

## **ESTUDIO DE UNA NUEVA HERRAMIENTA PARA EL DIAGNÓSTICO, ESTRATIFICACIÓN Y MONITOREO EN SEPSIS**

*La sepsis, un grave problema global de salud con alta mortalidad, afecta principalmente a países de bajos y medianos ingresos. La OMS insta a investigar métodos para abordar esta enfermedad, que se redefine como "disfunción orgánica potencialmente mortal" debido a respuestas desreguladas del huésped a la infección. Aunque la identificación temprana mejora los resultados, el diagnóstico y la diferenciación de cuadros inflamatorios son desafíos. El tratamiento actual incluye antibióticos y terapias de sostén, pero presenta limitaciones. Los análisis multivariados, especialmente en "ómicas" como la peptidómica, junto con modelos predictivos basados en inteligencia artificial, son herramientas prometedoras para abordar la sepsis. En un estudio reciente demostramos la capacidad de distinguir estadios inflamatorios mediante análisis multivariados de huellas biomoleculares, resaltando su potencial en el diagnóstico efectivo en entornos clínicos complejos.*

**Palabras clave:** Análisis multivariados. Rstudio. Machine learning. Modelos predictivos

### Conocimientos deseables

*Conocimiento análisis multivariados. Manejo de software Rstudio y/o Python. Conocimientos de estadística. Entusiasmo y trabajo en equipo*

### ¿Qué podría aprender quien realice esta tesis?

*Conocimiento de la patología en cuestión. Análisis y desarrollo de variables clínicas relevantes. Conocimiento y manejo de espectrometría de masas (MALDI-TOF). Conocimientos de inmunología. Desarrollo de modelos predictivos y modelos que mejoren el abordaje diagnóstico y pronóstico de la sepsis*

---

### Dirección de la tesis

*Rearte, Bárbara  
IMEX-CONICET-ANM*

Contacto: [barbararearte@yahoo.com.ar](mailto:barbararearte@yahoo.com.ar)

Más información en el pdf a continuación.



La sepsis constituye una problemática sanitaria a nivel global, siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad en pacientes en unidades de terapia intensiva (UTIs). A nivel mundial, se estima una incidencia de 48.9 millones de casos al año, con 11 millones de muertes en el año 2017, representando el 20% de todas las muertes. La incidencia y mortalidad por sepsis muestran una gran desigualdad a nivel global, siendo que el 85% se producen en países de bajos y medianos ingresos. A nivel de Latinoamérica, aunque los estudios epidemiológicos son limitados, indican que los datos de sepsis pueden ser aún más alarmantes debido a la alta incidencia de enfermedades infecciosas, el aumento de la multiresistencia y las grandes desigualdades en el acceso a sistemas sanitarios adecuados. Un estudio en Brasil demostró una prevalencia del 30% de sepsis en unidades de terapia intensiva, con una tasa de mortalidad del 55%. En Argentina, estudios han reportado tasas de mortalidad por shock séptico oscilantes entre el 41,6% y el 51,5%.

La Organización Mundial de la Salud ha declarado a la sepsis como una amenaza para la salud mundial, instando a la investigación de nuevos métodos diagnósticos y tratamientos. El consenso Sepsis-3 redefine la enfermedad como una "disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección" destacando la necesidad de integrar la información relativa al agente infeccioso con la monitorización del estado fisiopatológico del paciente, concepto que enfatiza fuertemente la desregulación de la respuesta como un componente clave en el desarrollo del cuadro. A nivel de la respuesta inmune se observa una clara disfuncionalidad durante el curso de la sepsis caracterizada por respuestas simultáneas hiperinflamatorias y antiinflamatorias/inmunosupresoras que contribuyen en diferente grado a la inmunopatología de la sepsis.

A pesar de la intensa investigación, el diagnóstico y tratamiento específicos siguen siendo limitados. Actualmente, para el diagnóstico -o sospecha de sepsis- se utiliza la presencia de un foco infeccioso y el score SOFA como criterio clínico de disfunción orgánica. La identificación temprana y un manejo adecuado en las primeras horas del inicio del cuadro, mejora marcadamente los resultados. Sin embargo, la confirmación de sepsis suele ser en forma retrospectiva. Por tanto, diferenciar un cuadro inflamatorio "estéril" (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o "SIRS") de aquel que responde a una infección (sepsis) resulta complejo en sus fases tempranas. En cuanto al abordaje terapéutico, lo aceptado actualmente para la sepsis o su sospecha implica el uso de antibióticos, reanimación con fluidos y terapias de sostén. Sin embargo, estos enfoques no solo son limitados si se tiene en cuenta la variabilidad y dinámica de la enfermedad a lo largo del tiempo, sino que, además, podrían favorecer eventos adversos asociados con el uso excesivo de antibióticos, así como la resistencia microbiana. Esto resalta la importancia y la necesidad de desarrollar herramientas que proporcionen información temprana para mejorar la toma de decisiones.

En un estudio reciente, utilizando modelos murinos demostramos que es posible distinguir estadios inflamatorios de estados antiinflamatorios/inmunosupresión, asociados a cuadros de sepsis, mediante el estudio de huellas biomoleculares del peptidoma del plasma obtenidas por espectrometría de masas (EM) de desorción/ionización por láser asistida por matriz (MALDI-TOF). Nuestra estrategia es sencilla, rápida y de bajo costo, asociada a una tecnología que está experimentando una expansión significativa hacia los centros de salud en todo el país. Esto sugiere la posibilidad de considerar este enfoque como una herramienta potencialmente transferible para integrarse en los métodos de diagnóstico convencionales y respaldar las decisiones terapéuticas en pacientes con sepsis.

**Hipótesis de trabajo y Objetivo General.** La sepsis induce alteraciones fisiopatológicas características que difieren de cualquier otro cuadro, inclusive un SIRS “estéril” y que varían en función de la gravedad y de su progresión. Estas modificaciones pueden reflejarse en la composición de péptidos y proteínas plasmáticas y traducirse en “huellas biomoleculares” distintivas obtenidas mediante la tecnología de MALDI-TOF MS y clasificadas mediante abordajes bioinformáticos. Multivariados. La construcción de esta hipótesis se apoya en dos problemáticas centrales que se dan en la clínica: a) Discriminar en etapas tempranas entre cuadros inflamatorios asociados a un foco infeccioso de aquellos desencadenados por causas no infecciosas; b) La necesidad de contar con estrategias que permitan estratificar y predecir el potencial riesgo de progresar a un estadio más severo e incluso la muerte. Por tanto, y en relación con lo expuesto, el Objetivo General del presente proyecto propone **desarrollar una herramienta que, mediante la identificación de “huellas biomoleculares” del peptidoma en plasma, pueda precisar el diagnóstico sepsis y permitir la estratificación de su gravedad y determinación del pronóstico.** Para ello, se realizará un estudio de cohorte en el que se efectuará el análisis de los peptidomas del plasma obtenidos por MALDI-TOF MS a través de análisis bioinformáticos integrativos provenientes de pacientes ingresados a la UTI. La integración de todo el conocimiento que se adquiera del abordaje planteado sienta las bases para el diseño y desarrollo de un aplicación (app) con el objetivo de ser transferida hacia los puntos de atención del paciente (Point Of Care -POC) en los diferentes centros de salud que cuenten con la tecnología MALDI-TOF-MS.