrows S, Bosio E, Arendts G, Fatovich DM. Endothelial glycocalyx biomarkers increase in patients with infection during Emergency Department treatment. *J Crit Care.* diciembre de 2017;42:304-9.
 72. Oshima K, Haeger SM, Hippensteel JA, Herson PS, Schmidt EP. More than a biomarker: the systemic consequences of heparan sulfate fragments released during endothelial surface layer degradation (2017 Grover Conference Series). *Pulm Circ.* 2018;8(1):2045893217745786.
 73. Luo L, Feng S, Wu Y, Su Y, Jing F, Yi Q. Serum Levels of Syndecan-1 in Patients With Kawasaki Disease. *Pediatr Infect Dis J.* enero de 2019;38(1):89.

74. Wright JK, Hayford K, Tran V, Kibria A, Muhammed G, Baqui A, et al. Biomarkers of endothelial dysfunction predict sepsis mortality in young infants: a matched case-control study. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):1-12.
75. Tang X, Shao L, Dou J, Zhou Y, Chen M, Cui Y, et al. Fibrinogen as a Prognostic Predictor in Pediatric Patients with Sepsis: A Database Study. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:9153620.
76. Fernández-Sarmiento J, Molina CF, Salazar-Pelaez LM, Flórez S, Alarcón- Forero LC, Sarta M, et al. Biomarkers of Glycocalyx Injury and Endothelial Activation are Associated with Clinical Outcomes in Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med.* 2022;08850666221109186.
77. Z Oikonomakou M, Gkentzi D, Gogos C, Akinosoglou K. Biomarkers in pediatric sepsis: a review of recent literature. *Biomark Med.* 2020;14(10):895-917.
78. Whitney JE, Silverman M, Norton JS, Bachur RG, Melendez E. Vascularendothelial growth factor and soluble vascular endothelial growth factor receptor as novel biomarkers for poor outcomes in children with severe sepsis and septic shock. *Pediatr Emerg Care.* 2020;36(12):e715-9.
79. Fernández-Sarmiento J, Schlapbach LJ, Acevedo L, Santana CR, Acosta Y, Diana A, et al. Endothelial Damage in Sepsis: The Importance of Systems Biology. *Front Pediatr [Internet].* 2022 [citado 23 de mayo de 2023];10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.828968>
80. Anand D, Ray S, Srivastava LM, Bhargava S. Evolution of serum hyaluronan and syndecan levels in prognosis of sepsis patients. *Clin*

Biochem. julio de 2016;49(10-11):768-76.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Camila Alexandra Piedra Ojeda portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105183990**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "**Biomarcadores de disfunción endotelial como predictores de mortalidad por sepsis en niños**" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 4 de julio de 2023

F:


Camila Alexandra Piedra Ojeda C.I. 0105183990