



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Avaluació dels factors pronòstics de la sèpsia en l'edat pediàtrica

David Vila Pérez

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



**UNIVERSITAT DE  
BARCELONA**

**Facultat de Medicina**

**Universitat de Barcelona**

**AVALUACIÓ DELS FACTORS  
PRONÒSTICS DE LA SÈPSIA EN  
L'EDAT PEDIÀTRICA**

**TESI DOCTORAL**

**DAVID VILA PÉREZ**

**BARCELONA 2017**

**DIRECTORES:**

**Dra. IOLANDA JORDAN GARCIA**

**Dra. CARMEN MUÑOZ-ALMAGRO**



# UNIVERSITAT DE BARCELONA

## **PROGRAMA DE DOCTORAT:**

Programa de Doctorat en Medicina. Facultat de Medicina. Departament d'Obstetrícia, Ginecologia, Pediatria, Radiologia i Medicina Física. Universitat de Barcelona

## **ÀREA DE PEDIATRIA**

## **AVALUACIÓ DELS FACTORS PRONÒSTICS DE LA SÈPSIA EN L'EDAT PEDIÀTRICA**

TESI PRESENTADA PER OPTAR AL GRAU DE DOCTOR EN  
MEDICINA PER

**DAVID VILA PÉREZ**

DIRECTORES TESI

**Dra. IOLANDA JORDAN GARCIA**

**Dra. CARMEN MUÑOZ-ALMAGRO**

BARCELONA 2017

Aquest treball ha estat realitzat sota la direcció de la Dra. Iolanda Jordan Garcia i la Dra. Carmen Muñoz-Almagro a la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques de l'Hospital Sant Joan de Déu.

La **Dra. Iolanda Jordan Garcia**, Professora associada de Pediatria de la Universitat de Barcelona, i Metge Adjunt de Cures Intensives Pediàtriques de l'Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona i la **Dra. Carmen Muñoz-Almagro**, Professora associada de Medicina de la Universitat Internacional de Catalunya, i Consultora sènior del Servei de Microbiologia de l'Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona.

CERTIFIQUEN:

Que David Vila Pérez ha realitzat sota la seva direcció el treball d'investigació que ha donat lloc a la memòria titulada **“Avaluació dels factors pronòstics de la sèpsia en l'edat pediàtrica”**. Aquesta memòria ha estat finalitzada i es considera apta per optar al grau de Doctor i reuneix els requisits per a la seva exposició i defensa davant el tribunal oportú.

---

Prof. Dra. Iolanda Jordan Garcia

Prof. Dra. Carmen Muñoz-Almagro

Barcelona, Maig de 2017

---

*A l'Anna i a en Pol, perquè ho sou tot*



*“Si podeu curar, cureu; si no podeu curar, calmeu; i si no podeu calmar, consoleu.”*

*Augusto Murri*





# *Agraiments*



# *Agraïments*

*M'agradaria començar aquesta tesi agraïnt a tots els que d'una manera o d'una altra han estat al meu costat i m'han ajudat a fer-la possible.*

*En primer lloc, vull donar les gràcies a la Doctora Iolanda Jordan Garcia, la meva directora de tesi, la meva companya a la feina i la meva amiga; per compartir amb mi els teus projectes, per ensenyar a cuidar els meus pacients el millor possible, i per ser un exemple, tant a dins, com a fora de l'hospital.*

*Gràcies a la Doctora Carmen Muñoz-Almagro, co-directora d'aquest projecte, per la seva paciència i comprensió, per ajudar a no complicar-me la vida i per tenir sempre una resposta a totes les meves preguntes.*

*Gràcies a l'hospital Sant Joan de Déu; per ajudar-me a créixer com a metge i com a investigador.*

*Als meus caps, el Doctor Palomeque i al Doctor Cambra, per haver confiat en mi des del primer moment i haver-me donat la oportunitat de treballar al millor lloc possible.*

*Al Doctor Caritg, per haver-me fet un foradet al SEM, i per aquells consells que em donaves de tant en tant.*

*A la Eli, la meva cap i amiga, per poder parlar amb franquesa i resoldre els meus dubtes de la millor manera possible.*

*Moltes gràcies també a la Mònica, per donar-me un cop de mà amb la tesi, i per incloure'm en els seus projectes.*

*Als meus companys i les meves companyes del SEM i de la UCIP, per ajudar-me cada dia des que vaig arribar, no només a cuidar als pacients de la millor manera possible, sinó també a créixer com a persona. Gràcies per ajudar-me tant, sobretot quan no en sabia gens, i per continuar-ho fent ara. I sobretot gràcies per la paciència d'aguantar les meves manies.*

*M'agradaria agrair també a dues persones que em van marcar quan era petit. A en Narcís Bardalet, gràcies per la teva professionalitat quan em tractaves com a pacient, i gràcies sobretot, per concedir-me el teu temps i poder-te explicar que volia ser com tu. A la Teresa Sels, per aquella encomanadissa passió que mostraves per la ciència, fins i tot quan començaves la classe dient que et faltaria temps.*

*Al Santi i a l'Anna, per ajudar-me tant en aquest projecte (i en tots els altres també), sense vosaltres no hauria estat possible. Gràcies per compartir amb nosaltres milers de moments especials.*

*Als meus amics, per recolzar-me en aquest procés i, sobretot, per donar-me aire fresc quan he necessitat esbargir-me. Especialment a en Josep, per la seva comprensió, el seu bon humor i per demanar-me aquell favor fa molts anys, sense el qual no hauria conegut a l'Anna.*

*A la meva família de Figueres, per ajudar-me a créixer i a acompanyar-me en tots els meus èxits i, sobretot, recolzar-me en els meus fracassos. A la meva família de Barcelona, per la vostra senzillesa i la tendresa amb la qual ja fa temps que em van acollir a casa vostra, des d'Andorra fins a Madrid.*

*Al meu avi Antonio, allà on siguis, gràcies per preocupar-te que no ens faltés mai de res.*

*Als meu pares, per haver-me permès estudiar el que volia. Per ensenyar-me la humilitat, l'esforç i la tenacitat necessàries per poder guanyar-me la vida fent el que més m'agrada.*

*Al meu germà, per compartir la teva infantesa i per passar de rebre els meus consells, a donar-me'n amb tota la naturalitat del món.*

*I, finalment, a l'Anna i en Pol, per ser-ho tot al meu voltant, per ser la meva inspiració, per omplir-me d'alegria, per ser l'amor de la meva vida. Anna, per decidir compartir la vida junts, gràcies per recolzar-me i acompanyar-me; i per estimar-me en igual mesura. Pol, perquè la teva mirada curiosa i el teu esperit aventurer fan que un moment, que podria ser qualsevol, esdevingui màgic.*

# Índex



# 1. Índex

## 1.1. Taula de continguts

1.	Índex.....	1
1.1.	Taula de continguts.....	1
1.2.	Índex de taules.....	4
1.3.	Índex de figures.....	7
2.	Llistat d'abreviatures i acrònims.....	11
3.	Resum.....	17
3.1.	Resumen.....	21
3.2.	Summary.....	25
4.	Introducció.....	31
4.1.	Història de la sèpsia.....	32
4.2.	Definició de la sèpsia.....	39
4.3.	Incidència.....	41
4.4.	Fisiopatologia.....	44
4.5.	Tractaments actuals.....	53
4.6.	Factors pronòstics o l'estratificació del risc per optimitzar el tractament.....	56
4.7.	Ús de la Procalcitonina.....	59
5.	Justificació.....	67
6.	Hipòtesi de treball.....	71
7.	Objectius.....	75

7.1.	Principals .....	75
7.2.	Secundaris .....	75
8.	Pacients i mètode.....	79
8.1.	Disseny de l'estudi .....	79
8.2.	Criteris d'inclusió i exclusió .....	80
8.2.1.	Criteris d'inclusió: .....	80
8.2.2.	Criteris d'exclusió:.....	80
8.3.	Variables.....	80
8.4.	Anàlisi estadístic .....	84
8.5.	Aspectes ètics i de confidencialitat (CEIC i annex).....	86
9.	Resultats.....	91
9.1.	Característiques dels pacients .....	91
9.2.	Característiques de la infecció i del microorganisme.....	93
9.3.	Valors analítics a l'ingrés .....	100
9.4.	Presència d'alteracions orgàniques.....	102
9.5.	Tractaments realitzats.....	104
9.6.	Factors de risc de morbiditat.....	106
9.6.1.	Necessitat d'inotrópics .....	106
9.6.2.	Necessitat de ventilació mecànica .....	111
9.6.3.	Necessitat d'ingrés a Intensius .....	116
9.6.4.	Factors relacionats amb la durada de l'estada a intensius .....	120
9.6.5.	Factors relacionats amb la durada de l'estada hospitalària.....	124
9.7.	Factors de risc de mortalitat .....	128
9.7.1.	Model univariant dels factors de risc de mortalitat.....	128
9.7.2.	Model multivariant dels factors de risc de mortalitat .....	136
9.7.3.	Model d'arbre de classificació dels factors de risc de mortalitat ... .....	139
9.8.	Comportament de la Procalcitonina i de la Proteïna C reactiva ....	145
10.	Discussió.....	161



10.1.	Generalitats .....	161
10.2.	Mostra de pacients .....	164
10.3.	Característiques de la infecció.....	166
10.3.1.	Focus de la infecció .....	166
10.3.2.	Microorganisme.....	167
10.4.	Disfuncions orgàniques i mortalitat.....	170
10.5.	Factors de risc de morbiditat .....	172
10.5.1.	Requeriment de tractament inotròpic.....	172
10.5.2.	Necessitat de ventilació mecànica .....	174
10.5.3.	Estada augmentada .....	176
10.5.4.	Necessitat d'ingrés a intensius .....	177
10.6.	Factors de risc de mortalitat.....	180
10.6.1.	Estudi multivariant dels factors de risc de mortalitat .....	187
10.7.	Arbre de classificació dels factors de risc de mortalitat.....	194
10.8.	Comportament de la procalcitonina .....	199
10.8.1.	Comportament segons el germen .....	200
10.8.2.	Comportament segons la mortalitat .....	200
10.9.	Limitacions de l'estudi.....	202
11.	Conclusions .....	207
12.	Bibliografia.....	213
13.	Annexes.....	239
13.1.	Annex 1. Definicions de consens <sup>35</sup> i escala PRISM.....	241
13.2.	Annex 2. Formulari de consentiment informat.....	247
13.3.	Annex 3. Document d'acceptació CEIC.....	249
13.4.	Annex 4. Article publicat.....	251
13.5.	Annex 5. Revisió publicada.....	259
13.6.	Annex 6. Taula comparativa entre pacients interns i externs. ....	269

## 1.2. Índex de taules

Taula 1. Característiques dels pacients.	92
Taula 2. Focus de la sèpsia.	93
Taula 3. Microorganismes aïllats.	94
Taula 4. Evolució dels principals microorganismes al llarg dels anys.	97
Taula 5. Determinacions analítiques a l'ingrés.	100
Taula 6. Pacients amb criteris de disfunció orgànica.	102
Taula 7. Necessitat de suport inotròpic i característiques dels pacients.	106
Taula 8. Disfuncions orgàniques i necessitat de suport inotròpic.	107
Taula 9. Necessitat d'inotròpics i alteracions analítiques.	108
Taula 10. Relació entre la confirmació microbiològica i la necessitat d'inotròpics.	109
Taula 11. Necessitat d'inotròpics segons el microorganisme causal.	110
Taula 12. Tractament inotròpic segons els tractaments realitzats.	110
Taula 13. Característiques dels pacients i necessitat de ventilació mecànica.	111
Taula 14. Disfuncions orgàniques i necessitat de ventilació mecànica.	112
Taula 15. Alteracions analítiques més freqüents i necessitat de ventilació mecànica.	113
Taula 16. Confirmació microbiològica i ventilació mecànica.	114
Taula 17. Necessitat de ventilació mecànica segons el gèrmens causal.	115
Taula 18. Tractaments realitzats i necessitat de ventilació mecànica.	115
Taula 19. Necessitat d'intensius i característiques dels pacients.	116

Taula 20. Alteracions analítiques i necessitat d'intensius.	117
Taula 21. Relació entre la necessitat de tractament intensiu i la confirmació microbiològica.	118
Taula 22. Necessitat d'intensius i tipus de microorganisme.	118
Taula 23. Característiques dels pacients i relació amb una estada a UCIP augmentada.	120
Taula 24. Disfuncions orgàniques i estada augmentada a intensius.	121
Taula 25. Alteracions analítiques i estada augmentada a intensius.	122
Taula 26. Tractaments i estada augmentada a intensius.	123
Taula 27. Característiques dels pacients i estada hospitalària.	124
Taula 28. Disfuncions orgàniques i estada hospitalària augmentada.	125
Taula 29. Estada hospitalària i alteracions analítiques.	126
Taula 30. Tractaments i estada hospitalària augmentada.	127
Taula 31. Característiques dels pacients i mortalitat.	128
Taula 32. Disfuncions orgàniques i mortalitat.	129
Taula 33. Confirmació microbiològica i mortalitat.	130
Taula 34. Tractaments realitzats i relació amb la mortalitat.	132
Taula 35. Valors analítics a l'ingrés i relació amb la mortalitat.	133
Taula 36. Principals alteracions analítiques i mortalitat.	134
Taula 37. Factors de risc de mortalitat segons el model multivariant.	136
Taula 38. Factors de risc de mortalitat en infecció nosocomial segons	137
Taula 39. Factors de risc de mortalitat en infecció comunitària segons	138

Taula 40. Diferències entre els valors de procalcitonina segons el gènere.	146
Taula 41. Diferències entre els valors de procalcitonina segons l'edat.	146
Taula 42. Diferències entre els valors de procalcitonina segons l'origen de la infecció.	147
Taula 43. Valors de procalcitonina segons el tipus de microorganisme causal	148
Taula 44. Comportament de la procalcitonina en supervivents i en èxits.	153
Taula 45. Comportament de la procalcitonina segons si la cobertura antibiòtica era correcta o incorrecta.	155
Taula 46. Determinacions de la proteïna C reactiva segons la supervivència.	156
Taula 47. Determinacions de la proteïna C reactiva segons la cobertura antibiòtica.	157

### 1.3. Índex de figures

Figura 1. Mecanismes pro-inflamatoris i antiinflamatoris que actuen alhora després de la interacció entre el patògen i l'hoste.	46
Figura 2. Cascada de la coagulació.	49
Figura 3. Corba d'inducció de diverses citocines inflamatòries en el temps després d'un episodi de cirurgia toràcica.	60
Figura 4. Gràfic de la corba ROC de la procalcitonina, la proteïna C reactiva i els leucòcits aplicat a pacient crític pediàtric.	61
Figura 5. Valors de procalcitonina en diversos subgrups classificats segons la gravetat de la sèpsia: infecció sense sèpsia, sèpsia, sèpsia greu i xoc sèptic.	62
Figura 6. Valors de procalcitonina segons la gravetat de la sèpsia.	63
Figura 7. Microorganismes agrupats segons tinció de Gram.	95
Figura 8. Relació entre el tipus de microorganisme segons la tinció de Gram i la correcta cobertura antibiòtica.	96
Figura 9. Evolució gràfica dels principals microorganismes, en percentatge.	98
Figura 10. Evolució de microorganismes segons el Gram.	99
Figura 11. Relació entre el nombre de disfuncions orgàniques i mortalitat.	103
Figura 12. Necessitat de suport inotròpic segons disfuncions orgàniques.	108
Figura 13. Nombre de disfuncions orgàniques i necessitat de ventilació mecànica.	113
Figura 14. Mortalitat segons microorganisme causal.	131
Figura 15. Arbre de classificació global.	140

Figura 16. Arbre de classificació en sèpsia nosocomial no oncològica.	142
Figura 17. Arbre de classificació en sèpsia comunitària.	143
Figura 18. Valors de procalcitonina al llarg del temps.	145
Figura 19. Corba de procalcitonina en cocs Gram positius.	149
Figura 20. Corba de procalcitonina en cocs Gram negatius.	150
Figura 21. Corba de procalcitonina en bacils Gram negatius.	150
Figura 22. Corba de procalcitonina en fongs.	151
Figura 23. Comparativa de les diferents cinètiques de procalcitonina segons el tipus de microorganisme.	152
Figura 24. Corba de procalcitonina segons mortalitat o supervivència.	154

# **Llistat d'abreviatures i acrònims**





## 2. Llistat d'abreviatures i acrònims

Àcid desoxiribonucleic	ADN
Àcid ribonucleic	ARN
Arbres recursius de partició	RPART
Bomba d'infusió contínua	BIC
Comitè d'ètica i d'investigació clínica	CEIC
Coagulació intravascular disseminada	CID
Compensatory anti-inflammatory response syndrome	CARS
Criteri d'informació d'Akaike	AIC
Desviació estàndard	DE
Oxigenació per membrana extracorpòria	ECMO
Factor de necrosi tumoral $\alpha$	TNF- $\alpha$
Factor tissular	FT
Factores <b>PRO</b> nosticos en <b>Sepsis</b> de la <b>Sociedad</b> <b>Española de Cuidados Intensivos Pediátricos</b>	PROSSECIP
Insuficiència suprarenal	ISR

Interleucina 1	IL-1
Interleucina 6	IL-6
Interval de confiança	IC
Lipopolisacàrid	LPS
Líquid cefalo-raquidi	LCR
Odds ratio	OR
Organització Mundial de la Salut	OMS
<b>Predisposició, característiques de la Infecció, Resposta de l'hoste i fallida multiOrgànica</b>	PIRO
Pediatric Risk of Mortality score	PRISM
Procalcitonina	PCT
Proteïna C activada	PCA
Proteïna C reactiva	PCR
Rang interquartil	RIQ
Reacció en cadena de la polimerasa	RCP
Receptor activat per proteases tipus 1	PAR1
Receptor triggering receptor expressed by myeloid cells	TREM-1

Receptors “gene 1-like” induïbles per àcid retinòic	RLR
Receptors “Nod-like” o receptors associats a dominis lligands de nucleòtids	NLR
Receptors “toll-like”	TLR
Receptors de lectina tipus C	CLR
Rentat broncoalveolar	BAL
Síndrome de resposta inflamatòria sistèmica	SRIS
Suport vital extracorpori	SVE
Teràpia de depuració extrarenal	TDE
Unitat de cures Intensives Pediàtriques	UCIP
Vasoactive-inotropic score	VIS
Ventilació mecànica	VM
Ventilació no invasiva	VNI



# Resum



### 3. Resum

La sèpsia és una resposta multifactorial de l'hoste envers a un patogen infeccios que pot ésser amplificada per factors endògens<sup>1,2</sup> i correspon a una síndrome amb un ampli ventall de manifestacions clíniques i biològiques<sup>3-5</sup>.

Tot i que la incidència real de la sèpsia és desconeguda, les estimacions indiquen que es tracta d'una causa important de mortalitat i de morbiditat arreu del món<sup>6,7</sup>, de fet, la prevalença de la sèpsia és de l'ordre del 8,2% dels pacients ingressats en cures intensives pediàtriques<sup>8</sup>.

Les iniciatives internacionals sorgides per a combatre la sèpsia tals com la “*Surviving Sepsis Campaign*” han establert que el més efectiu per a millorar el pronòstic són unes adequades mesures de suport i monitorització i l'establiment d'un tractament antibiòtic adequat de manera precoç<sup>9</sup>.

L'associació de biomarcadors com la procalcitonina i la sèpsia es va descriure ja als anys 90, des de llavors múltiples estudis estableixen que permet diferenciar les infeccions bacterianes de síndromes de resposta inflamatòria sistèmica no infeccioses amb millor especificitat que la proteïna C reactiva<sup>10-14</sup>. L'ús de la procalcitonina en la pràctica clínica diària, ja sigui com a indicador de resposta o fracàs del tractament, per indicar l'inici del

tractament antibiòtic o el seu desesglaonament; està sent cada dia més estudiat<sup>15-20</sup>.

**Objectius:** Els objectius principals de l'estudi foren descriure la incidència i la etiologia de la sèpsia i el xoc sèptic en el nostre entorn; conèixer la taxa de mortalitat de la sèpsia i el xoc sèptic; i conèixer els factors pronòstics relacionats amb la mortalitat.

**Metodologia:** Estudi prospectiu, descriptiu i observacional. L'estudi es va realitzar a la unitat de cures intensives pediàtriques (UCIP) de l'Hospital Sant Joan de Déu a Esplugues de Llobregat entre l'1 de gener de 2010 i el 31 de desembre de 2014. Durant l'any 2010 l'estudi va ser multicèntric, amb la participació de 6 hospitals més a nivell nacional. Es van incloure tots aquells pacients entre 7 dies de vida i 18 anys d'edat ingressats a la UCIP amb el diagnòstic de sèpsia, prèvia acceptació del consentiment informat. En tots els pacients inclosos en l'estudi es van recollir variables sociodemogràfiques i clíniques, la durada de l'ingrés a la UCIP així com a l'hospital. Durant l'estada hospitalària es van recollir dades clíniques i analítiques de l'evolució així com els tractaments administrats. Les variables clíniques es van ajustar per grups d'edat i van ésser considerades no normals quan excedien les dues desviacions estàndard dels seus pertinents valors de referència. Totes aquelles variables que es varen associar en l'estudi univariant es van usar per a realitzar un estudi multivariant mitjançant una regressió logística. Es va



considerar un error tipus I del 5%. Es varen usar els programes SPSS® (versió 23.0) i R® (versió 3.2.3).

**Resultats:** Es van incloure un total de 368 pacients, dels quals 214 eren nens (58,7%), amb una mediana d'edat de 13,7 mesos (RIQ 2,5 mesos - 4,4 anys). Un 32,3% presentava algun tipus de malaltia de base (n 119). La infecció va ser nosocomial en 90 casos (24,5%). Trenta cinc pacients van morir (9,5%).

Es va obtenir una taxa de 22,7 casos nous anuals per cada 100.000 nens. La presència de focus de la infecció es va descriure en 265 casos (72,0%), sent el més freqüent el focus respiratori (n 101; 27,4%). Els microorganismes més freqüents van ser la *Neisseria meningitidis* (n 48; 19,3%) i l'*Streptococcus pneumoniae* (n 34; 13,7%).

Un total de 159 pacients (43,3%) van presentar una fallada multiorgànica, 201 casos van presentar criteris de xoc sèptic (54,8%) i 224 casos (61%) complien criteris de sèpsia greu. Tots els tipus de fallada orgànica i el nombre de disfuncions orgàniques es van relacionar amb un augment de la mortalitat ( $p < 0,001$ ).

Els principals factors de risc associats a la mortalitat van ser: la presència d'acidosis metabòlica ( $p = 0,005$ ; OR 18,32), sèpsia nosocomial ( $p < 0,001$ ; OR 13,20), la presència de trombopènia ( $p = 0,034$ ; OR 5,52), la presència de disfunció hematològica ( $p = 0,047$ ; OR 5,27), la presència de neutropènia

( $p=0,003$ ; OR 5,20), i la presència de disfunció neurològica ( $p=0,048$ ; OR 3,04).

En els casos específics d'infeccions nosocomials foren la presència d'una sèpsia greu ( $p=0,015$ ; OR 62,66), la presència d'acidosi metabòlica ( $p=0,003$ ; OR 18,23), la disfunció neurològica ( $p=0,005$ ; OR 12,19) i la presència de plaquetopènia ( $p=0,013$ ; OR 11,84). El fet que es complissin d'entrada criteris de xoc sèptic ( $p=0,045$ ; OR 0,12) o el requeriment d'hemoderivats ( $p=0,031$ ; OR 0,008) en foren factors protectors.

En la sèpsia comunitària els principals factors de risc de mortalitat van resultar la presència de leucopènia ( $p<0,001$ ; OR 49,27), la disfunció hematològica ( $p=0,018$ ; OR 7,37) i la presència d'un xoc refractari ( $p=0,028$ ; OR 4,37).

**Conclusions:** Aquest estudi mostra una incidència similar a la d'unitats de cures intensives pediàtriques d'altres països desenvolupats, en aquest estudi es van observar menys pacients amb comorbiditats però amb una mortalitat equiparable. Els factors pronòstics de mortalitat i de morbiditat ens permeten establir una sèrie de subgrups en els quals instaurar una monitorització i un tractament adequats al risc serien l'opció més adequada.

### 3.1. Resumen

La sepsis es una respuesta multifactorial del huésped hacia un microorganismo patógeno que puede amplificarse por factores endógenos<sup>1,2</sup>, y corresponde a un síndrome con un amplio abanico de manifestaciones clínicas y biológicas<sup>3-5</sup>.

Pese a que la incidencia real de la sepsis es desconocida, las estimaciones indican que se trata de una causa importante de morbi-mortalidad en todo el mundo<sup>6,7</sup>, de hecho la prevalencia de la sepsis es de alrededor de un 8,2% de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP)<sup>8</sup>.

Las iniciativas internacionales surgidas para combatir la sepsis tales como la “*Surviving Sepsis Campaign*” han establecido que lo más efectivo para mejorar el pronóstico son las medidas de soporte y monitorización y la instauración del tratamiento antibiótico adecuado de manera precoz<sup>9</sup>.

La asociación de biomarcadores como la procalcitonina y la sepsis fue descrita en los años noventa, desde entonces han aparecido múltiples estudios en los que se demuestra que permite diferenciar las infecciones bacterianas de síndromes de respuesta inflamatoria sistémica de causa no infecciosa mejor que la proteína C reactiva<sup>10-14</sup>. El uso de la procalcitonina en la práctica clínica diaria, ya sea como indicador de respuesta o fracaso del

tratamiento, para indicar el inicio del tratamiento antibiótico o su desescalamiento, está siendo cada día más estudiado<sup>15-20</sup>.

**Objetivos:** Los objetivos principales del estudio fueron describir la incidencia y la etiología de la sepsis y el shock séptico pediátricos en nuestro entorno; conocer la tasa de mortalidad de la sepsis y el shock séptico; y conocer los factores pronósticos relacionados con la mortalidad en la sepsis.

**Metodología:** Estudio prospectivo, descriptivo y observacional. El estudio se realizó en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) del Hospital Sant Joan de Déu en Esplugues de Llobregat entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2014. Durante el año 2010 el estudio fue multicéntrico, con la participación de 6 hospitales más a nivel nacional. Se incluyeron todos aquellos pacientes entre 7 días de vida y 18 años de edad ingresados en la UCIP con el diagnóstico de sepsis, previa aceptación del consentimiento informado. En todos los pacientes incluidos en el estudio se recogieron variables sociodemográficas y clínicas, la duración del ingreso en la UCIP así como en el hospital. Durante la estancia hospitalaria se recogieron datos clínicos y analíticos de la evolución así como los tratamientos administrados. Las variables clínicas se ajustaron por grupos de edad y fueron consideradas no normales cuando excedían las dos desviaciones estándar de sus pertinentes valores de referencia. Las variables que se asociaron en el estudio univariante se usaron para realizar el estudio

multivariante mediante una regresión logística. Se consideró un error tipo I del 5%. Se usaron los programas SPSS® (versión 23.0) y R® (versión 3.2.3).

**Resultados:** Se incluyeron un total de 368 pacientes, de los cuales 214 eran niños (58,7%), con una mediana de edad de 13,7 meses (RIQ 2,5 meses - 4,4 años). Un 32,3% de estos presentaba algún tipo de enfermedad de base (n 119). La infección fue nosocomial en 90 casos (24,5%). Treinta y cinco pacientes murieron (9,5%).

La tasa de nuevos casos anuales fue de 22,7 casos por 100.000 niños. El foco de la infección se describió en 265 casos (72,0%), siendo el más frecuente el respiratorio (n 101; 27,4%). Los microorganismos más frecuentes fueron la *Neisseria meningitidis* (n 48; 19,3%) y el *Streptococcus pneumoniae* (n 34; 13,7%). Un total de 159 pacientes (43,3%) presentó un fallo multiorgánico, 201 casos presentaron criterios de shock séptico (54,8%) y 224 casos (61%) cumplían criterios de sepsis grave. Todos los tipos de fallo orgánico y el número de disfunciones orgánicas se relacionaron con un aumento de la mortalidad ( $p < 0,001$ ).

Los principales factores de riesgo asociados a la mortalidad fueron: la presencia de acidosis metabólica ( $p = 0,005$ ; OR 18,32), la sepsis nosocomial ( $p < 0,001$ ; OR 13,20), la presencia de trombopenia ( $p = 0,034$ ; OR 5,52), la presencia de disfunción hematológica ( $p = 0,047$ ; OR 5,27), la presencia de

neutropenia ( $p=0,003$ ; OR 5,20), y la presencia de disfunción neurológica ( $p=0,048$ ; OR 3,04).

En los casos específicos de infecciones nosocomiales fueron la presencia de una sepsis grave ( $p=0,015$ ; OR 62,66), la presencia de acidosis metabólica ( $p=0,003$ ; OR 18,23), la disfunción neurológica ( $p=0,005$ ; OR 12,19) y la presencia de plaquetopenia ( $p=0,013$ ; OR 11,84). El hecho de que se cumplieran de entrada criterios de shock séptico ( $p=0,045$ ; OR 0,12) o el requerimiento de hemoderivados ( $p=0,031$ ; OR 0,008) fueron factores protectores.

En sepsis comunitaria los principales factores de riesgo de mortalidad resultaron la presencia de leucopenia ( $p<0,001$ ; OR 49,27), la disfunción hematológica ( $p=0,018$ ; OR 7,37) y la presencia de un shock refractario ( $p=0,028$ ; OR 4,37).

**Conclusiones:** Este estudio muestra una incidencia similar a la de unidades de intensivos pediátricos de otros países desarrollados. En este estudio se observaron menos pacientes con comorbilidades pero con una mortalidad comparable. Los factores pronósticos de mortalidad y de morbilidad nos permiten establecer una serie de subgrupos en los que un tratamiento y una monitorización adecuados al riesgo serían la opción más adecuada.

## 3.2. Summary

Sepsis is a multifactorial response of the host to a pathogenic microorganism that can be amplified by endogenous factors<sup>1,2</sup>, corresponds to a syndrome with a wide range of clinical and biological manifestations<sup>3-5</sup>.

Although the actual incidence of sepsis is unknown, it is estimated that it is a major cause of morbidity and mortality worldwide<sup>6,7</sup>, in fact the prevalence of sepsis is about 8.2% of the patients admitted to paediatric intensive care units (PICUs)<sup>8</sup>.

International initiatives to fight sepsis such as the Surviving Sepsis Campaign have established that the most effective way to improve prognosis are support and monitoring measures and the early introduction of adequate antibiotic treatment<sup>9</sup>.

The association between biomarkers as procalcitonin and sepsis was described in 1993, since then there have been multiple studies showing that it allows differentiation of bacterial infections from non-infectious systemic inflammatory response syndromes better than C-reactive protein<sup>10-14</sup>. The use of procalcitonin in daily clinical practice, whether as an indicator of response or treatment failure, to indicate the initiation of antibiotic treatment or its duration, is being increasingly studied<sup>15-20</sup>.

**Objectives:** The main objectives of the study were to describe the incidence and aetiology of sepsis and septic shock in our environment; to know the mortality rate of sepsis and septic shock; and to know the prognostic factors related to mortality.

**Methodology:** Prospective, descriptive and observational study. The study was carried out in the paediatric intensive care unit (PICU) of the Hospital Sant Joan de Déu in Esplugues de Llobregat between January 1, 2010 and December 31, 2014. During 2010 the study involved the participation of 6 more hospitals at the national level. We included all patients between 7 days of age and 18 years of age admitted to the PICU with the diagnosis of sepsis, after acceptance of informed consent. In all the patients included in the study sociodemographic and clinical variables were collected, length of stay in the PICU as well as in the hospital. During the hospital stay clinical and analytical data of the evolution as well as the administered treatments were collected. Clinical variables were adjusted by age groups and were considered not normal when they exceeded the two standard deviations of their relevant reference values. All variables associated in the univariate study were used to perform a multivariate study using a logistic regression. We considered a type I error of 5%. We used the programs SPSS® (version 23.0) and R® (version 3.2.3).

**Results:** A total of 368 patients were included, of which 214 were children (58.7%), with a median age of 13.7 months (IQR 2.5 months - 4.4 years).



32.3% of these had some type of underlying disease (n 119). Infection was nosocomial in 90 cases (24.5%). Thirty-five patients died (9.5%).

The incidence was 22,7 new cases per year and 100.000 inhabitants. The focus of infection was described in 265 cases (72.0%), the most frequent was the respiratory infection (n 101, 27.4%). The most frequent microorganisms were *Neisseria meningitidis* (n = 48; 19.3%) and *Streptococcus pneumoniae* (n = 34; 13.7%).

A total of 159 patients (43.3%) had a multiorgan failure, 201 cases had septic shock criteria (54.8%) and 224 cases (61%) met criteria for severe sepsis. All types of organ failure and the number of organ dysfunctions were related to increased mortality ( $p < 0.001$ ).

The main risk factors for mortality were: the presence of metabolic acidosis ( $p = 0.005$ , OR 18.32), nosocomial sepsis ( $p < 0.001$ , OR 13.20), the presence of thrombopenia ( $p = 0.034$ , OR 5.52), the presence of haematological dysfunction ( $p = 0.047$ , OR 5.27), the presence of neutropenia ( $p = 0.003$ , OR 5.20), and the presence of neurological dysfunction ( $p = 0.048$ ; OR 3.04).

In the specific cases of nosocomial infections were the presence of severe sepsis ( $p = 0.015$ , OR 62.66), the presence of metabolic acidosis ( $p = 0.003$ , OR 18.23), neurological dysfunction ( $p = 0.005$ , OR 12.19) and the presence of thrombocytopenia ( $p = 0.013$ ; OR 11.84). The fact that septic shock

criteria ( $p=0.045$ , OR 0.12) or the requirement for blood products ( $p=0.031$ ; OR 0.008) were considered as protective factors.

In sepsis acquired in the community, the main risk factors for mortality were leukopenia ( $p<0.001$ , OR 49.27), haematological dysfunction ( $p=0.018$ , OR 7.37), and refractory shock ( $p=0.028$ ; OR 4.37).

**Conclusions:** This study shows an incidence similar to other paediatric intensive care units in developed countries. In this study we observed fewer patients with comorbidities but with a comparable mortality. The prognostic factors of mortality and morbidity allow us to establish a series of subgroups in which adequate treatment and monitoring to the risk would be the appropriate option.

# Introducció



## 4. Introducció

La sèpsia és una resposta multifactorial de l'hoste envers a un patogen infecciós que pot ésser amplificada per factors endògens<sup>1,2</sup> i es correspon a una síndrome amb un ampli ventall de manifestacions clíniques i biològiques<sup>3-5</sup>. Malgrat els importants avenços que s'han presentat els darrers anys en el tractament i la cura dels pacients crítics pediàtrics, la sèpsia encara representa una important causa de morbiditat i mortalitat en nens<sup>21</sup>.

El segle XX va suposar una la millora de la qualitat de vida de la població, degut a diferents factors. Entre ells s'inclouen una adequada nutrició i la inclusió de mesures higièniques, a les que s'han afegit l'aparició dels antibiòtics i els avenços en les tècniques diagnòstiques i terapèutiques mèdiques i quirúrgiques. Aquests factors han ajudat a disminuir la mortalitat per malalties infeccioses, no obstant, les infeccions són encara una de les primeres causes de mortalitat a nivell mundial, especialment en població infantil.

## 4.1. Història de la sèpsia

L'estudi de les diferents malalties infeccioses al llarg de la història ha permès el desenvolupament de millores en el camp de la medicina i la microbiologia, especialment els darrers dos segles.

Probablement les referències més antigues sobre les infeccions són les associades amb les ferides. Ja al 1862 es van trobar algunes referències a aquest tema en els papirs descoberts als voltants de Luxor per l'arqueòleg Edwin Smith. Aquests papirs daten del 1600 aC encara que podrien ser una còpia d'un manuscrit del 3000 aC, motiu pel qual es considera el primer tractat quirúrgic conegut<sup>22,23</sup>. Aquest tractat fa referència a 48 casos de lesions traumàtiques (entre fractures, ferides i dislocacions) amb els seus símptomes i signes així com el seu pronòstic i tractament; demostrant la riquesa semiològica de l'antic Egipte. En alguns d'aquests casos descriuen la presència de febre i de pus com a complicació secundària, així com la semiologia del que més endavant s'ha conegut com a resposta inflamatòria sistèmica.

La paraula sèpsia, però, deriva del grec antic “sepsis” (σηψις) i significa “descomposició de matèria orgànica, animal o vegetal”. La sèpsia és coneguda des de l'antiguitat, de fet Hipòcrates va descriure el mot sèpsia (σηψις) com un procés de corrupció de la carn en la que supura i fa mala

olor<sup>24</sup>. Segons els textos Hipocràtics la supuració era un signe que el procés es transformava cap a la curació de la ferida. Distingien, però, dos tipus de processos supuratius, un de bo, que permetia la curació, i un de dolent que podia comportar la mort de l'individu. Cap a l'any 280 dC es va inventar quelcom semblant a les xeringues actuals, per poder extreure els focus purulents; no obstant amb la desaparició de la civilització grega la pràctica del drenatge com a control del focus es va perdre, per tornar a instaurar-se només fa dos segles.

Cels (45 aC – 25 dC) va descriure els quatre signes de la inflamació: dolor, calor, tumor i rubor. Malauradament la seva forma de guarir es va perdre durant l'Edat Mitjana, fins que la seva obra "*De Medicina*" es va recuperar d'una església de Milà el 1443. Cal destacar que aquest va ésser un dels primers llibres de medicina impresos en la història<sup>25</sup>.

Més endavant l'escola de Galè (129-200 dC) va reconèixer la sèpsia com a beneficiosa ja que contribuïa a la curació de les ferides. Va instaurar el concepte que el pus era fonamental en la curació de les ferides, i aquesta es produïa en segona intenció. Les medicines gregues i greco-romanes eren bastant similars, tot i que diferien en la importància de la supuració com a element fonamental en la curació de la ferida.

Després de la caiguda de l'imperi Romà la medicina àrab va ser-ne la successora, mitjançant l'acumulació i la traducció de textos antics. No

obstant la naturalesa sagrada del cos humà va fer involucionar la medicina, i solament va quedar la cauterització com a mètode per a tractar ferides. Durant l'Edat Mitjana el coneixement va restar quasi inalterat durant segles i no va ser fins al segle XIII que hi ha haver alguns pensadors (Teodorico de Borgognoni, Henri de Mondeville i William de Saliceto) que van començar a qüestionar la versió galènica del “*Pus Bonum et Laudabile*”, no obstant el seu impacte va ser més aviat escàs a conseqüència de la visió dogmàtica de la medicina galènica i la poca difusió científica a resultes de la persecució religiosa.

Amb el Renaixement va començar a arribar el canvi de dogma, tot i que amb comptagotes. Una de les primeres veus crítiques amb el pensament Hipocràtic i Galènic va ser Paracelsus (1493-1541), que ja descrivia que “el veritable metge de les ferides és la natura; qualsevol tractament s’havia de reduir a evitar la infecció, i el resultat dependrà de si deixem a la natura actuar en pau”, establint que el desequilibri entre els humors i la situació de les constel·lacions no hi jugaven cap paper en absolut.

Va ser en aquest moment quan van començar els primers treballs relacionats amb el control del focus, com per exemple el d'Ambroise Paré (1509-1590), que va descriure el 1545 com tractar les ferides per arcabús, mitjançant un senzill mètode científic, i com havia abandonat l'aplicació d'oli bullent a les ferides<sup>26</sup>. Posteriorment d'altres varen introduir el desbridament de les ferides per evitar-ne la gangrena (Pierre Joseph Desault 1738-1795)<sup>27</sup> o que



la retirada quirúrgica del teixit necròtic o desvitalitzat afavoriria la curació de les ferides (John Hunter 1728-1793)<sup>28</sup>. No va ser fins Carl Reyher (1846-1899)<sup>26</sup> que es van començar a utilitzar tècniques antisèptiques conjuntament amb el desbridament quirúrgic minucios de les ferides, tal com podríem realitzar-ho avui en dia; fins llavors la tècnica consistia en afavorir l'aparició de pus mitjançant cataplasmes, embenats i la cauterització de les ferides amb oli bullent.

Des de l'antiguitat ja es sabia que els símptomes d'algunes intoxicacions (vòmits, diarrees i en alguns casos febre) podien ser indistingibles d'algunes malalties infeccioses; a més aquestes malalties afectaven preferentment a persones properes quan no a poblacions senceres. També van relacionar aquestes malalties amb les exhalacions d'afectes de la pesta o bé amb vapors provinents d'aigües estancades o pantans. De fet la paraula malària, que en l'antiguitat s'havia relacionat amb l'aigua pantanosa plena de mosquits, prové del llatí "aire dolent". També es va conèixer ben aviat el terme contagi ("contigere" o tocar en llatí), mitjançant el qual el contacte de les secrecions dels afectes podien desencadenar la malaltia.

Aquests conceptes es van associar a la teoria dels humors, establint que un factor desencadenant extern podia provocar un desequilibri entre els diferents humors que formaven part del cos (sang, mucositat, bilis groga i bilis negra) i donar lloc a la malaltia. Aquest desequilibri, anomenat discràsia,

era el focus de la medicina en l'edat antiga, sense parar massa atenció als possibles factors desencadenants<sup>29</sup>.

No va ser fins a mitjan segle XVI, concretament el 1546 a Pàdua, que el poeta Girolamo Fracastoro (1478-1553) va proposar a “*De Contagione et Contagiosis Morbis et Eorum Curatione*” el concepte modern de contagi, tal i com el coneixem avui en dia.

El final de les teories galèniques va començar amb la teoria cel·lular, arran dels descobriments de Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) i Rudolph Virchow (1821-1902). Es va iniciar l'estudi de les cèl·lules, el primer camp investigat va correspondre a la botànica, mitjançant els microscopis.

Al segle XIX, l'obstetra hongarès Ignaz Semmelweis (1818-1865) va adonar-se que a l'Hospital de Viena on treballava la mortalitat per febre puerperal era molt alta; i ho va relacionar amb el fet que els estudiants de medicina feien autòpsies abans d'anar a la maternitat<sup>30</sup>. Ho va atribuir a contaminació de “partícules provinents dels cadàvers” i va proposar simples mesures higièniques, tals com rentar-se les mans al finalitzar la ronda de necròpsies. La mortalitat de la sèpsia puerperal va disminuir dràsticament, no obstant la comunitat científica no va acceptar la seva teoria i el va acusar de bogeria, tancant-lo en un psiquiàtric on moriria, sol, anys més tard.

La revolució posterior va arribar gràcies a Pasteur, que va iniciar el camí, Koch, que va convertir-lo en disciplina, i Lister, que va unir els coneixements comuns de tots tres<sup>31</sup>, que es descriuen a continuació.

Louis Pasteur (1822-1895) va estudiar la fermentació, demostrant sens lloc a dubte la presència de microorganismes, i per tant que les malalties contagioses eren causades per organismes microscòpics. També va concloure que a l'aire hi ha microbis que poden desenvolupar-se en molts indrets i que els líquids purulents poden arribar a ésser esterilitzats mitjançant el calor (era un inici de la “pasteurització”, i ha donat lloc a l'asèpsia i l'antisèpsia).

Robert Koch (1843-1910) estudià el creixement bacterià en les ferides quirúrgiques. Va establir que les bacteries no estan presents en la sang ni en teixits animals sans; no obstant si que hi són presents en animals malalts. Els seus postulats, però, es varen basar en models animals; i no va ser fins que Alexander Ogston (1844-1929), amb la mateixa metodologia que Koch però en teixits humans va descriure la relació entre la sèpsia i els bacteris, concretament amb estreptococs i estafilococs.

Joseph Lister (1827-1912) va observar que les fractures tancades no es solien infectar mentre que en les fractures obertes la sèpsia era freqüent, així com en d'altres observacions en ferides quirúrgiques netes i d'altres d'infectades. Va concloure que la pols i la brutícia n'era la responsable. Va enllaçar les

investigacions de Pasteur i Koch juntament amb la seva i va concloure que els bacteris n'eren els responsables, a més d'establir l'asèpsia de fractures obertes<sup>32,33</sup>.

El segle XX ha estat on la ciència mèdica més s'ha desenvolupat, amb el descobriment de l'endotoxina (Besredka el 1906) i els mecanismes a través dels quals produeix el xoc (Hinshaw 1956); i on a partir del 1929, quan Fleming va descobrir la penicil·lina, s'inicià l'era antibiòtica.

Un cop descoberts els microorganismes ja es va veure que l'abans descrit com a enverinament de la sang era el resultat d'una invasió microbiana al torrent sanguini. De fet, molts conceptes utilitzats en els llibres de cirurgia i patologia al llarg de la història (saprèmia, pièmia, infecció purulenta, infecció pútrida, septicèmia, febre traumàtica, etc.) s'han usat per descriure el mateix concepte, la colonització bacteriana d'una ferida i la resposta inflamatòria sistèmica secundària.

## 4.2. Definició de la sèpsia

Tot i aquest coneixement previ les primeres referències a la paraula sèpsia no apareixen fins el segle XIX, concretament el 1834 al “*Nouveau Dictionnaire de Médecine*”, el 1845 a un diccionari mèdic alemany i al 1858 a l’*“Oxford English Dictionary”*, en què el seu ús era indistingible amb la paraula septicèmia.

I no va ser fins fa 30 anys que va sorgir el concepte modern de sèpsia. Però aquest concepte era encara molt ampli, i donada la heterogeneïtat de les manifestacions que poden presentar els pacients sèptics feien necessaris acotar els criteris diagnòstics.

L’any 2002 va néixer en el marc de la *European Society of Intensive Care Meeting* realitzada a Barcelona la “*Surviving Sepsis Campaign*”, una iniciativa global promoguda per la *Society of Critical Care Medicine*, la *European Society of Intensive Care Medicine*, i l’*International Sepsis Forum*. Aquesta iniciativa pretenia una reducció de la mortalitat per la sèpsia arreu del món (de fet inicialment l’objectiu fou una reducció del 25% de la mortalitat, als 5 anys de publicar les noves guies de tractament).

La iniciativa de sobreviure a la sèpsia (traducció de la “*Surviving Sepsis Campaign*”) inclou varis punts importants entre els quals hi ha la conscienciació de la importància de la sèpsia, la millora en el diagnòstic i la millora en l’aplicació dels tractaments adequats. Per avaluar l’eficiència

d'aquests tractaments, però, es va veure que hi havia molta heterogeneïtat pel que fa a les diferents definicions que alhora es mantenen a la pràctica clínica.

Arran de la necessitat de consensuar els diferents criteris diagnòstics es va realitzar una conferència de consens a Barcelona l'any 2005 en el que es van presentar les definicions de sèpsia, sèpsia greu, xoc sèptic i de fallida multiorgànica<sup>34</sup> per a pacients pediàtrics. Segons aquestes definicions la sèpsia és una síndrome resultat d'una infecció en la qual hi ha una resposta inflamatòria sistèmica. El xoc sèptic és aquella sèpsia que presenta criteris de disfunció cardiovascular; i sèpsia greu es defineix com aquella en la qual hi ha disfunció cardiovascular, síndrome de destret respiratori o bé dues disfuncions orgàniques<sup>35</sup>.

L'ús d'aquests criteris, que recentment han estat modificats<sup>36</sup>, ha ajudat en l'avaluació de resultats de diferents tractaments d'una manera molt més objectiva, ja que permet comparar pacients amb diagnòstics i criteris d'inclusió equivalents.

En la darrera conferència de consens el 2016<sup>36</sup> s'han modificat les noves definicions, establint la presència de disfunció orgànica com un dels requeriments; tot i que en pediatria no s'ha establert un criteri específic.

### 4.3. Incidència

La sèpsia és una condició amenaçant per a la vida relativament freqüent en les unitats de cures intensives pediàtriques (UCIP) d'arreu del món<sup>37-41</sup>. Tot i que es tracta d'una causa comuna d'ingrés a una UCIP la seva incidència real és desconeguda.

Sovint a la pràctica clínica s'ha utilitzat la paraula sèpsia i sèpsia greu de manera sinònima quan un pacient presentava una infecció amb alguna disfunció orgànica, i en aquest cas la incidència de la sèpsia a vegades s'ha mesurat arran dels tractaments de suport utilitzats<sup>1</sup>.

Una de les dificultats per establir-ne la incidència real ha estat la heterogeneïtat de presentació i de manifestacions clíniques; així com l'origen, ja que la síndrome de la sèpsia es pot desencadenar tant des d'una bacterièmia com d'un focus concret (respiratori, urinari, abdominal...).

Un altre dels factors és la codificació, el poc consens en les diferents codificacions en que la sèpsia pot englobar-se ha dificultat molt els estudis d'incidència; i de fet aquesta és una de les raons sobre les quals es va fonamentar la darrera definició de sèpsia el 2016.

En població adulta, la sèpsia greu representa el 2% dels pacients hospitalitzats; i d'aquests la meitat requereixen tractaments intensius, fet que correspon al 10% dels ingressos en unitats d'intensius<sup>42,43</sup>. Això representa

tres quarts de milió de casos anuals als estats units. Els estudis mostren incidències similars en països desenvolupats, que alhora poden oferir uns tractaments i unes cures similars.

Tot i que la incidència real de la sèpsia pediàtrica és desconeguda, les estimacions indiquen que es tracta d'una causa important de mortalitat i de morbiditat arreu del món<sup>6,7</sup>, de fet, la prevalença de la sèpsia és de l'ordre del 8'2% dels pacients ingressats en cures intensives pediàtriques<sup>8</sup>.

Els estudis més recents mostren que la prevalença de la sèpsia pediàtrica està augmentant<sup>44-46</sup>, i això podria ser el resultat tant d'un augment del nombre de pacients pediàtrics amb comorbiditats, és a dir que el nombre de subjectes vulnerables a patir una sèpsia o una sèpsia greu sigui més gran; o bé a un augment de la conscienciació per part del personal sanitari, i per tant hi hagi una major eficiència en el diagnòstic.

Certament els darrers avenços en medicina en altres camps han aconseguit diagnosticar i tractar un gran nombre de malalties, moltes d'elles congènites<sup>47</sup>. No obstant alguns d'aquests tractaments no han aconseguit una finalitat curativa o "*restitutio ad integrum*", sinó que allarguen una situació o corregeixen parcialment un defecte. Aquest fet comporta un augment de pacients pediàtrics amb malalties de base, i això fa augmentar el nombre d'infeccions nosocomials<sup>48,49</sup> i per tant les infeccions per microorganismes oportunistes i multi-resistents.



Els estudis pediàtrics més recents també mostren una mortalitat no gens menyspreable, que pot arribar fins al 25-30%<sup>8,44</sup>.

El principal origen de la sèpsia és respiratori, seguit de les infeccions gastrointestinals i urinàries; tot i que fins a un terç dels casos presenten solament un hemocultiu positiu, sense focus clar que el defineixi<sup>8,44,50</sup>.

Els agents causals més freqüents a nivell mundial són els cocs Gram positius (*Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pneumoniae*) seguits dels bacils Gram negatius (*Escherichia coli*, *Klebsiella* i *Pseudomonas species*), tot i que en cas d'infecció nosocomial els bacils Gram negatius en són els predominants<sup>8,44,51,52</sup>.

## 4.4. Fisiopatologia

La sèpsia és una síndrome complexa en la que molts factors diferents estan relacionats estretament. La sèpsia greu i el xoc sèptic inicialment tenen un efecte pro-inflamatori que contribueix a l'eradicació dels organismes patògens, però que posteriorment poden comportar un estat d'immunodepressió i de destrucció tissular<sup>53-56</sup>; a què es pot deure això?

La comprensió moderna de la fisiopatologia de la sèpsia arrenca fa vint anys, amb la teoria de la resposta pro-inflamatòria de l'hoste. Segons aquesta teoria la resposta inflamatòria secundària a l'agent infeccios era la responsable de les manifestacions clíniques de la sèpsia. Aquí rau el concepte síndrome de resposta inflamatòria sistèmica o SRIS, que s'ha utilitzat com a signe distintiu de la sèpsia.

La interleucina 1 (IL-1) i el factor de necrosi tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) són dos dels principals mediadors pro-inflamatoris que alimenten la SRIS; no obstant la seva inhibició no sempre s'ha relacionat amb un millor pronòstic; s'havia de re-formular llavors la hipòtesi que l'excessiva inflamació per si sola era la responsable del mal pronòstic de la sèpsia<sup>57-59</sup>. Posteriorment es va afegir la CARS (de l'anglès *Compensatory anti-inflammatory response syndrome*) entès com un conjunt de mecanismes antiinflamatoris compensadors que s'activaven just després de la SRIS.

Actualment sabem que tant la SRIS com la CARS no són dos fases diferenciades de la resposta envers un patògen, sinó que els diversos mecanismes que actuen simultàniament<sup>60</sup> d'una manera balancejada. Tenim llavors un sistema de mecanismes pro-inflamatoris i antiinflamatoris desencadenats per la infecció, que poden contribuir a la eradicació del microorganisme causal i a la reparació dels teixits però que en d'altres casos poden provocar destrucció tissular i sobre-infeccions secundàries<sup>1</sup>.

La figura 1 mostra els diferents mecanismes pro-inflamatoris i antiinflamatoris que actuen simultàniament durant un procés infecciós.

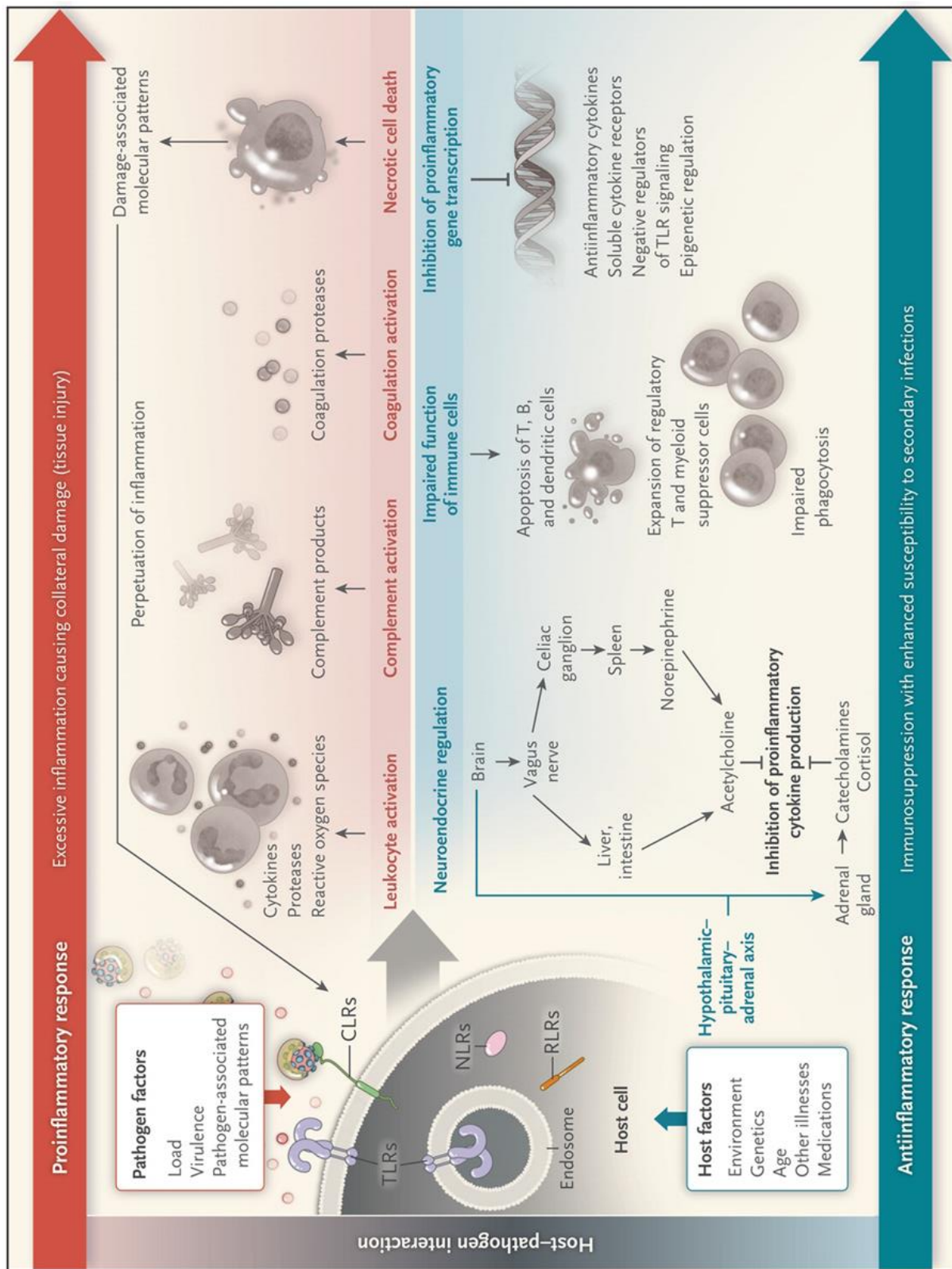


Figura 1. Mecanismes pro-inflamatoris i antiinflamatoris que actuen alhora després de la interacció entre el patogen i l'hoste. Adaptat de Angus et al. Severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2013;369(9):840-851.

La visió actual és encara una mica més complexa, ja que la resposta específica depèn dels microorganismes (tipus, virulència i càrrega), de l'hoste (característiques individuals, comorbiditats, etc.) establint molts tipus de resposta tant a nivell local com sistèmic i de la interacció entre ells (microbioma). I probablement aquest tipus de resposta pugui ser variable en el temps segons la situació de la infecció.

Els agents associats a la sèpsia, entre els quals es troben bacteris tant Gram positius com l'*Streptococcus pneumoniae* o l'*Staphylococcus aureus* o Gram negatius com l'*Escherichia coli* o la *Pseudomonas aeruginosa*, contenen tot un arsenal de factors de virulència<sup>57,61</sup>; cadascun dels quals pot contribuir a augmentar la gravetat de la infecció.

El paper de la immunitat innata ha adquirit més importància al llarg dels darrers anys gràcies a la investigació en el reconeixement dels patògens per part de la immunitat cel·lular. Els microorganismes activen al sistema immune mitjançant receptors de “reconeixement de patrons associats a patògens”; dels quals es coneixen quatre classes<sup>62-67</sup>: els receptors “toll-like” (TLR), receptors de lectina tipus C (CLR), els receptors “gene 1-like” induïbles per àcid retinòic (RLR) i els receptors “*Nod-like*” o receptors associats a dominis lligands de nucleòtids (NLR). Aquests receptors reconeixen diverses molècules pròpies de les diferents espècies microbianes (lipopolisacàrid o LPS, endotoxina, pèptid-glicans, lipoproteïnes associades als pèptid-glicans, flagel·lina, àcids teicoïcs, etc.) i en conseqüència activen la

transcripció de gens reguladors de la inflamació i a la immunitat innata. S'ha de dir però, que alguns d'aquests receptors es poden activar per algunes molècules endògenes provinents de cèl·lules danyades, com per exemple les proteïnes S100, les “*heat shock proteins*”, les histones o l'ADN i l'ARN; que en condicions normals no haurien d'estar intravasculares ni intersticials. En aquest cas, el fet de presentar una lesió tissular també pot activar aquests patrons (s'anomenen llavors patrons associats a dany cel·lular)<sup>64,68</sup>, produint la resposta inflamatòria sistèmica no associada a infeccions com per exemple pot succeir en grans cremats o pacients traumàtics. De fet, una part de la resposta inflamatòria exagerada podria correspondre a la lesió tissular, que mitjançant els patrons de dany cel·lular perpetuarien l'activació dels receptors immunitaris innats.

Altres receptors actuen augmentant la resposta immunològica, tals com el receptor TREM-1 (de l'anglès *triggering receptor expressed by myeloid cells 1*)<sup>69,70</sup>, expressat en neutròfils i monòcits, i que activat tant per receptors de reconeixement de patrons o bé mediat per anticossos, augmenta la secreció de citocines i per tant l'efecte pro-inflamatori. En alguns estudis amb animals s'ha observat que mitjançant bloquejos parcials d'aquest receptor s'ha pogut observar un descens de citocines pro-inflamatòries; i però a costa d'un augment de la mortalitat per sèpsies fulminants sobretot per Gram negatiu.

Aquest darrer seria un exemple per mostrar que els mecanismes pro-inflamatoris i els mecanismes antiinflamatoris actuen simultàniament i són

ahora necessaris; i és quan hi ha una descompensació, cap a qualsevol de les dues bandes, quan hi ha un efecte nociu.

La sèpsia greu també s'associa a una alteració en la coagulació, modificant ahora els mecanismes pro-coagulants com els mecanismes anticoagulants i provocant per tant una facilitat per al sagnat però ahora produint microtrombosis tissulars. Les manifestacions clíniques són molts heterogènies i van des d'una simple alteració en les proves de laboratori fins la fulminant coagulació intravascular disseminada (CID)<sup>71,72</sup>.

La figura 2 mostra un esquema de la cascada de la coagulació, on es pot observar en la via extrínseca la participació del factor tissular (FT).

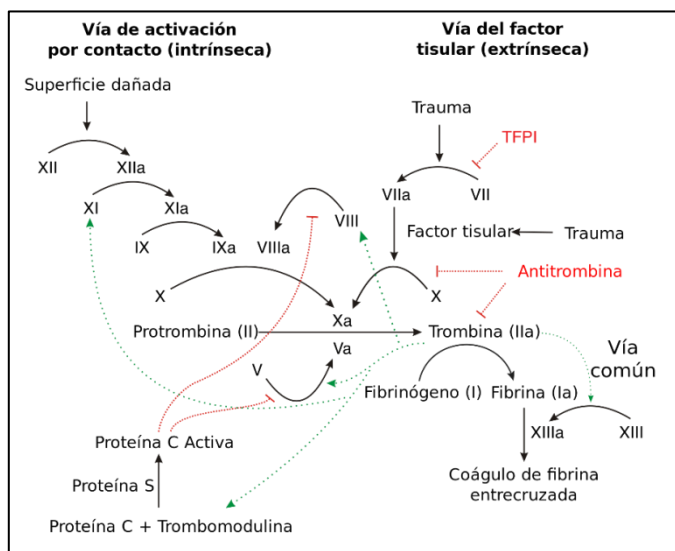


Figura 2. Cascada de la coagulació. Llicència d'ús obtinguda de: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Coagulation\\_full\\_ESP.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Coagulation_full_ESP.svg)

Existeix un excés i un dipòsit de fibrina provocat pel FT, present en moltes cèl·lules així com una disminució de l'activitat del sistema de la proteïna C i l'antitrombina. Tal com es mostra en la figura 2, l'activació de la coagulació s'inicia a través d'aquest factor tissular, present sobretot en monòcits i cèl·lules endotelials, davant la presència de certs estímuls bacterians o d'algunes citosines tals com el TNF- $\alpha$ . Aquest factor tissular s'associa al factor VII de la coagulació, activant-lo. El complex FT/FVIIa activa llavors el factor X de la coagulació, i llavors el factor Xa és l'efector de la conversió de protrombina en trombina, continuant amb la cascada de la coagulació fins a la producció de fibrina<sup>73,74</sup>. Aquest factor tissular també pot ésser segregat en forma de micropartícules citoplasmàtiques cap als granulòcits<sup>75</sup>.

El sistema de la proteïna C és un mecanisme anticoagulant important, gràcies a la gran capacitat de la proteïna C activada (PCA) d'inactivar els cofactors Va i VIIIa. Durant la sèpsia aquest sistema es veu afectat per la disminució de la síntesi hepàtica de proteïna C, l'augment de consum i una afectació en l'activació per una presència menor de trombomodulina i factor endotelial de proteïna C<sup>76</sup> (que en són els principals activadors i amplificadors de la resposta de la PCA respectivament).

L'administració de PCA té efectes anticoagulants, antiinflamatoris i certs efectes protectors en alguns models de sèpsia; a més que la PCA endògena és marcadament important envers les excessives inflamació i coagulació.

Aquests fenòmens són produïts pels receptors de reconeixement de patrons,



i en específic del receptor activat per proteases tipus 1 (PAR1), que actuaria com un dels principals nexes d'unió entre els sistemes inflamatoris i de coagulació.

Els mecanismes antiinflamatoris depenen tant de la immunitat cel·lular, com de l'humoral, com també de l'activació neuroendocrina<sup>77,78</sup>. Els fagòcits poden promoure la reparació tissular i activar limfòcits T supressors; i el sistema neuroendocrí pot exercir el seu efecte anti-inflamatori mitjançant el reflex neuroinflamatori. Aquest reflex actua via nervi vague, que arriba fins el plexe celíac on produeix l'alliberació d'acetilcolina a nivell de limfòcits T CD4 positius; aquesta estimula receptors colinèrgics  $\alpha 7$  dels macròfags que produeix la supressió de l'alliberació de citocines pro-inflamatòries. Aquesta mecanismes actuen sobretot a nivell de la regulació de l'expressió genètica de cèl·lules dendrítiques, limfòcits B i T<sup>55,79-81</sup>.

La disfunció orgànica és una de les etapes finals en la fisiopatologia de la sèpsia, i és conseqüència de la hipòxia tissular<sup>82-84</sup>. La hipotensió i les microtrombosis actuen a nivell tissular, disminuint la capacitat per transportar oxigen; a més la inflamació i la disfunció tissular provocada per les citocines augmenta la permeabilitat vascular produint edema; que alhora empitjora l'intercanvi d'oxigen. L'estrès oxidatiu resultant pot lesionar les mitocondries, i a la vegada que empitjorar l'eficiència en l'ús de l'escàs oxigen disponible, també pot activar els receptors de patrons de dany cel·lular i perpetuar la lesió tissular.

Mantenir la funció immunològica de l'hoste<sup>85</sup> és un avenç important en el tractament de la sèpsia greu i el xoc sèptic, no obstant els tractaments immuno-moduladors encara no han demostrat una millora el en pronòstic d'aquests pacients<sup>86</sup>.

## 4.5. Tractaments actuals

La sèpsia greu és aquella condició amenaçant per a la vida tractada arreu del món en les diferents unitats de cures intensives pediàtriques<sup>37,38</sup>. Les iniciatives internacionals sorgides per a combatre la sèpsia tals com la “*Surviving Sepsis Campaign*” han establert que les úniques mesures que han demostrat una efectivitat important per a millorar el pronòstic són unes adequades mesures de suport i monitorització i l'establiment d'un tractament antibiòtic adequat de manera precoç<sup>87</sup>. Els tractament de la sèpsia rau en dos pilars; un és el tractament de suport i l'altre és el control del focus infecció.

La ressuscitació hemodinàmica inclou l'administració de fluids endovenosos i tractaments vasoactius, i l'administració d'oxigen i ventilació mecànica (VM) si s'escau<sup>9</sup>. El tipus de fluids o de tractaments vasoactius, i la intensitat de suport o monitorització hemodinàmica són encara motiu de debat i discussió. El que no està en dubte és que algun tipus de ressuscitació s'ha de fer i que quan abans es realitzi, millor. Les guies de consens emfatitzen a més que la ressuscitació ha d'estar enfocada a mantenir una sèrie d'objectius a part del suport de la disfunció orgànica<sup>35,88</sup>.

El control de la infecció necessita un diagnòstic adequat, l'obtenció de cultius, l'inici precoç d'un tractament antibiòtic empíric apropiat i el control del focus (drenant-lo) si fos necessari.

El tipus de tractament antibiòtic pot dependre del focus de la sèpsia i de l'origen de la infecció, segons si aquesta s'ha originat en un ambient comunitari o és una infecció nosocomial, així com el grau de resistències dels bacteris de l'entorn on s'ha adquirit la infecció. Tot i el gran nombre de tractaments disponibles, no està descrit quins són els millors tractaments empírics a utilitzar, però sí que està clar que l'administració tardana o tractaments incorrectes augmenten la mortalitat<sup>89-93</sup>.

L'ús racional dels antibiòtics en les infeccions també és un dels objectius a tenir en comte. En els Estats Units es prescriuen antibiòtics entre el 23 i el 37 per cent dels pacients hospitalitzats; i la meitat d'aquestes teràpies es poden considerar inapropiades segons els diferents protocols. Mitjançant un ús racional de la teràpia antibiòtica podem ajudar a combatre l'emergència de resistències, a evitar la possibilitat d'aparició d'infeccions complexes així com minimitzar efectes colaterals desagradables.

Tot i que en la fisiopatologia de la sèpsia hi ha un desequilibri entre mecanismes pro-inflamatoris i antiinflamatoris, s'han estudiat diversos tractaments immuno-moduladors sense gaire èxit. De fet, únicament es recomana la hidrocortisona a dosis baixes en pacients amb xoc refractari i no obstant aquesta recomanació hi ha estudis contradictoris pel que fa aquest tema<sup>94-96</sup>. Altres tractaments, com les immunoglobulines endovenoses, les estatines o alguns moduladors de les citocines no es recomanen de rutina<sup>97-</sup>

<sup>99</sup>.

Tenint en comte l'evidència de l'estreta relació entre els sistemes inflamatoris i de la coagulació, i l'evidència al laboratori que interferir-hi podria millorar el pronòstic de la sèpsia, s'han estudiat varies alternatives per tornar a nivells fisiològics o suprafisiològics d'antitrombina i proteïna C activada<sup>100</sup>. En el primer cas directament no va haver-hi cap reducció de mortalitat en pacients sèptics<sup>101,102</sup>; i en el segon cas sí que hi ha haver un primer estudi amb una reducció de la mortalitat<sup>86</sup>; però posteriorment es va observar que no presentava cap benefici<sup>103</sup> i finalment en va resultar una retirada del fàrmac del mercat.

L'absència de grans estudis epidemiològics i assajos clínics sobre els diferents tractaments, tant pel que fa als tipus de ressuscitació com pel que fa als de suport<sup>104-109</sup>, que han de rebre els pacients pediàtrics amb sèpsia implica que molts d'aquests casos el debat de si un determinat tractament és beneficiós no es pugui acabar de tancar<sup>110</sup>.

## 4.6. Factors pronòstics o l'estratificació del risc per optimitzar el tractament

Fins als principis del segle passat, el desenvolupament d'una sèpsia greu o d'un xoc sèptic implicava la mort de l'individu. Els avenços en medicina han permès tractar la infecció així com mantenir una teràpia de suport vital dels diferents òrgans; i aquest fet ha permès disminuir molt la mortalitat.

Els factors pronòstics estan relacionats amb la predisposició del pacient a patir una sèpsia greu; i dins d'aquesta a la probabilitat que al patir una sèpsia aquesta desenvolupi més grau de disfunció orgànica. Els factors pronòstics també ens poden indicar quins pacients tenen més probabilitat de patir un determinat desenllaç.

Aquests factors poden ser senzills i estar presents prèviament al desenvolupament de la sèpsia, tals com el rang d'edat dels pacients, el sexe, la presència de comorbiditats, o poden manifestar-se en el moment de l'ingrés, com per exemple manifestacions clíniques o determinacions analítiques a l'ingrés, sense oblidar-nos de les escales pronòstiques<sup>111-116</sup>, entre les quals s'ha incorporat recentment el terme PIRO (**P**redisposició, **I**nfecció, **R**esposta de l'hoste i **O**rganica)<sup>117-121</sup>; que alhora de ser una eina per a entendre la fisiologia de la sèpsia i la

resposta immunitària, també ens ajuda a establir-ne el pronòstic<sup>122,123</sup>, i per tant es pot utilitzar per al disseny d'intervencions i la seva avaluació.

Les guies de pràctica clínica per al tractament de la sèpsia es basen en el compliment de certes recomanacions segons l'avaluació de l'estat hemodinàmic del pacient en funció de la clínica i les constants vitals. Aquestes recomanacions, que emfatitzen sobretot l'administració precoç d'antibiòtics i el tractament de suport de les disfuncions orgàniques<sup>35,88</sup>, són importants pel que fa a la reanimació inicial dels pacients sèptics i per tant en determinen el pronòstic.

Si d'estudis sobre sèpsia pediàtrica n'hi ha pocs, d'estudis que valorin el seu impacte econòmic encara n'hi ha menys; el que sí és cert és que la sèpsia, i la sèpsia en pediàtric comporta un cost econòmic important, i aquest cost augmenta any rere any; que pot arribar a més de 70.000 dòlars per episodi de sèpsia de mitjana<sup>44</sup>. Aquest cost també augmenta quan n'augmenta la mortalitat, quasi doblant-se, augmenta a mesura que augmenta l'estada hospitalària i més també augmenta si els pacients presenten comorbiditats.

El recent període econòmic ens ha mostrat que la disponibilitat de recursos és finita, i que per tant adequar l'ús d'aquests recursos al pronòstic i a les necessitats reals de cada pacient és una tasca ineludible de les societats científiques. Per aquest motiu el fet de conèixer diferents factors de mortalitat i de morbiditat de la sèpsia poden ajudar-nos a establir teràpies i

recomanacions més adequades al grau de gravetat que presenta el procés per d'aquesta manera establir quins pacients es beneficiarien d'una monitorització més invasiva o de tractaments addicionals segons cada cas<sup>124</sup>.



## 4.7. Ús de la Procalcitonina

L'ús dels biomarcadors és generalitzat en medicina, ja sigui per a diagnosticar una lesió en el miocardi com per ajustar dosis de fàrmacs segons la funció renal. En el cas de les infeccions també s'han estudiat, i es continuen estudiant encara diferents marcadors analítics<sup>125-127</sup> que puguin establir o no la presència d'infecció. Dos dels marcadors més usats en el diagnòstic de la sèpsia són la proteïna C reactiva i la procalcitonina (PCT).

La PCT va ser descrita al 1993 com una proteïna associada a la sèpsia i és una proteïna d'entre 114 i 116 aminoàcids amb diverses funcions entre elles la de modulador immunològic<sup>128</sup>. Es troba codificada pel mateix gen que la calcitonina però mitjançant un procés anomenat “*splicing alternatiu*” dona lloc a una proteïna diferent, anomenada PCT. Entre d'altres funcions, la PCT intervé en la resposta migratòria monocítica i modula la producció de citocines pro-inflamatòries<sup>129</sup>.

La PCT és un indicador de la presència de reacció inflamatòria sistèmica induïda per bacteries. En persones sanes, els nivells de PCT es mantenen invariablement per sota de 0,1ng/ml<sup>10</sup>. La figura 3 mostra el comportament de la PCT en el temps, comparat amb altres citocines inflammatòries<sup>130</sup>. La inducció de la PCT és ràpida, doncs a partir de les 2 hores de l'estímul adequat es comença a detectar en el torrent sanguini i concentracions rellevants apareixen a partir de les 6 hores; amb un pic entre les 12 i les 48

hores<sup>130,131</sup>. Posteriorment la PCT disminueix, amb una semivida entre 24 i 36 hores. Tot i això, la disminució real varia segons si l'estímul infecció continua estimulant-ne la producció o no.

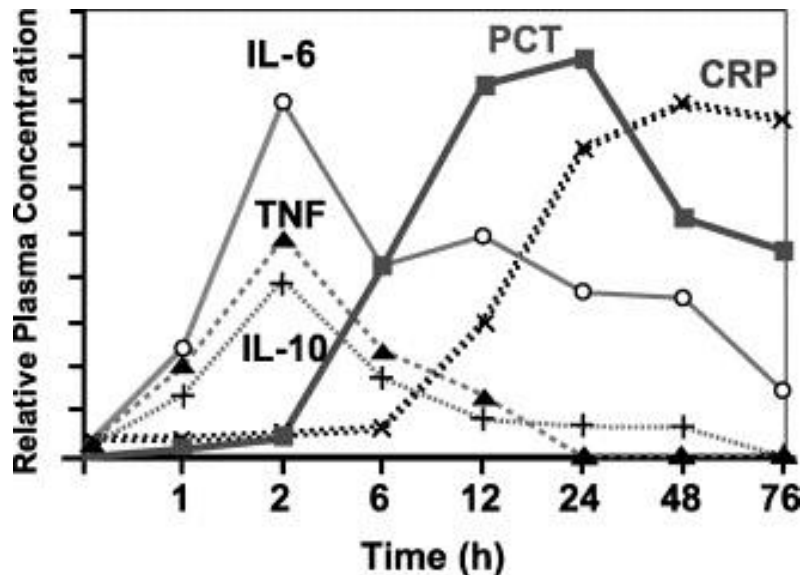


Figura 3. Corba d'inducció de diverses citocines inflamatòries en el temps després d'un episodi de cirurgia toràcica. L'eix d'abscisses mostra el temps i l'eix d'ordenades la concentració relativa. Proteïna C reactiva (CPR), procalcitonina (PCT), interleucina 6 (IL-6), interleucina 10 (IL-10), factor de necrosi tumoral (TNF). Adaptat de: M. Meisner Procalcitonin: erfahrungen mit einer neuen messgroesse fuer bakterielle infektionen und systemische inflammation. Lab. Med., 23 (1999);263–272.

L'associació de la PCT i la sèpsia es va descriure fa temps, des de llavors múltiples estudis estableixen que permet diferenciar les infeccions bacterianes de SRIS no infeccioses amb millor sensibilitat i especificitat que la proteïna C reactiva<sup>10–14,132–134</sup>.

Tot i que la proteïna C reactiva s'ha usat molt en els darrers vint anys, la seva especificitat per diferenciar la sèpsia d'altres estat inflamatoris és menor<sup>133,135,136</sup>. La sensibilitat de la PCT pel diagnòstic de la sèpsia i el xoc sèptic és major que la PCR, la IL-6 i el lactat<sup>137</sup>.

Les corbes ROC (acrònim de Receiver Operating Characteristic) són una representació gràfica de la sensibilitat envers l'especificitat. La figura 4 mostra i compara les corbes ROC de la PCT, la PCR i els leucòcits en pacients crítics pediàtrics per a la discriminació de processos infecciosos<sup>138</sup>. Segons aquesta figura la PCT presenta millor sensibilitat i especificitat per detectar pacients sèptics que altres marcadors.

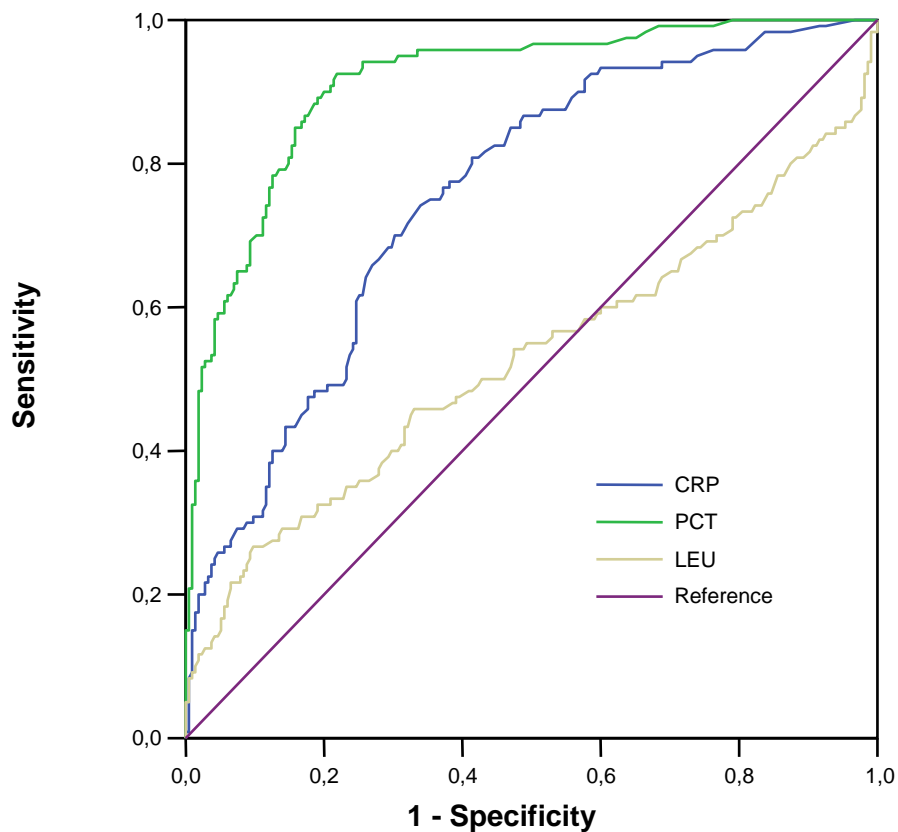


Figura 4. Gràfic de la corba ROC de la procalcitonina, la proteïna C reactiva i els leucòcits aplicat a pacient crític pediàtric. PCT: procalcitonina. PCR: proteïna C reactiva. LEU: leucòcits. Adaptada de: Rey et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med.* 2007 Mar;33(3):477-84.

En el diagnòstic d'una sèpsia greu o d'un xoc sèptic, la PCT presenta valor predictiu molt alt; a partir d'un llindar de 10ng/ml és probable. Les concentracions sèriques de la PCT sovint s'han correlacionat amb la gravetat de la resposta inflamatòria sistèmica associada a la infecció.

La figura 5 mostra els valors de PCT en diversos subgrups classificats segons la gravetat de la sèpsia<sup>139</sup>.

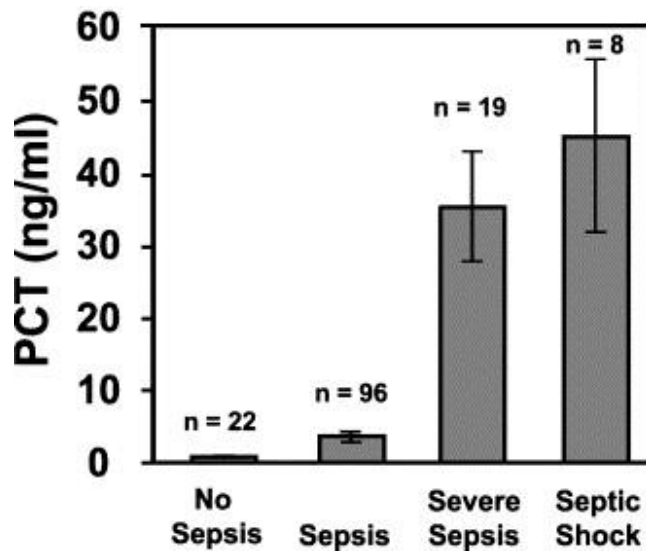


Figura 5. Valors de PCT en diversos subgrups classificats segons la gravetat de la sèpsia: infecció sense sèpsia, sèpsia, sèpsia greu i xoc sèptic. Adaptat de Harbarth et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(3):396-402.

La figura 6 mostra un gràfic de diverses gravetats de la sèpsia i els valors esperats de PCT<sup>139</sup>.

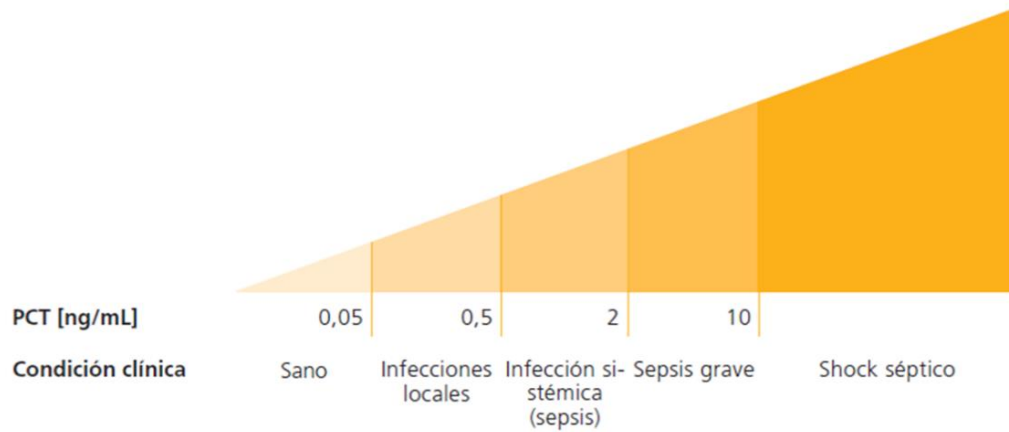


Figura 6. Valors de PCT segons la gravetat de la sèpsia. Adaptat de: Harbarth et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(3):396-402.

No obstant això és així quan les infeccions han aconseguit desencadenar una resposta sostinguda en el temps i la infecció revesteix ja d'una certa gravetat.

Els valors de PCT no s'han estudiat segons el tipus de sèpsia; només en casos de sèpsia meningocòcica s'ha observat que els valors de PCT són majors en nens que en adults<sup>140</sup>.

L'ús de la PCT en la pràctica clínica diària, ja sigui com a indicador de resposta o fracàs del tractament, per indicar l'inici del tractament antibiòtic o el seu desesglaonat; està sent cada dia més estudiat<sup>16-20,141</sup>.



# Justificació





## 5. Justificació

Malgrat els importants avenços que s'han presentat els darrers anys en el tractament i la cura dels pacients crítics pediàtrics, la sèpsia encara representa una important causa de morbiditat i mortalitat en nens.

Tot i saber que n'és una causa important, la incidència real és encara desconeguda i aquest fet dificulta l'establiment dels recursos humans i materials necessaris. El coneixement de l'epidemiologia de la sèpsia en el nostre medi es limita a estudis de cohorts d'alguns microorganismes particulars. Falten estudis poblacionals per establir la incidència i epidemiologia reals en la nostra regió.

Les guies de pràctica clínica per al tractament de la sèpsia es basen en el compliment de recomanacions que tenen en consideració l'avaluació de la situació hemodinàmica del pacient en base a la clínica i les constants vitals.

Aquestes recomanacions, que emfatitzen sobretot l'administració precoç d'antibiòtics i el tractament de suport de les disfuncions orgàniques són importants pel que fa a la reanimació inicial dels pacients sèptics i per tant en determinen el pronòstic. No obstant, un nombre important de pacients sèptics no mostra signes de disfunció orgànica durant la seva valoració inicial, sinó que aquesta es desenvolupa al llarg de l'ingrés o de la seva estada a urgències o en el lloc de valoració; i una altra part presenta un curs ràpidament progressiu, que fa difícil arribar en condicions a les unitats

d'intensius pediàtrics, on es pot realitzar el tractament de suport que precisaran.

D'altra banda, el recent període econòmic evidencia que la disponibilitat de recursos és finita, i que, per tant, adequar l'ús d'aquests recursos al pronòstic i a les necessitats reals de cada pacient és una tasca ineludible de les societats científiques.

Per aquest motiu el fet de conèixer diferents factors de mortalitat i de morbiditat de la sèpsia poden ajudar-nos a establir teràpies i recomanacions més adequades al grau de gravetat que presenta el procés per d'aquesta manera establir quins pacients es beneficiarien d'una monitorització més invasiva o de tractaments addicionals segons cada cas.

# Hipòtesi de treball



## 6. Hipòtesi de treball

El coneixement de la incidència de la sèpsia i l'etiologia de la mateixa en el nostre medi, pot ajudar a definir els recursos adients per abordar aquesta patologia a nivell hospitalari i també comunitari.

La identificació d'aquells factors dels pacients amb sèpsia i xoc sèptic que contribueixen a empitjorar la mortalitat i la morbiditat ens pot ajudar a seleccionar aquells pacients que precisin d'una intervenció terapèutica o d'una monitorització més adequada al seu pronòstic, com pot ser la necessitat d'ingrés en una unitat d'intensius.

L'anàlisi de les mesures terapèutiques realitzades en aquells pacients diagnosticats de sèpsia i xoc sèptic, en el nostre entorn, ens ajudarà a establir si són correctes, per així valorar les mesures oportunes per a millorar la morbiditat i la mortalitat d'aquests pacients.

Establir la cinètica de la PCT ens ajudarà a utilitzar-la més coherentment com a eina diagnòstica i pronòstica, no sols per indicar tractament sinó per adequar-lo si fos necessari.



# Objectius





# 7. Objectius

## 7.1. Principals

- 1.1. Establir la incidència i la etiologia de la sèpsia i el xoc sèptic en la població pediàtrica del nostre entorn.
- 1.2. Descriure la taxa de mortalitat de la sèpsia i el xoc sèptic en la població pediàtrica del nostre entorn.
- 1.3. Conèixer els factors pronòstics relacionats amb la mortalitat per sèpsia en l'edat pediàtrica.

## 7.2. Secundaris

- 2.1. Valorar la presència de disfuncions orgàniques en pacients sèptics en el nostre entorn i conèixer la seva associació amb la mortalitat.
- 2.2. Determinar els factors de risc per tal de conèixer quins pacients són més susceptibles de rebre tractament inotròpic.
- 2.3. Conèixer els diferents factors de risc que poden predir la necessitat de VM en pacients sèptics.
- 2.4. Establir els predictors d'ingrés a intensius en pacients sèptics.
- 2.5. Conèixer els factors que augmenten l'estada a cures intensives pediàtriques.

- 2.6. Conèixer els factors relacionats amb un augment de l'estada hospitalària.
- 2.7. Establir diferents subgrups de pacients segons el pronòstic.
- 2.8. Descriure el comportament de la PCT en els pacients sèptics i conèixer el seu comportament segons el germen causal i el pronòstic del pacient.

# Pacients i mètode



## 8. Pacients i mètode

### 8.1. Disseny de l'estudi

Es tracta d'un estudi prospectiu, descriptiu i observacional, sense intervenció.

L'estudi es va realitzar a la unitat de cures intensives pediàtriques (UCIP) de l'Hospital Sant Joan de Déu a Esplugues de Llobregat.

El període de recollida va ser entre l'1 de gener de 2010 i el 31 de desembre de 2014. Durant els anys 2010 i 2011 també es van incloure pacients de sis UCIP a nivell nacional, en el marc de l'estudi PROSECIP (factores **PRO**nosticos en **S**epsis de la **S**ociedad **E**spañola de **C**uidados **I**ntensivos **P**ediátricos), amb un període de recollida entre l'1 de febrer de 2010 i el 30 d'abril de 2011.

Les UCIP en l'estudi PROSECIP i que varen incloure pacients van ser les de l'Hospital Carlos Haya de Málaga, de l'Hospital Universitario de Salamanca, de l'Hospital Parc Taulí de Sabadell, de l'Hospital Virgen de la Salud de Toledo, de l'Hospital Gregorio Marañón de Madrid i de l'Hospital Puerta del Mar Cádiz.

## **8.2. Criteris d'inclusió i exclusió**

### **8.2.1. Criteris d'inclusió:**

Es van incloure tots aquells pacients entre 7 dies de vida i 18 anys d'edat ingressats a la UCIP amb el diagnòstic de sèpsia, bé sigui d'origen comunitari o nosocomial, segons les definicions de consens de 2005 de Barcelona (annex 1).

Es podien incloure pacients que ingressessin per una sèpsia així com els pacients, ingressats per un altre motiu, que desenvolupessin una sèpsia durant l'ingrés a intensius.

En el moment de l'ingrés o en el moment de diagnòstic de la sèpsia es demanava consentiment informat per a la inclusió en l'estudi (annex 2).

### **8.2.2. Criteris d'exclusió:**

Pacients amb una sèpsia neonatal precoç .

No acceptació del consentiment informat (annex 2).

## **8.3. Variables**

En tots els pacients inclosos en l'estudi es van recollir variables sociodemogràfiques i clíniques:

- Edat: en mesos.

- Sexe: masculí, femení.
- Presència de malalties de base: sí o no.
- Tipus de malalties de base: cardíaca, respiratòria, oncològica, neurològica, metabòlica, altres.
- Tipus de sèpsia: nosocomial o comunitària.
- Tractament antibiòtic inicial.
- Microorganismes aïllats i cultius corresponents.
- Tipus de microorganismes aïllats: cocs Gram positiu, cocs Gram negatiu, bacil Gram negatiu, fongs i altres.
- Cobertura antibiòtica correcta o incorrecta. Es va considerar com a correcta cobertura de l'antibiòtic inicial quan l'antibiograma dels microorganismes aïllats mostrava sensibilitat envers el tractament antibiòtic emprat.
- Focus de la sèpsia.
- Nombre i tipus de disfuncions orgàniques, segons les definicions de consens de 2005 de Barcelona (annex 1).
- Hiperglucèmia: sí o no. Es va considerar presència d'hiperglucèmia quan, en absència d'una altra causa que ho justificués, es presentaven dues xifres de glucèmia capil·lar superiors a 180mg/dl separades almenys per dues hores entre elles.
- La durada de l'ingrés a la UCIP així com a l'hospital, en dies. Es va considerar una estada augmentada a UCIP quan aquesta excedia de 8

dies. Es va considerar una estada augmentada a l'hospital quan aquesta accedia a 14 dies.

- Durant l'estada hospitalària es van recollir dades clíniques de l'evolució així com els tractaments administrats: desenllaç (exitus o curació), quantitat de volum administrat (en ml per kg), tractaments inotrópics (tipus de fàrmac i durada en dies), VM (tipus de suport respiratori segons si era invasiu o no invasiu i durada en dies), insulina en infusió contínua (necessitat o no i durada en dies), teràpies de depuració extrarenal (necessitat o no i durada en dies), suport vital extracorpori (necessitat o no i durada en dies), necessitat d'hemoderivats, tractament amb hidrocortisona (necessitat o no i durada en dies).
- Necessitat d'ingrés a intensius. Es va definir una nova variable anomenada "necessitat d'ingrés a intensius" per tal de seleccionar aquells pacients que ingressen en observació segons els protocols del centre però que no presenten cap disfunció orgànica, ni precisen de tractament inotrópic o suport respiratori de cap tipus. Aquesta variable permetrà saber quins d'aquests pacients són tributaris d'un ingrés en una UCIP; en comparació amb aquells que sols precisen d'unes hores d'observació i per tant es podrien ingressar en una unitat de semicrítics.



- Desesglaonament antibiòtic: sí o no. Es va considerar el desesglaonament quan l'antibiòtic empíric es restringia a un de menor espectre un cop obtingut el microorganisme causal i l'antibiograma corresponent.
- Tractament inotròpic: sí o no. Per a la variable inotròpic a dosis altes es va utilitzar el VIS (*Vasoactive-inotropic score*), descrit per Gaies et al.<sup>142</sup> en pacients amb patologia cardíaca i molt usat després d'intervencions de cirurgia cardíaca; i aplicat a pacients sèptics per Haque et al<sup>143</sup>. Es va considerar un tractament inotròpic a dosis altes quan el VIS era igual o superior a 21.
- Variables analítiques: es van recollir les variables analítiques habituals en el moment de l'ingrés, que foren: hemograma, gasometria arterial, cooximetria venosa, ionograma, estudi de la funció renal (urea i creatinina), estudi de la funció hepàtica (aspartat aminotransferasa i alanina aminotransferasa), glucosa, osmolalitat, proves de coagulació (temps de protrombina, temps de cefalina, fibrinogen) i lactat. Les variables analítiques es van recollir en format numèric així com també en format dicotòmic segons els valors presentaven a l'ingrés segons si excedien o no quan excedien les dues desviacions estàndard dels seus pertinents valors de referència segons el laboratori de l'Hospital Sant Joan de Déu.

- Valor de la PCT en ng/ml. Es van determinar els valors de PCT a l'ingrés, a les 12 hores, a les 24 hores d'ingrés i cada 24 hores durant la primera setmana d'ingrés per tal de realitzar la corba de comportament de la PCT. També es van realitzar determinacions de proteïna C reactiva, mesurada en mg/L, a les 0 hores, 12 hores, 24 hores, 48 hores i als 5 dies d'ingrés.

Les variables clíniques es van ajustar per grups d'edat i van ésser considerades no normals quan excedien les dues desviacions estàndard dels seus pertinents valors de referència per edat.

## **8.4. Anàlisi estadístic**

Totes les variables van ser recollides mitjançant una base de dades informàtica. L'anàlisi estadística es va realitzar mitjançant el paquet estadístic SPSS® 23.0 per a Windows. L'error tipus I ( $\alpha$ ) es va marcar a priori a 0,05, el que implica una confiança del 95%.

Per al càlcul de la incidència es van utilitzar dades de l'Institut d'Estadística de Catalunya (<https://www.idescat.cat/>) i del Servei Català de la Salut (<http://catsalut.gencat.cat/ca/inici/>). Per tal de calcular la incidència primer es va calcular el percentatge de captura del nostre centre. El nostre hospital és un hospital terciari situat a la part sud de Barcelona, i durant els anys 2010 a 2014 el nostre centre va rebre el 18% de tots els ingressos de tots els

hospitals de Catalunya, segons dades del Servei Català de la Salut recollides al conjunt mínim bàsic de dades<sup>144</sup>. La regió de Catalunya té una població de més de set milions d'habitants, amb una població menor de 18 anys d'un milió dos-cents mil nens aproximadament<sup>145</sup>. Amb les dades de sèpsia incloses en el nostre estudi, el nombre de nens de la població catalana i la nostra taxa de captació de pacients es van calcular les diferents taxes anuals. Per a la comparació entre grups de variables qualitatives es va usar la prova de la *Khi* quadrada o el test exacte de Fisher quan no es complien les condicions d'aplicabilitat de la prova *Khi* quadrada.

Per a la comparació de les medianes o mitjanes de grups de variables quantitatives es van fer servir les proves *t* d'Student o *U* de Mann Whitney segons la distribució de les variables seguis una distribució normal o no respectivament.

Per a la construcció del model multivariant s'ha utilitzat un mètode de selecció basat en la millora de la versemblança i el criteri d'informació d'Akaike (AIC). S'han considerat totes les variables significatives amb la variable resultat en l'estudi univariant així com algunes variables remarcables en la literatura. A partir d'un model amb la constant s'han introduït paulatinament les variables que milloraven la versemblança fins que la inclusió de noves variables no millorava el model anterior. El criteri per incloure variables va ser un valor de *p* inferior a 0,05.

Arbre de classificació: A la fi d'agrupar els factors associats a la exitus es van utilitzar arbres recursius de partició (RPART). Aquesta tècnica de classificació es basa en la partició successiva de les dades en funció de les agrupacions, proposada per Breiman et al<sup>146</sup>. En primer lloc es divideixen les dades en dos grups per a cadascuna de les variables i basats en algun criteri com el valor del test *Khi* quadrada, la versemblança o l'índex de Gini; es selecciona la variable que millor els separi. El procediment es fa de manera recursiva fins que el criteri de separació (per exemple un valor de *p* inferior a 0,05) no es compleixi o el nombre d'individus sigui menor de un nivell prefixat. Per a la construccions de l'arbre s'ha utilitzat la llibreria *rpart* del programa R versió 3.2.3.

## **8.5. Aspectes ètics i de confidencialitat (CEIC i annex)**

Aquest estudi es realitzà seguint rigorosament les recomanacions ètiques internacionals per a la investigació en humans recollides en les declaracions internacionals ètiques de Helsinki (versió revisada d'Edinburgh, 2000), les recomanacions de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) i el codi deontològic.

La identitat del pacient fou mantinguda de forma confidencial al llarg de tot l'estudi. Les dades de filiació i el consentiment escrit es van guardar en l'arxiu

de l'investigador. Les dades obtingudes es van tractar segons la "Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal".

El subjecte participant tenia dret a l'accés a les seves dades personals i a sol·licitar la seva rectificació o cancel·lació. Donat que els pacients que es van incloure en l'estudi eren menors d'edat o es estaven en un estat crític, es va demanar en tots els casos un consentiment informat als responsables legals d'aquests pacients (annex 2).

Aquest estudi va ser aprovat pel comitè d'ètica de l'Hospital Sant Joan de Déu d'Esplugues de Llobregat (annex 3), així com avalat pel grup de malalties infeccioses de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos.



# Resultats





## 9. Resultats

Durant el període d'estudi (gener de 2010 fins desembre de 2014) es van incloure 368 pacients. Els pacients procedents de les altres 6 Unitats de Cures Intensives de tot l'estat espanyol es van recollir durant el primer període (1 de gener de 2010 fins l'1 d'abril de 2011). No s'han detectat casos de no acceptació del consentiment informat.

### 9.1. Característiques dels pacients

Dels 368 pacients inclosos en l'estudi, 214 eren nens (58,7%), amb una mediana d'edat de 13,7 mesos i un rang interquartil (RIQ) de 2,5 mesos i 4,4 anys. Un 32,3% d'aquests presentava algun tipus de malaltia de base (n 119).

Per al càlcul de la incidència es van utilitzar les dades dels casos pertanyents al nostre centre. Durant els cinc anys d'estudi es van ingressar 324 pacients sèptics a UCIP, d'un total de 5500 pacients ingressats. Per tant podem estimar una taxa de 0,58 casos cada 100 altes. Un altre dels càlculs d'incidència es realitzà segons la població de referència. La població menor de 18 anys en l'àrea d'influència del nostre centre va ser: 279.782 el 2010, 273.117 el 2011, 295.177 el 2012, 274.487 el 2013 i 309.131 el 2014; segons dades de l'Institut d'Estadística de Catalunya<sup>145</sup>. Durant aquests quatre anys

es van presentar 324 casos de sèpsia; i vam obtenir llavors una taxa de 22,67 casos nous per cada cent mil nens cada any (les taxes respectives anuals són: 29,67 el 2010; 24,53 el 2011; 22,02 el 2012; 16,76 el 2013 i 20,38 el 2014).

La taula 1 mostra les principals característiques dels pacients. Entre les malalties de base més freqüents van destacar els processos hemato-oncològics (n 31; 8,4%), cardiopaties congènites (n 26; 7,1%), malalties neurològiques (n 13; 3,5 %), malalties metabòliques (n 6; 1,6%) i respiratòries (n 5; 1,4%). En la resta de casos (n 48; 13%) eren altres malalties de base. En una quarta part dels casos la sèpsia va tenir un origen nosocomial. Hi va haver 224 casos de sèpsia greu (61,0%) i 201 casos de xoc sèptic (54,8%). Trenta cinc pacients van ser èxits (9,5%).

	<b>Mediana</b>	<b>RIQ</b>
Edat (mesos)	13,7	2,5-53
	<b>n</b>	<b>%</b>
Sexe (masculí)	214	58,7
Presència de malaltia de base	119	32,3
Infecció nosocomial	90	24,5
Criteris de sèpsia greu	224	61,0
Criteris de xoc sèptic	201	54,8
Èxitus	35	9,5
	<b>Mediana</b>	<b>RIQ</b>
Escala PRISM (punts)	6	3-14

Taula 1. Característiques dels pacients. RIQ: rang interquartil.

## 9.2. Característiques de la infecció i del microorganisme

La infecció es va adquirir en la comunitat en 278 casos (75,5%), mentre que en 90 d'ells la infecció va ser nosocomial (24,5%).

La presència de focus de la infecció es va descriure en 265 casos (72,0%), amb un 28% de casos de bacterièmia (n 103). La taula 2 descriu els focus de la sèpsia. Entre els més freqüents destaquen el focus respiratori (n 101; 27,4%), les meningitis (n 63; 17,1%), el focus abdominal (n 43; 11,7%) i l'urinari (n 26; 7,1%).

	n	%
Sèpsia sense focus	103	28,0
Respiratori	101	27,4
Meningitis	63	17,1
Abdominal	43	11,7
Infecció urinària	26	7,1
Sèpsia per catèter	7	1,9
Abscessos cutanis	6	1,6
Fascitis necrotitzant	4	1,1
Cel·lulitis cutània	4	1,1
Artritis	3	0,8
Mediastinitis	2	0,5
Endocarditis	1	0,3
Cel·lulitis orbitària	1	0,3
Orofaringi (abscess amigdalari)	1	0,3
Onfalitis	1	0,3
Empiema cerebral	1	0,3

Taula 2. Focus de la sèpsia.

La confirmació microbiològica es va realitzar en 249 casos (67,7%), ja sigui per cultiu microbiològic com per tècnica de reacció en cadena de la polimerasa (RCP).

Entre els microorganismes detectats, que es resumeixen a la taula 3, destacaven: *Neisseria meningitidis* (n 48; 19,3%), *Streptococcus pneumoniae* (n 34; 13,7%), *Escherichia coli* (n 29; 11,6%), *Streptococcus pyogenes* (n 24; 9,6%), *Pseudomonas aeruginosa* (n 18; 7,2%), *Streptococcus agalactiae* (n 14; 5,6%), *Haemophilus influenzae* (n 13; 5,2%) i *Staphylococcus aureus* (n 13; 5,2%).

	n	%		n	%
<i>N. meningitidis</i>	48	19,3	<i>P. mirabilis</i>	2	0,8
<i>S. pneumoniae</i>	34	13,7	<i>B. pertussis</i>	1	0,4
<i>E. coli</i>	29	11,6	<i>Bacteroides spp.</i>	1	0,4
<i>S. pyogenes</i>	24	9,6	<i>Campilobacter jejuni</i>	1	0,4
<i>P. aeruginosa</i>	18	7,2	<i>Candida lusitaniae</i>	1	0,4
<i>S. agalactiae</i>	14	5,6	<i>Candida tropicalis</i>	1	0,4
<i>H. influenzae</i>	13	5,2	<i>Citrobacter freundii</i>	1	0,4
<i>S. aureus</i>	13	5,2	<i>Enterococcus gallinarum</i>	1	0,4
<i>K. pneumoniae</i>	7	2,8	<i>Leptospira</i>	1	0,4
<i>E. cloacae</i>	4	1,6	<i>M. pneumoniae</i>	1	0,4
<i>S. marcescens</i>	4	1,6	<i>Micrococcus spp.</i>	1	0,4
<i>E. faecalis</i>	4	1,6	<i>S. anginosus constelatus</i>	1	0,4
<i>M. catarrhalis</i>	4	1,6	<i>S. hominis</i>	1	0,4
<i>Candida albicans</i>	3	1,2	<i>Serrat. liquefaciens</i>	1	0,4
<i>E. aerogenes</i>	3	1,2	<i>Serratia enterica</i>	1	0,4
<i>Candida parasilopsis</i>	3	1,2	<i>Stafilococcus warnerii</i>	1	0,4
<i>S. mitis</i>	3	1,2	<i>C. difficile</i>	1	0,4
<i>K. oxytoca</i>	2	0,8	<i>Veilonella parvula</i>	1	0,4

Taula 3. Microorganismes aïllats.

La figura 7 representa els microorganismes més freqüents agrupats en funció de la seva tinció de Gram.

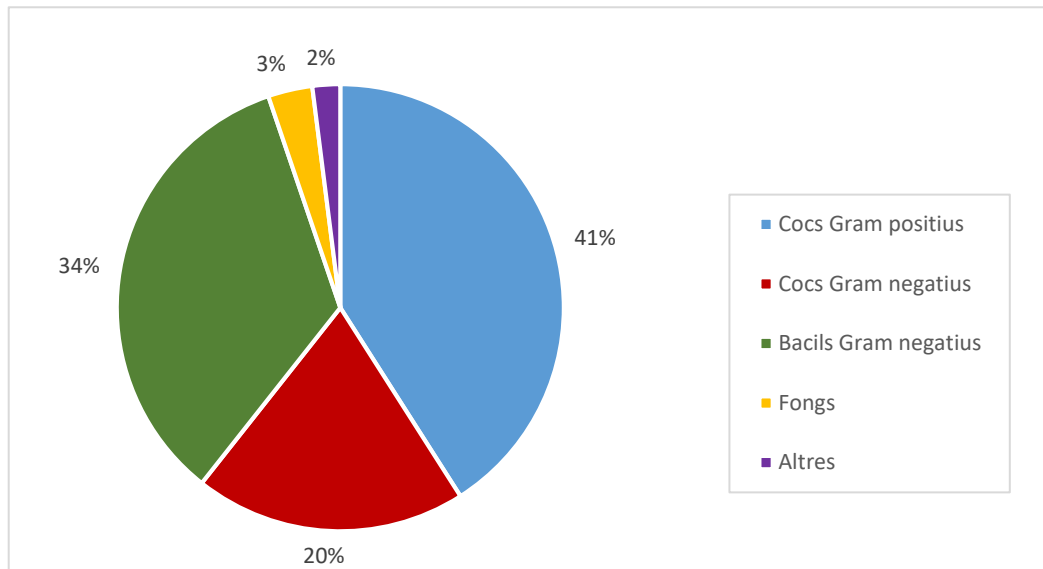


Figura 7. Microorganismes agrupats segons tinció de Gram.

Tot i que la *Neisseria meningitidis* va ésser aïllada amb més freqüència, predominen els cocs Gram positius (n 102; 41,0%) i els bacils Gram negatius (n 85; 34,1%).

La figura 8 descriu la cobertura empírica correcta segons el tipus de microorganismes d'acord amb la tinció de Gram. Es mostren el nombre de casos dels diferents tipus de microorganismes segons la tinció de Gram, el nombre de casos en què la cobertura antibiòtica empírica era correcta i el percentatge de cobertura correcta en cadascun d'ells.

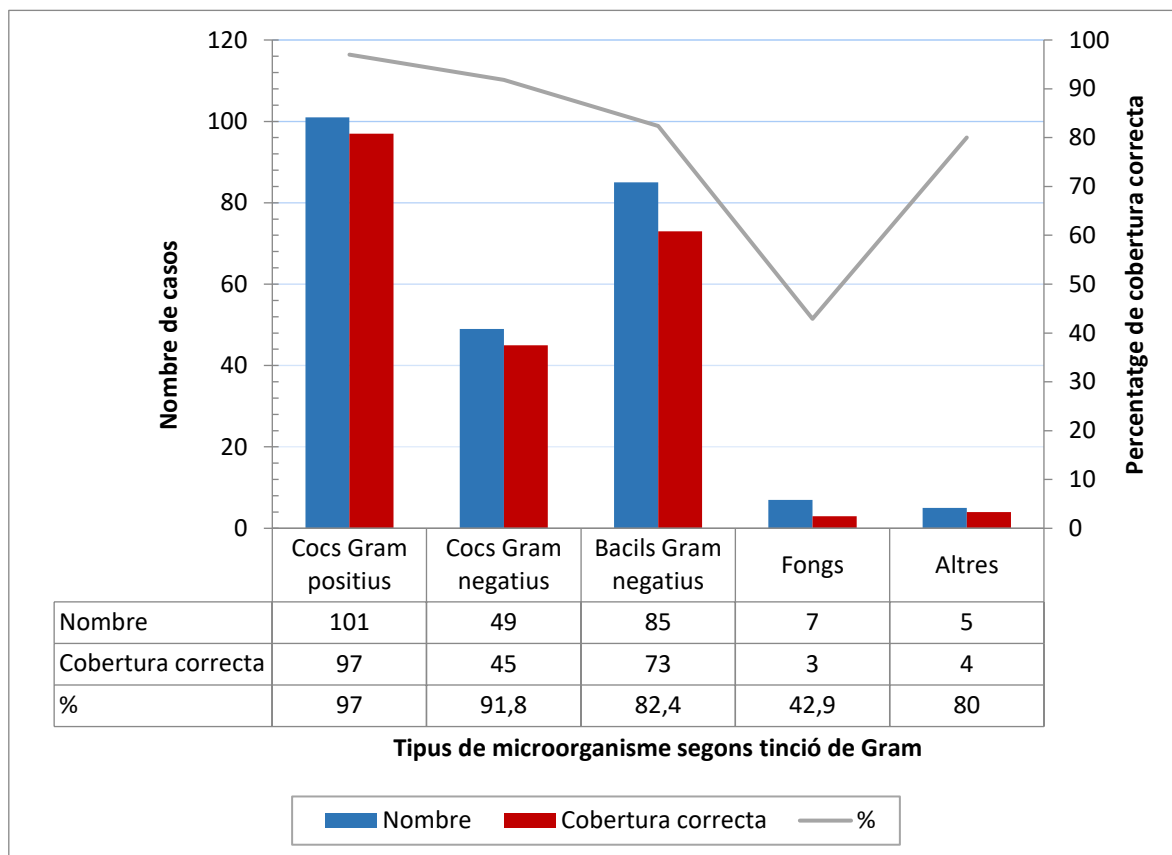


Figura 8. Relació entre el tipus de microorganisme segons la tinció de Gram i la correcta cobertura antibiòtica.

La cobertura antibiòtica correcta presentà diferents proporcions segons el subgrup de microorganisme causal d'acord amb la tinció de Gram, amb una millor cobertura per als cocs Gram positius que per cocs Gram negatius i essent més baixa per bacils Gram negatius i els fongs. La diferència de correcta cobertura antibiòtica segons els subtipus de microorganisme causal fou estadísticament significativa ( $p < 0,001$ ). Excloent els fongs, la principal

diferència entre subgrups va ser entre els cocs Gram positius i els bacils Gram negatius ( $p=0,001$ ).

La taula 4 mostra la proporció dels principals microorganismes, en nombre absolut i en percentatge, al llarg dels cinc anys de durada de l'estudi. Hi podem observar algunes variacions al llarg dels anys.

	2010		2011		2012		2013		2014	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>N. meningitidis</i>	22	24,2	14	25,5	5	12,8	4	11,1	3	8,6
<i>S. pneumoniae</i>	14	15,4	8	14,5	3	7,7	7	19,4	2	5,7
<i>E. coli</i>	11	12,1	3	5,5	4	10,3	5	13,9	6	17,1
<i>S. pyogenes</i>	8	7,1	0	0,0	2	5,1	1	2,8	13	37,1
<i>P. aeruginosa</i>	5	5,5	4	7,3	2	5,1	7	19,4	0	0,0
<i>S. agalactiae</i>	6	6,6	5	9,1	2	5,1	1	2,8	0	0,0
<i>H. influenza</i>	3	3,3	3	5,5	2	5,1	1	2,8	2	5,7
<i>S. aureus</i>	3	3,3	5	9,1	3	7,7	1	2,8	1	2,9

Taula 4. Evolució dels principals microorganismes al llarg dels anys. Els casos de *N. meningitidis* i *S. pyogenes* mostren una significació de 0,022 i  $<0,001$  respectivament.

La figura 9 mostra aquestes mateixes proporcions que la taula 4 però de manera gràfica. En aquesta figura es pot veure com el nombre de casos de *Neisseria meningitidis* decreixia amb el temps, mentre els casos de *Streptococcus pneumoniae* i *Escherichia coli* es mantenen similars, els de l'*Streptococcus pyogenes* van presentar un repunt el 2014. Aquestes diferències pel que fa al meningococ i a l' *Streptococcus pyogenes* són estadísticament significatives ( $p=0,022$  i  $p<0,001$  respectivament).

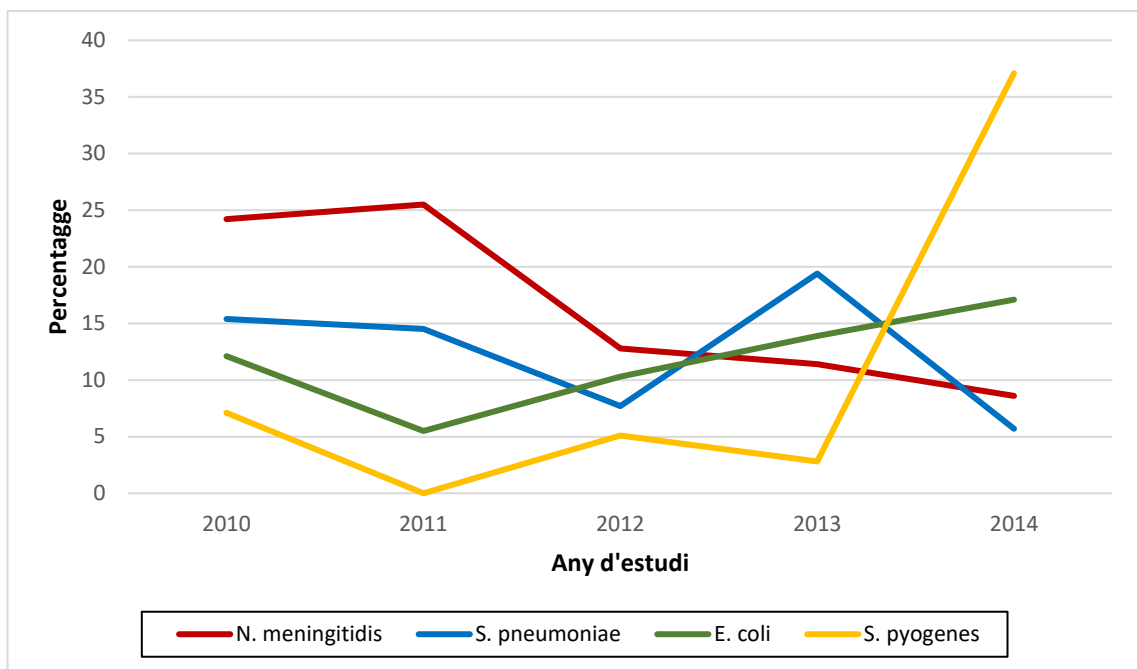


Figura 9. Evolució gràfica dels principals microorganismes, en percentatge.

La figura 10 mostra la mateixa evolució però amb els microorganismes agrupats segons la tinció de Gram. En aquest cas s'observà que predominaven els cocs Gram positius i els bacils Gram negatius, amb una disminució dels cocs Gram negatius estadísticament significativa ( $p=0,022$ ).



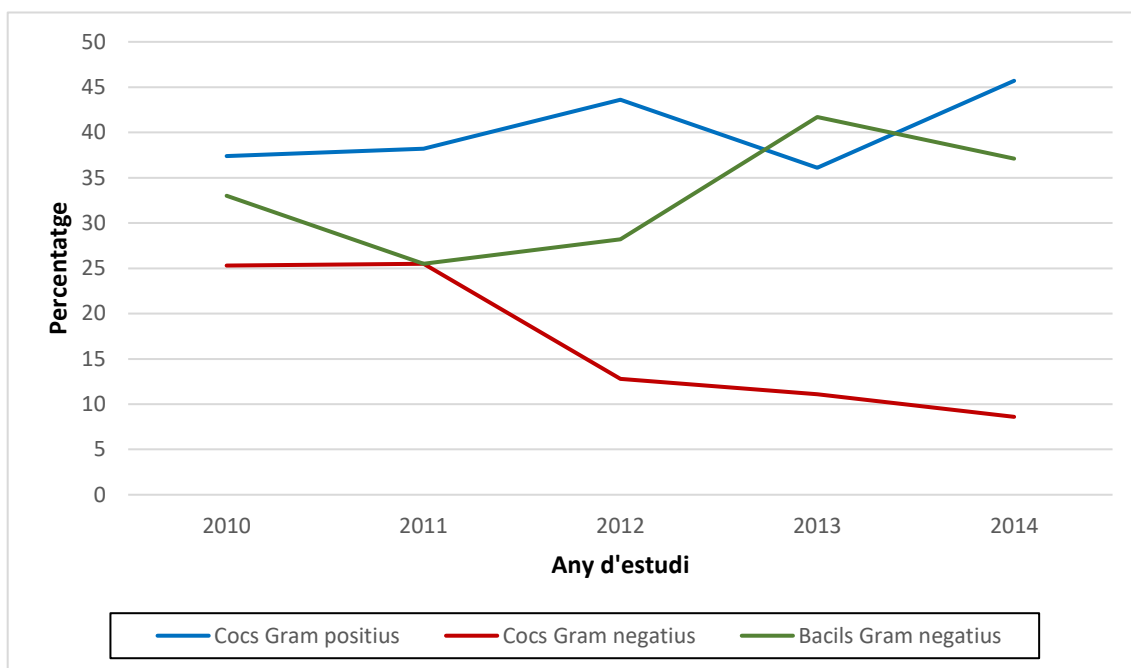


Figura 10. Evolució de microorganismes segons el Gram.

### 9.3. Valors analítics a l'ingrés

Els valors analítics en el moment de l'ingrés es resumeixen a la taula 5, que mostra el valor mitjà, la mediana, la desviació estàndard (DE), el RIQ i les unitats respectives de cada determinació.

	Mitjana	DE	Mediana	RIQ	Unitats
Hemoglobina	10,9	2,2	10,7	9,45-12,4	g/dl
Plaquetes	265400	175800	248000	124750-367250	"/mm <sup>3</sup> "
Leucòcits	13144	13246	10460	5075-18275	"/mm <sup>3</sup> "
Neutròfils	8840	8393	6350	2392-13185	"/mm <sup>3</sup> "
pH	7,33	0,11	7,35	7,28-7,39	
pCO <sub>2</sub>	41,2	14	38,8	32,9-47,3	mmHg
pO <sub>2</sub>	112	57	107	75-149	mmHg
Bicarbonat	21,4	12,3	20,4	17,9-23,3	mmol/L
Excés de base	-4,1	5,1	-4,3	(-7) - (-1,1)	mmol/L
Saturació venosa mixta	74	13	77	67-82	mmHg
Sodi	138	5	137	135-141	mmol/L
Potassi	3,8	0,7	3,7	3,4-4,2	mmol/L
Clor	109	62	107	103-110	mmol/L
Calci	1,2	1,07	1,14	1,04-1,22	mmol/L
Magnesi	2,29	0,66	2,1	2-2,5	mg/dl
Glucosa	116	47	106	87-135	mg/dl
Osmolalitat	261	90	286	278-294	mOsm/L
Creatinina	0,60	0,84	0,43	0,36-0,58	mg/dl
Urea	35,81	42,12	24	16,5-35	mg/dl
ALT	71	200	22	13-48	UI/L
AST	126	550	34	22-60	UI/L
Lactat	3,5	5,6	2,1	1,3-3,6	mmol/L
Amoni	98,2	245,9	40	31-50	µmol/L
Procalcitonina	33,9	77,3	8,9	2,0-32,0	ng/ml
Proteïna C reactiva	129,8	112,5	93,4	34,4-207,0	mg/L
Temps de protrombina	61,3	17,9	59,5	47,6-72,6	%
Temps de cefalina	36,4	21,9	31,5	27,8-36,8	segons
Fibrinogen	5,3	2,3	5,5	3,7-6,8	g/L

Taula 5. Determinacions analítiques a l'ingrés. DE: desviació estàndard. RIQ: rang interquartil. ALT: alanina aminotransferasa. AST: aspartat aminotransferasa.

L'anàlisi dels diferents valors en el moment de l'ingrés va permetre la detecció de vàries alteracions; entre les més rellevants destacaven la presència d'anèmia (n 249; 67,7%), de trombopènia (n 124; 33,7%), de leucopènia (n 108; 29,3%), de neutropènia (n 85; 23,1%), d'alteració en la coagulació (n 196; 54,7%), d'acidosi metabòlica (n 201; 55,1%), d'hiperglucèmia (n 36; 9,8%) i hiperlactacidèmia (n 194; 57,4%).

## 9.4. Presència d'alteracions orgàniques

Dels pacients reclutats, 201 casos van presentar criteris de xoc sèptic (54,8%) i 224 casos (61%) complien criteris de sèpsia greu. Un total de 159 pacients (43,3%) van presentar una fallada multiorgànica. La taula 6 mostra les diferents disfuncions orgàniques amb el nombre i percentatge de pacients que en complien els criteris.

	n	%
Criteris de fallada multiorgànica	159	43,3
Criteris de disfunció cardíaca	201	54,8
Criteris de disfunció hematològica	157	42,8
Criteris de disfunció respiratòria	92	25,1
Criteris de disfunció neurològica	78	21,3
Criteris de disfunció renal	26	9,8
Criteris de disfunció hepàtica	28	7,6

Taula 6. Pacients amb criteris de disfunció orgànica.

Les diferents disfuncions que es van presentar són, per ordre de freqüència, la disfunció hematològica (n 157; 42,8%), la disfunció respiratòria (n 92; 25,1%), la disfunció neurològica (n 78; 21,3%), la disfunció renal (n 26; 9,8%) i finalment la disfunció hepàtica (n 28; 7,6%).

La relació entre el nombre total de disfuncions orgàniques i la mortalitat es troba reflectida en la figura 11, en la que s'observen 104 pacients sense disfuncions orgàniques (28,3% del total), cap dels quals es mor; per tant hi

havia 84 i 85 pacients amb una i dues disfuncions orgàniques respectivament (22,8% i 23,1% del total) amb una mortalitat del 3,6% i el 4,7%. D'altra banda hi havia 94 pacients (25,5%) amb tres disfuncions orgàniques o més, en els quals la mortalitat augmentava.

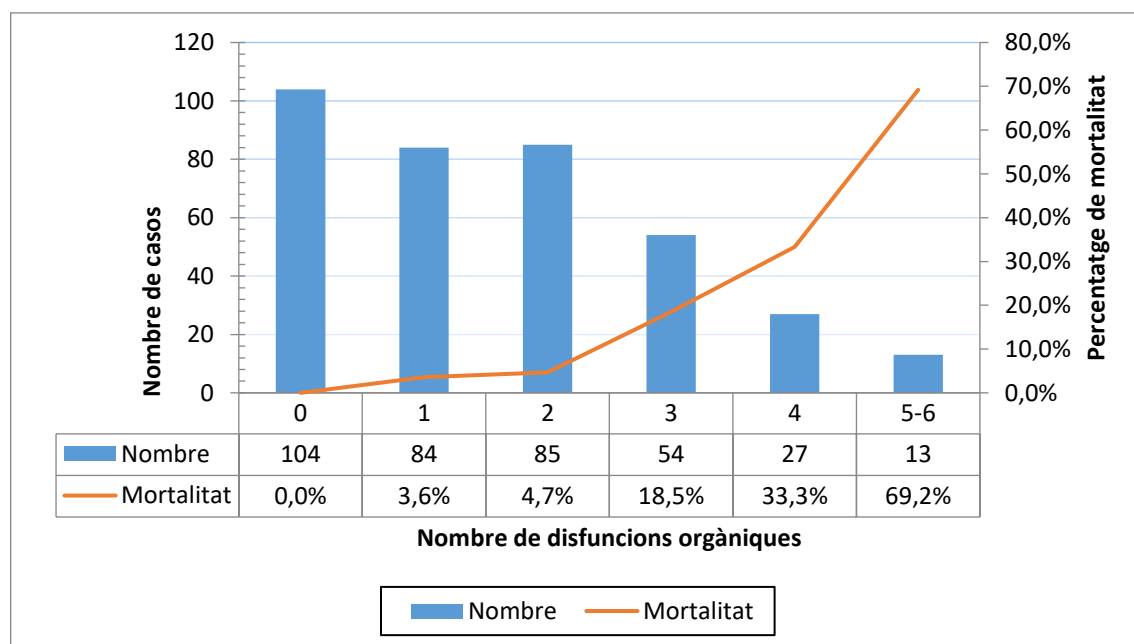


Figura 11. Relació entre el nombre de disfuncions orgàniques i mortalitat.

Per tant, a més nombre de disfuncions orgàniques presenta el pacient, major és la mortalitat, amb una relació estadísticament significativa ( $p < 0,001$ ). Aquesta relació va ser sobretot significativa si es comparaven els subgrups 2 o menys i 3 o més ( $p = 0,001$ ).

El nombre de disfuncions orgàniques que es produïen s'ha valorat segons el tipus de microorganisme, sense arribar a trobar cap diferència.

## 9.5. Tractaments realitzats

El tractament antibiòtic empíric més utilitzat fou la cefotaxima (n 234; 63,6%), i gairebé en la meitat dels casos combinada amb la vancomicina (n 106; 28,8%).

D'altres antibiòtics usats van ser la vancomicina en general (n 174; 47,3%), majoritàriament en combinació amb altres antibiòtics; les penicil·lines (n 52; 14,1%), penicil·lines amb efecte antipseudomònic com la ceftacídima o la piperazil·lina-tazobactam (n 32; 8,7%), el meropenem (n 56; 15,2%), els aminoglicòsids (n 50; 13,6%), la clindamicina (n 17; 4,6%) o altres antibiòtics (n 28; 7,6%). En 11 casos es varen usar antifúngics de manera empírica (n 11; 3,0%).

Dels casos en què hi va haver confirmació microbiològica, en 220 (88,4%) la cobertura antimicrobiana empírica era correcta, tot i que en 29 casos (11,6%) el microorganisme identificat n'era resistent.

En 148 dels casos en què es va identificar el microorganisme causal (68,5%) es va desesglaonar el tractament antibiòtic segons la sensibilitat d'aquest. Cal esmentar els casos de sèpsia meningocòccica (45 casos concretament), en els que el tractament inicial (cefotaxima) no es va desesglaonar. Excloent els pacients amb meningococcèmia es va desesglaonar el tractament antibiòtic empíric el 86,5% dels casos en què l'antibioteràpia era correcta.

El volum administrat en les primeres dotze hores d'ingrés permet distingir entre dos grups. En un d'ells els pacients no van rebre cap càrrega de volum per decisió del facultatiu responsable (n 116; 31,5%); mentre que en la resta (n 252; 68,5%) sí que se'n va administrar. El volum administrat de mitjana va ser de 67,5 ml per kilogram (desviació estàndard 101,5ml/kg; mediana 40ml/kg; RIQ 20-74ml/kg).

El requeriment de suport inotròpic i la necessitat de VM s'expliquen a l'apartat següent, en els factors de risc de morbiditat.

La presència d'hiperglucèmia es va donar en 36 pacients (9,8%), que van requerir tractament amb insulina en infusió endovenosa contínua. Aproximadament la meitat dels pacients (n 158, 51,3%) va requerir tractament amb hemoderivats (ja siguin concentrats d'hematies, de plaquetes o plasma fresc congelat).

Vint-i-dos pacients van requerir algun tipus de teràpia de depuració extrarenal (6%), i 5 pacients van requerir suport vital extracorpori (dels quals 3 van ser èxitsus). La mediana dels dies en teràpia de substitució extrarenal va ser de 4 dies (RIQ 2-6 dies) i de 7 dies (RIQ 3-11 dies) en el cas del suport vital extracorpori.

## 9.6. Factors de risc de morbiditat

### 9.6.1. Necessitat d'inotròpics

El tractament inotròpic va ser requerit per 203 pacients (55,2%), 193 d'ells amb dopamina (mediana dosi 11µg/kg/min; RIQ 10-15µg/kg/min) i 109 d'ells amb adrenalina o noradrenalina (mediana dosi 0,2µg/kg/min; RIQ 0,1-0,3µg/kg/min). En 101 pacients (27,4% del total, 49,8% dels pacients amb inotròpics) es van administrar inotròpics a dosis altes.

El tractament amb inotròpics va tenir una durada mitjana de 3,6 dies (mediana 3 dies; RIQ 2-5 dies) i el tractament amb hidrocortisona una durada mitjana de 11,7 dies (mediana 6 dies; RIQ 3-10 dies). El tractament amb hidrocortisona a dosi de xoc per sospita d'insuficiència suprarenal en casos de xoc refractari es va administrar en 67 pacients (18,2%).

La taula 7 enumera diverses característiques dels pacients i mostra quines d'elles es van associar a la necessitat de suport inotròpic.

	<b>Necessita inotròpics n (%)</b>	<b>No en necessita n (%)</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>
Sexe (nen)	117 (58,2)	96 (58,9)	0,895	1,029	0,676 – 1,565
Edat (menor un any)	97 (48,5)	75 (46,3)	0,676	1,092	0,721-1,654
Malaltia de base	77 (37,9)	42 (25,5)	<b>0,011</b>	<b>1,790</b>	<b>1,140 – 2,809</b>
Malaltia nosocomial	60 (29,6)	30 (18,2)	<b>0,011</b>	<b>1,888</b>	<b>1,148 – 3,105</b>
Sèpsia greu	192 (95,0)	32 (19,4)	<b>&lt;0,001</b>	<b>79,800</b>	<b>37,933 – 167,875</b>

Taula 7. Necessitat de suport inotròpic i característiques dels pacients. OR: odds ratio. IC: interval de confiança.



L'existència de malaltia de base, malaltia nosocomial i sèpsia greu van ser factors de risc per a requerir suport inotròpic. El darrer amb una odds ratio (OR) de 79,8.

Els pacients que requerien tractament inotròpic també presentaven una puntuació en l'escala PRISM més alta: mediana 11 (RIQ 5-16) els que en requerien i una mediana de 3 (RIQ 0-6) els que no. Aquesta diferència resultà estadísticament significativa ( $p < 0,001$ ; OR 1,209; IC 1,153-1,268).

La taula 8 mostra les diferents disfuncions orgàniques i la seva associació amb la necessitat d'inotròpics. La major part de disfuncions orgàniques, excepte la neurològica, s'associaren a la necessitat d'inotròpics.

	<b>Necessita inotròpics</b>	<b>No en necessita</b>			
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>
Xoc sèptic	188 (93,1)	13 (7,9)	<0,001	157,011	71,654 – 344,093
Fallada multiorgànica	143 (70,8)	16 (9,7)	<0,001	22,571	12,410 – 41,053
Disfunció cardiovascular	188 (93,1)	15 (9,1)	<0,001	134,286	62,845 – 286,938
Disfunció respiratòria	78 (38,6)	14 (8,5)	<0,001	6,785	3,663 – 12,568
Disfunció neurològica	50 (24,8)	28 (17,0)	0,074	1,609	0,960 – 2,699
Disfunció hematològica	119 (58,9)	38 (23,0)	<0,001	4,792	3,031 – 7,576
Dany renal	33 (16,3)	3 (1,8)	<0,001	10,544	3,171 – 35,057
Disfunció hepàtica	22 (18,8)	6 (5,3)	0,002	4,168	1,622 – 10,712

Taula 8. Disfuncions orgàniques i necessitat de suport inotròpic. OR: odds ratio. IC: interval de confiança.

La figura 12 mostra el nombre de pacients que precisaven inotròpics segons el nombre de disfuncions orgàniques que presentaven. En nombres absoluts el grup més gran fou el que presentà dues disfuncions orgàniques, però en termes relatius, a partir de tres o més disfuncions orgàniques més del 90% dels pacients requerien tractament inotròpic.

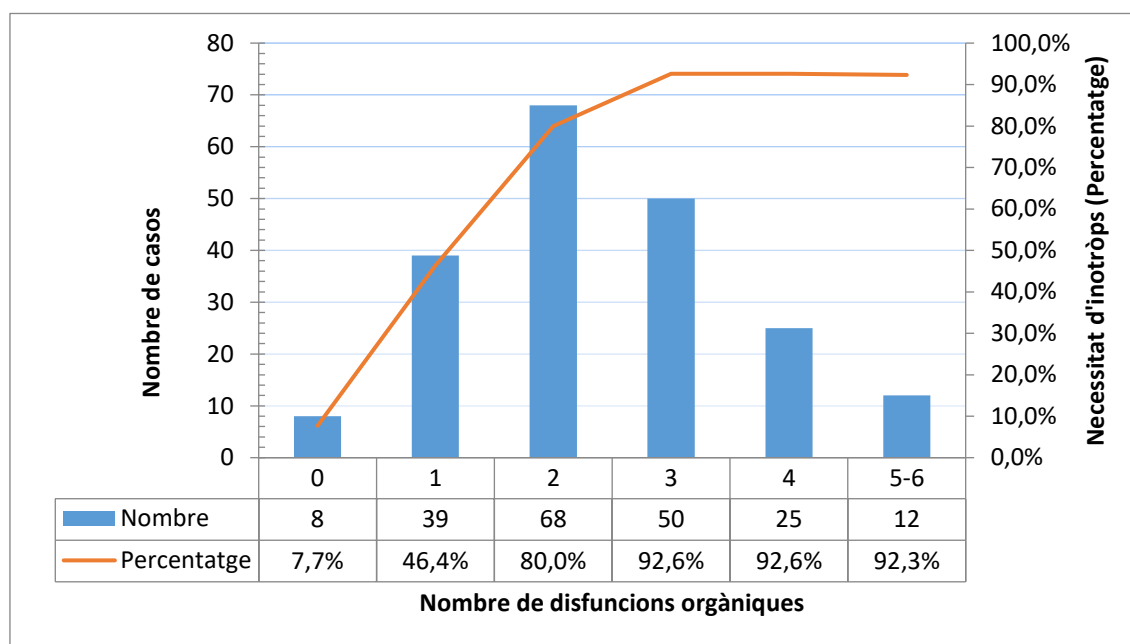


Figura 12. Necessitat de suport inotròpic segons disfuncions orgàniques.

El nombre de disfuncions orgàniques també s'associà amb la necessitat d'inotròpics ( $p < 0,001$ ), a més disfuncions orgàniques més necessitat de suport inotròpic, amb una OR de 4,52 (IC 3,35 – 6,11) per a cada disfunció addicional.

La taula 9 mostra les alteracions analítiques en el moment de l'ingrés a intensius i la seva relació amb la necessitat de tractament inotròpic.

	Necessita inotròpics n (%)	No en necessita n (%)	<i>p</i>	OR	IC
Presència d'anèmia	164 (80,8)	85 (51,5)	<0,001	3,958	2,489 – 6,293
Presència de trombopènia	105 (51,7)	19 (11,5)	<0,001	8,233	4,742 – 14,293
Presència de coagulopatia	132 (65,3)	64 (41,0)	<0,001	2,711	1,765 – 4,171
Presència leucopènia	81 (39,9)	27 (16,4)	<0,001	3,393	2,060 – 5,589
Presència de neutropènia	61 (30,0)	24 (14,8)	<0,001	2,524	1,491 – 4,273
Acidosi metabòlica	140 (68,3)	61 (37,4)	<0,001	3,776	2,442 – 5,839
Presència hiperglucèmia	35 (17,2)	1 (0,6)	<0,001	34,167	4,627 – 252,302
Presència hiperlactacidèmia	129 (67,5)	65 (44,2)	<0,001	2,625	1,683 – 4,094

Taula 9. Necessitat d'inotròpics i alteracions analítiques. OR: odds ratio. IC: interval de confiança.

Les principals alteracions analítiques que s'associaven amb la necessitat de tractament inotròpic eren la presència d'hiperglucèmia, la trombopènia, l'anèmia i l'acidosi metabòlica.

La taula 10 mostra el nombre de pacients segons la confirmació microbiològica en els diferents cultius realitzats i la seva associació amb la necessitat d'inotròpics. Tan sols quan es presentava un cultiu positiu en líquid cefaloraquidi hi ha una associació significativa, en aquest cas era un indicador que necessitaria inotròpics menys freqüentment (OR 0,22; IC 0,116 – 0,414).

	<b>Necessita inotròpics</b> <b>n (%)</b>	<b>No en necessita</b> <b>n (%)</b>	<b>p</b>
Confirmació microbiològica	146 (71,9)	111 (67,7)	0,378
Hemocultiu positiu	76 (51,2)	59 (52,1)	0,921
BAL positiu	32 (21,9)	16 (14,3)	0,118
LCR positiu	17 (11,6)	42 (37,5)	<b>&lt;0,001</b>
Urocultiu positiu	14 (9,6)	11 (9,8)	0,950

Taula 10. Relació entre la confirmació microbiològica i la necessitat d'inotròpics.

Sobre el tipus de microorganisme causal obtingut en els cultius, si que s'observà una tendència en la qual els bacils Gram negatius tenien un major incidència pel que fa a la necessitat d'inotròpics, no obstant aquesta tendència no resultà estadísticament significativa ( $p=0.078$ ). Els resultats es mostren en la taula 11.

	<b>Necessita inotròpics n (%)</b>	<b>No en necessita n (%)</b>
Bacils Gram negatius	53 (36,3)	32 (28,6)
Cocs Gram positius	23 (15,8)	26 (23,2)
Cocs Gram negatius	54 (37,0)	47 (42,0)

Taula 11. Necessitat d'inotròpics segons el microorganisme causal.

La taula 12 mostra la necessitat de tractament inotròpic segons els diferents tractaments realitzats. En aquest cas la necessitat de VM, tant la convencional com la ventilació no invasiva (VNI), la necessitat de tècniques de depuració extrarenal, o la d'hemoderivats o insulina en infusió contínua es relacionaven amb la necessitat de tractament inotròpic.

	<b>Necessita inotròpics n (%)</b>	<b>No en necessita n (%)</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>
Requereix VM	174 (85,7)	45 (27,3)	<0,001	16,000	9,498 – 26,952
Requereix VNI	77 (37,9)	37 (22,4)	0,001	2,114	1,331 – 35,981
Insulina en BIC	35 (17,2)	1 (0,6)	<0,001	34,167	4,627 – 252,302
Necessitat TDE	21 (10,3)	1 (0,6)	<0,001	18,923	2,517 – 142,243
Requereix hemoderivats	123 (73,7)	35 (24,8)	<0,001	8,466	5,062 – 14,160

Taula 12. Tractament inotròpic segons els tractaments realitzats. OR: odds ratio. IC: interval de confiança. VM: ventilació mecànica convencional. VNI: ventilació no invasiva. BIC: bomba d'infusió contínua. TDE: tècnica depuració extrarenal.

La quantitat de volum administrat i la necessitat de tractament inotròpic també va resultar significativa ( $p < 0,001$ ; OR 1,015; IC 1,009-1,022). En els pacients en que no es requeria un tractament inotròpic necessitaven de mediana de 20 ml per kilogram de pes de volum (RIQ 20-40 ml/kg), mentre que els pacients que necessitaven inotròpics requerien una mediana de 60 ml/kg (RIQ 35-80 ml/kg).

## 9.6.2. Necessitat de ventilació mecànica

La VM convencional va ser requerida per 219 pacients (59,5%) i cent catorze pacients (31,0%) van precisar VNI, 97 abans o després de la VM convencional i els 17 restants (14,9% respecte els pacients amb VNI i un 6% respecte el total) van requerir únicament VNI.

La VM va tenir una mediana de durada de 5 dies (RIQ 3-9 dies); en el cas de la no invasiva, la mediana va ser de 3 dies (RIQ 2-5 dies).

La taula 13 mostra les principals característiques dels pacients segons la necessitat de VM o no.

	<b>VM</b> <b>n (%)</b>	<b>No VM</b> <b>n (%)</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>
Sexe (nen)	131 (60,4)	82 (55,8)	0,384	0,828	0,542 – 1,266
Edat (menor 1 any)	118 (54,6)	54 (37,0)	0,001	2,051	1,335 – 3,153
Malaltia de base	82 (37,4)	37 (24,8)	0,013	1,812	1,142 – 2,874
Malaltia nosocomial	65 (29,7)	25 (16,8)	0,005	2,094	1,247 – 3,516
Sèpsia greu	190 (87,2)	34 (22,8)	<0,001	22,952	13,226 – 39,828
Xoc sèptic	171 (78,4)	30 (20,1)	<0,001	14,432	8,629 – 24,137

Taula 13. Característiques dels pacients i necessitat de ventilació mecànica OR: odds ratio. IC: interval de confiança.

L'edat menor a un any, la presència de malaltia de base, d'infecció nosocomial així com de xoc sèptic i sèpsia greu es relacionaven significativament amb la necessitat de VM.

La puntuació en l'escala PRISM també va ser diferent segons la necessitat o no de VM, en el primer cas la mediana del PRISM era d'11 (RIQ 5-16)

mentre quan no necessitaven VM era de 3 (RIQ 0-5); també amb una associació significativa ( $p < 0,001$ ; OR 1,235; IC 1,172-1,301).

La taula 14 mostra les diferents disfuncions orgàniques i la seva relació amb la necessitat o no de VM. Excepte la disfunció hepàtica, la resta han mostrat una associació significativa.

	<b>VM</b>	<b>No VM</b>		<b>OR</b>	<b>IC</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>p</b>		
Fallada multiorgànica	143 (65,6)	16 (10,7)	<0,001	15,849	8,793 – 28,566
Disfunció cardiovascular	171 (78,4)	32 (21,5)	<0,001	13,303	8,012 - 22,087
Disfunció respiratòria	86 (39,4)	6 (4,0)	<0,001	15,528	6,566 – 36,722
Disfunció neurològica	60 (27,5)	18 (12,1)	<0,001	2,764	1,555 – 4,913
Disfunció hematològica	119 (54,6)	38 (25,5)	<0,001	3,511	2,228 – 5,533
Dany renal	32 (14,7)	4 (2,7)	<0,001	6,237	2,157 – 18,035
Disfunció hepàtica	20 (5,4)	8 (7,9)	0,085	2,114	0,890 – 5,021

Taula 14. Disfuncions orgàniques i necessitat de ventilació mecànica. OR: odds ratio. IC: interval de confiança.

La figura 13 mostra el nombre de disfuncions orgàniques i la necessitat de VM segons cadascuna d'elles; en nombre absolut i en percentatge. Es pot observar que a major nombre de disfuncions, més necessitat de VM presentaven; amb una associació estadísticament significativa ( $p < 0,001$ ), a més disfuncions orgàniques més necessitat de VM, amb una OR de 3,03 (IC 2,37 – 3,88) per a cada disfunció addicional.

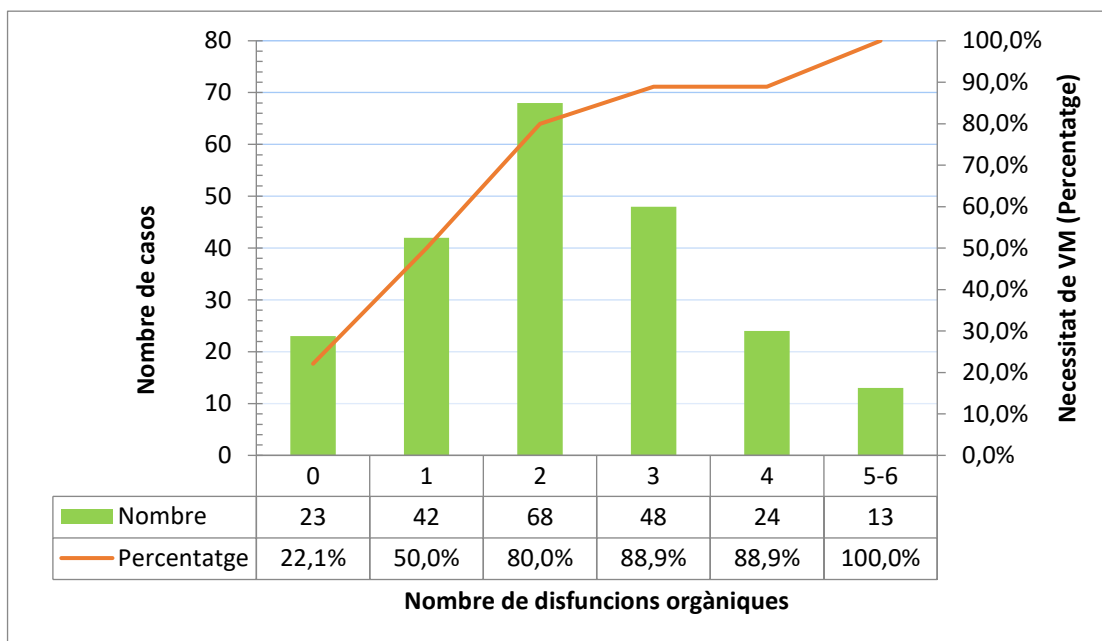


Figura 13. Nombre de disfuncions orgàniques i necessitat de ventilació mecànica.

La taula 15 mostra les principals alteracions analítiques i la seva relació amb la necessitat de suport respiratori.

	VM n (%)	No VM n (%)	<i>p</i>	OR	IC
Presència d'anèmia	172 (78,5)	77 (51,7)	<0,001	3,422	2,170 – 5,395
Trombopènia	103 (47,0)	21 (14,1)	<0,001	5,412	3,178 – 9,216
Presència de coagulopatia	132 (62,6)	64 (43,5)	<0,001	2,167	1,411 – 3,328
Presència leucopènia	81 (37,0)	27 (18,1)	<0,001	2,652	1,610 – 4,368
Presència de neutropènia	62 (28,3)	23 (15,4)	0,004	2,162	1,270 – 3,686
Acidosi metabòlica	148 (68,2)	53 (35,8)	<0,001	3,845	2,473 – 5,976
Hiperlactacidèmia	126 (61,5)	68 (51,1)	0,060	1,525	0,981 – 2,370
Presència hiperglucèmia	36 (16,0)	1 (0,7)	<0,001	28,152	3,81 - 207,92

Taula 15. Alteracions analítiques més freqüents i necessitat de ventilació mecànica. OR: odds ratio. IC: interval de confiança.

Entre les variables analítiques que van mostrar més associació amb la necessitat de VM destaquen la hiperglucèmia (OR 28,15), la trombopènia (OR 5,41), l'acidosi metabòlica (OR 3,85) i l'anèmia (OR 3,42). La hiperlactacidèmia, tot i que mostrava una tendència en aquest sentit no era estadísticament significativa.

La taula 16 mostra la confirmació microbiològica en general i segons el tipus de cultiu i la seva relació amb la necessitat de suport ventilatori.

	<b>VM</b> <b>n (%)</b>	<b>No VM</b> <b>n (%)</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>
Confirmació microbiològica	163 (74,4)	94 (63,5)	0,025	1,672	1,064 – 2,627
Hemocultiu positiu	82 (50,3)	53 (55,8)	0,395	0,802	0,483 – 1,333
BAL positiu	47 (28,8)	1 (1,1)	<0,001	38,086	5,16 – 281,22
LCR positiu	23 (14,1)	36 (37,9)	<0,001	0,269	0,147 – 0,493
Urocultiu positiu	15 (9,2)	10 (10,5)	0,729	0,861	0,371 – 2,002
Cobertura antibiòtica incorrecta	28 (17,1)	9 (9,7)	0,105	0,520	0,234 – 1,157

Taula 16. Confirmació microbiològica i ventilació mecànica. OR: odds ratio. IC: interval de confiança.

El fet que es confirmés el microorganisme s'associà a la necessitat de VM; mentre que el fet que s'hi confirmés en líquid cefaloraquidi en va ser un factor protector.

El tipus de microorganisme també es relacionà significativament amb la necessitat de VM de manera estadísticament significativa ( $p=0,030$ ), en aquest cas eren més freqüents els bacils Gram negatius, com mostra la taula 17. En aquest cas la presència de bacils Gram negatius presentava una odds ratio de 4 (IC 2,241 – 7,184) en relació a la necessitat de suport ventilatori.



	<b>VM</b> <b>n (%)</b>	<b>No VM</b> <b>n (%)</b>
Bacils Gram negatius	63 (38,7) <sup>a</sup>	22 (23,2)
Cocs Gram positius	60 (36,8)	41 (43,2)
Cocs Gram negatius	23 (14,1) <sup>b</sup>	26 (27,4)

Taula 17. Necessitat de ventilació mecànica segons el gèrmen causal.

Diferència estadísticament significativa entre a i b, p **0,030**.

La taula 18 mostra la necessitat de suport respiratori segons els diferents tractaments realitzats. En aquest cas el tractament amb inotròpics, la sospita d'insuficiència suprarenal, la necessitat d'ECMO i de tècniques de depuració extrarenal, o la d'hemoderivats o insulina en infusió contínua es relacionaven amb la necessitat de VM.

	<b>VM</b> <b>n (%)</b>	<b>No VM</b> <b>n (%)</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>
Requereix inotròpics	174 (79,5)	29 (19,5)	<0,001	16,000	9,498 – 26,952
Sospita ISR	65 (29,7)	2 (1,3)	<0,001	31,023	7,460 – 129,001
Insulina en BIC	35 (16,0)	1 (0,7)	<0,001	28,152	3,812 – 207,916
Necessitat TDE	22 (10,0)	0 (0,0)	<0,001	-	-
Necessitats ECMO	5 (2,3)	0 (0,0)	0,063	-	-
Requereix hemoderivats	126 (68,1)	32 (26,0)	<0,001	6,073	3,655 – 10,091

Taula 18. Tractaments realitzats i necessitat de ventilació mecànica. ISR: insuficiència suprarenal. BIC: bomba d'infusió contínua. TDE: teràpia depuració extrarenal. ECMO: membrana d'oxigenació extracorpòria. OR: odds ratio. IC: interval de confiança.

La quantitat de volum administrat i la necessitat de suport respiratori també es va associar amb l'ús de VM (p=0,003; OR 1,007; IC 1,001-1,012). En els pacients que no es requeria VM necessitaven de mediana de 40 ml per kilogram de pes de volum (RIQ 20-60 ml/kg), mentre que els pacients que necessitaven suport respiratori requerien una mediana de 50 ml/kg ((RIQ 22-80 ml/kg).

### 9.6.3. Necessitat d'ingrés a Intensius

Dels 368 pacients inclosos en l'estudi, a cent quatre (28,3%) no es va precisar suport inotròpic ni necessitat de VM, i després d'un dia d'observació (mediana 1 dia, RIQ 1-2 dies), van ser traslladats a planta.

La taula 19 mostra les principals característiques dels pacients i algunes disfuncions orgàniques agrupats segons la necessitat real d'intensius o la d'una unitat d'observació.

	<b>UCIP</b>	<b>Observació</b>			
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>
Sexe (nen)	157 (60,2)	56 (54,4)	0,313	0,789	0,498 – 1,250
Edat (menor 1 any)	126 (48,5)	46 (45,1)	0,564	1,145	0,723 - 1,813
Malaltia de base	98 (37,1)	21 (20,2)	<b>0,002</b>	<b>2,333</b>	<b>1,360 – 4,004</b>
Malaltia nosocomial	74 (28,0)	16 (15,4)	<b>0,011</b>	<b>2,142</b>	<b>1,180 – 3,890</b>
Sèpsia greu	218 (82,9)	6 (2,7)	<b>&lt;0,001</b>	<b>79,126</b>	<b>32,671 - 191,635</b>
Disfunció hematològica	138 (52,5)	19 (18,3)	<b>&lt;0,001</b>	<b>4,939</b>	<b>2,841 – 8,587</b>

Taula 19. Necessitat d'intensius i característiques dels pacients. OR: odds ratio. IC: interval de confiança.

La puntuació en l'escala PRISM també va ser diferent en els pacients que varen ingressar a intensius per a rebre un tractament o dels que van estar en observació. En el primer cas la mediana del PRISM era de 10 (RIQ 4-15) mentre que en el segon era de 2 (RIQ 0-4); també amb una associació estadísticament significativa ( $p < 0,001$ ; OR 1,273; IC 1,190-1,362).

La presència de disfuncions orgàniques, així com el nombre de disfuncions, eren factors de risc estadísticament significatius; no obstant,

a excepció de casos excepcionals, són per se indicació de trasllat i tractament a intensius, motiu pel qual només s'ha inclòs la disfunció hematològica en aquesta darrera taula.

La presència de malaltia de base i la d'infecció nosocomial, a més de la disfunció hematològica es relacionaven de forma estadísticament significativa amb la necessitat de tractament a intensius.

La taula 20 mostra les principals alteracions analítiques i la seva associació amb la necessitat de tractament a intensius.

	<b>UCIP n (%)</b>	<b>Observació n (%)</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>
Presència d'anèmia	202 (76,5)	47 (45,2)	<0,001	3,951	2,446 – 6,384
Presència de trombopènia	115 (43,6)	9 (8,7)	<0,001	8,147	3,944 – 16,831
Presència de coagulopatia	155 (61,0)	41 (39,4)	<0,001	2,406	1,508 – 3,838
Presència de leucopènia	91 (34,5)	17 (16,3)	0,001	2,692	1,510 – 4,800
Presència de neutropènia	72 (27,3)	13 (12,5)	0,002	2,625	1,383 – 4,984
Presència d'acidosi metabòlica	166 (63,4)	35 (34,0)	<0,001	3,360	2,081 – 5,424
Presència d'hiperglucèmia	36 (13,6)	0 (0,0)	<0,001	33,39	2,03 – 549,20
Presència d'hiperlactacidèmia	147 (59,8)	47 (51,1)	0,151	1,422	0,878 – 2,301

Taula 20. Alteracions analítiques i necessitat d'intensius. OR: odds ratio. IC: interval de confiança.

La presència d'alteracions a l'hemograma i a la coagulació, com l'acidosi metabòlica i la hiperglucèmia es relacionaven significativament amb la necessitat de tractament a intensius, al contrari que la hiperlactacidèmia. Les

variables que més fortament s'hi van associar van ser la hiperglucèmia, la trombopènia, l'anèmia i l'acidosi metabòlica.

La taula 21 mostra la relació entre la necessitat d'intensius i la confirmació microbiològica, en general o segons el tipus de cultiu. La presència d'un cultiu positiu en LCR es va associar significativament, com a mesura protectora, en la necessitat d'observació clínica durant un dia (OR 0,186; IC 0,100-0,347).

	<b>UCIP</b>	<b>Observació</b>	
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>p</b>
Confirmació microbiològica	186 (70,7)	71 (68,3)	0,644
Hemocultiu positiu	93 (49,7)	42 (59,2)	0,176
LCR positiu	26 (13,9)	33 (46,5)	<b>&lt;0,001</b>
Urocultiu positiu	16 (8,6)	9 (12,7)	0,318
Cobertura antibiòtica incorrecta	30 (16,1)	7 (9,9)	0,237

Taula 21. Relació entre la necessitat de tractament intensiu i la confirmació microbiològica.

En la taula 22 s'observa l'associació entre els tipus de microorganisme i el fet d'ingressar a intensius per a rebre un tractament o només per estar-hi en observació. Els bacils Gram negatius es relacionaven amb una major incidència d'ingrés a intensius de manera significativa ( $p=0,012$ ; OR 2,55; IC 1,33-4,89).

	<b>UCIP</b>	<b>Observació</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Bacils Gram negatius	70 (37,4) <sup>a</sup>	15 (21,1)
Cocs Gram positius	69 (36,9) <sup>b</sup>	32 (45,1)
Cocs Gram negatius	28 (15,0) <sup>b</sup>	21 (29,6)

Taula 22. Necessitat d'intensius i tipus de microorganisme. Diferència estadísticament significativa entre a i b,  $p=0,012$ .

El tractament rebut per aquests pacients és eminentment un tractament que es dóna a intensius, tal com el suport inotròpic i la VM; però entre els tractaments administrats n'hi ha algun que es podria administrar a hospital de dia o a urgències, com per exemple els hemoderivats i les càrregues de volum.

El primer d'ells presentà una associació estadísticament significativa amb una OR de 7'8: divuit pacients (18,6%) que es trobaven en observació van requerir hemoderivats en contrast als 142 (64%) que en van rebre i necessitaven tractaments intensius ( $p < 0,001$ ; OR 7,77, IC 4,23-14,27).

Les càrregues de volum mostraven una tendència, tot i que no fou estadísticament significativa ( $p = 0,055$ ). Els pacients que restaven en observació presenten una mediana de volum administrat les primeres 12 hores de 30ml/kg (RIQ 20-55ml/kg), i els pacients que requerien tractament intensiu una mediana de 50ml/kg (RIQ 25-80ml/kg).

#### 9.6.4. Factors relacionats amb la durada de l'estada a intensius

L'estada mitjana a cures intensives va ser de 8'11 dies (desviació típica 9,26 dies), però en no presentar una distribució normal, la seva mediana i rang interquartil foren de 5 dies (RIQ 2-10 dies).

L'estada a UCIP major de 8 dies es va donar en 159 casos (44,7%). Els factors associats a un augment de l'estada a cures intensives (enteses per aquelles superiors a 8 dies) s'han simplificat en diverses taules.

Les principals característiques dels pacients i la seva relació amb una estada augmentada a intensius es mostra a la taula 23. Destacaven la presència de sèpsia greu (OR 4,36), xoc sèptic (OR 4,11), d'infecció nosocomial (OR 3,41), de malaltia de base (OR 2,15) i l'edat menor a un any (OR 1,71) com a factors relacionats amb una estada augmentada.

	<b>Estada normal n (%)</b>	<b>Estada augmentada n (%)</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>
Sexe (nen)	102 (57,6)	84 (59,6)	0,726	0,923	0,589-1,447
Edat (menor un any)	86 (54,8)	80 (41,5)	<b>0,014</b>	<b>1,711</b>	<b>1,118-2,617</b>
Malaltia de base	39 (22,0)	54 (37,8)	<b>0,002</b>	<b>2,147</b>	<b>1,315-3,506</b>
Malaltia nosocomial	21 (31,8)	45 (68,2)	<b>&lt;0,001</b>	<b>3,411</b>	<b>1,917-6,070</b>
Sèpsia greu	75 (42,4)	109 (76,2)	<b>&lt;0,001</b>	<b>4,360</b>	<b>2,679-7,095</b>
Xoc sèptic	64 (36,2)	100 (69,9)	<b>&lt;0,001</b>	<b>4,106</b>	<b>2,564-6,576</b>

Taula 23. Característiques dels pacients i relació amb una estada a UCIP augmentada. OR: odds ratio. IC: interval de confiança.

Els pacients amb una estada augmentada presentaven una puntuació PRISM més elevada (mediana 10; RIQ 5-15), dels que presentaven una estada més curta (mediana 3; RIQ 0-7), amb una relació significativa ( $p < 0,001$ ; OR 1,141; IC 1,095-1,189).

La taula 24 mostra la relació entre les diferents disfuncions orgàniques i el fet que els pacients requerissin una estada augmentada o no. Es van mostrar significatius la disfunció respiratòria (OR 5,93) i la disfunció cardiovascular (OR 4,01); en canvi la resta de disfuncions no.

	<b>Estada normal n (%)</b>	<b>Estada augmentada n (%)</b>	<b><i>p</i></b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>
Fallada multiorgànica	42 (23,7)	80 (55,9)	<0,001	4,082	2,530-6,586
Disfunció cardiovascular	65 (36,7)	100 (69,9)	<0,001	4,007	2,504-6,413
Disfunció respiratòria	16 (9,0)	53 (37,1)	<0,001	5,926	3,201-10,968
Disfunció neurològica	34 (19,2)	29 (20,3)	0,811	1,070	0,615-1,860
Disfunció hematològica	57 (32,2)	61 (42,7)	0,054	1,566	0,991-2,474
Dany renal	9 (5,1)	8 (5,6)	0,840	1,106	0,416-2,944
Disfunció hepàtica	9 (8,0)	9 (9,2)	0,767	1,157	0,440-3,042

Taula 24. Disfuncions orgàniques i estada augmentada a intensius. OR: odds ratio. IC: interval de confiança.

El nombre de disfuncions orgàniques també va mostrar una relació estadísticament significativa ( $p < 0,001$ ), a més disfuncions més probabilitat de presentar una estada augmentada amb una OR de 1,41 (IC 1,21-1,65) per a cada disfunció addicional.

La taula 25 mostra les principals alteracions analítiques i la seva relació amb una estada a intensius major de 8 dies. Es van trobar significatives la presència d'hiperglucèmia (OR 19,44), de trombopènia (OR 3,21), d'anèmia (OR 2,16) i de leucopènia (OR 1'86). No es van trobar significatives la presència de neutropènia ni d'hiperlactacidèmia, tot i presentar certa tendència en aquest sentit.

	<b>Estada normal n (%)</b>	<b>Estada augmentada n (%)</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>
Presència d'anèmia	101 (57,1)	106 (74,1)	0,002	2,156	1,336-3,477
Presència de trombopènia	31 (17,5)	58 (40,6)	<0,001	3,214	1,927-5,360
Presència de coagulopatia	90 (51,7)	68 (50,0)	0,763	0,933	0,596-1,462
Presència leucopènia	35 (19,8)	45 (31,5)	0,019	1,863	1,117-3,106
Presència de neutropènia	28 (15,8)	34 (23,8)	0,073	1,660	0,950-2,900
Presència acidosi metabòlica	86 (48,9)	79 (56,0)	0,215	1,333	0,855-2,081
Presència d'hiperglucèmia	2 (1,1)	26 (18,2)	<0,001	19,44	4,53-83,49
Presència hiperlactacidèmia	76 (47,5)	77 (57,9)	0,076	1,520	0,956-2,416

Taula 25. Alteracions analítiques i estada augmentada a intensius. OR: odds ratio. IC: interval de confiança.

El fet que es confirmés microbiològicament l'etiologia de la sèpsia s'ha relacionat estadísticament amb una estada augmentada a intensius. Es va confirmar l'etiologia en un 74,8% (n 107) dels pacients amb una estada augmentada en comparació amb un 63,6% (n 112) de pacients amb una estada més curta ( $p=0,039$ ; OR 1,70; IC 1,04-2,76).

La taula 26 mostra diferents tractaments que es poden realitzar a intensius i la seva relació amb una estada a intensius major de 8 dies.



	<b>Estada normal n (%)</b>	<b>Estada augmentada n (%)</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>
Requereix VM	57 (32,2)	123 (86,0)	<0,001	12,947	7,336-22,850
Requereix VNI	19 (10,7)	82 (57,3)	<0,001	11,179	6,259-19,964
Insulina en BIC	2 (1,1)	26 (18,2)	<0,001	19,444	4,529-83,488
Requereix inotròpics	63 (35,6)	102 (71,3)	<0,001	4,502	2,798-7,242
Inotròpics a dosis altes	19 (10,7)	55 (38,5)	<0,001	5,197	2,901-9,311
Sospita ISR	11 (6,2)	43 (30,1)	<0,001	6,489	3,199-13,162
Necessitat TDE	2 (1,1)	8 (5,6)	0,047	5,185	1,083-24,816
Requereix hemoderivats	57 (38,8)	73 (58,4)	0,002	2,217	1,363-3,605

Taula 26. Tractaments i estada augmentada a intensius. OR: odds ratio. IC: interval de confiança. VM: ventilació mecànica. VNI: ventilació no invasiva. BIC: bomba d'infusió contínua. ISR: insuficiència suprarenal. TDE: teràpia depuració extrarenal.

Els tractaments que s'hi associaven d'una manera més forta eren la insulina en infusió contínua (OR 19,44) i la VM, tant la convencional (OR 12,95) com la no invasiva (OR 11,18).

### 9.6.5. Factors relacionats amb la durada de l'estada hospitalària.

L'estada mitjana a l'hospital va ser de 21 dies (desviació típica 22,9 dies), però en no presentar una distribució normal, la seva mediana i rang interquartil foren de 14 dies (RIQ 9-23 dies).

L'estada hospitalària major de 14 dies es va donar en 158 casos (53,6%). Els factors associats a un augment de l'estada hospitalària (enteses per aquelles superiors a 14 dies) s'han simplificat en diverses taules.

Les principals característiques dels pacients i la seva relació amb una estada augmentada a intensius es mostra a la taula 27. Destaquen la presència d'infecció nosocomial (OR 3,10), de sèpsia greu (OR 3,04), de xoc sèptic (OR 2,57), l'edat menor a un any (OR 1,79) i la presència de malaltia de base (OR 1,78) com a factors relacionats amb una estada hospitalària augmentada.

	<b>Estada normal</b> n (%)	<b>Estada augmentada</b> n (%)	<i>p</i>	<b>OR</b>	<b>IC</b>
Sexe (nen)	40 (57,4)	86 (56,6)	0,895	1,033	0,638-1,672
Edat (menor un any)	86 (54,8)	54 (40,3)	<b>0,018</b>	<b>1,794</b>	<b>1,125-2,862</b>
Malaltia de base	27 (22,0)	51 (33,3)	<b>0,037</b>	<b>1,778</b>	<b>1,032-3,061</b>
Malaltia nosocomial	13 (10,6)	41 (26,8)	<b>0,001</b>	<b>3,098</b>	<b>1,574-6,096</b>
Sèpsia greu	48 (39,0)	101 (66,0)	<b>&lt;0,001</b>	<b>3,035</b>	<b>1,853-4,969</b>
Xoc sèptic	44 (35,8)	90 (58,8)	<b>&lt;0,001</b>	<b>2,565</b>	<b>1,572-4,185</b>

Taula 27. Característiques dels pacients i estada hospitalària. OR: odds ratio. IC: interval de confiança.

Els pacients amb una estada augmentada presentaven una puntuació PRISM més elevada (mediana 7; RIQ 3-114), dels que presentaven una estada més curta (mediana 3; RIQ 0-6), amb una relació significativa ( $p < 0,001$ ; OR 1,14; IC 1,08-1,19).

La taula 28 mostra la relació entre les diferents disfuncions orgàniques i el fet que els pacients requerissin una estada hospitalària augmentada o no. S'han mostrat significatius la disfunció multiorgànica (OR 3,20), la disfunció respiratòria (OR 2,88) i la disfunció cardiovascular (OR 2,48). La resta de disfuncions orgàniques no han mostrat associació amb una estada hospitalària augmentada.

	<b>Estada normal n (%)</b>	<b>Estada augmentada n (%)</b>	<b><i>p</i></b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>
Fallada multiorgànica	29 (23,6)	76 (49,7)	<0,001	3,199	1,896-5,399
Alteració cardiovascular	45 (36,6)	90 (58,8)	<0,001	2,476	1,520-4,034
Disfunció respiratòria	16 (13,0)	46 (30,1)	0,001	2,875	1,533-5,392
Disfunció neurològica	17 (13,8)	32 (10,9)	0,125	1,649	0,867-3,138
Disfunció hematològica	37 (30,1)	57 (37,3)	0,211	1,380	0,832-2,289
Dany renal	5 (4,1)	8 (5,2)	0,650	1,302	0,415-4,085
Disfunció hepàtica	4 (4,3)	13 (11,4)	0,077	2,864	0,901-9,102

Taula 28. Disfuncions orgàniques i estada hospitalària augmentada. OR: odds ratio. IC: interval de confiança.

El nombre de disfuncions orgàniques també va mostrar una relació estadísticament significativa ( $p = 0,002$ ), a més disfuncions més probabilitat

de presentar una estada hospitalària augmentada amb una OR de 1,21 (IC 1,03-1,42) per a cada disfunció addicional.

La taula 29 mostra les principals alteracions analítiques i la seva relació amb una estada hospitalària major de dues setmanes. Foren significatives la presència d'hiperglucèmia (OR 9,10), de trombopènia (OR 4,28), de leucopènia (OR 2,75), d'anèmia (OR 2,29) i de neutropènia (OR 1'92). No s'han mostrat significatives la presència d'acidosi metabòlica ni d'hiperlactacidèmia.

	<b>Estada normal n (%)</b>	<b>Estada augmentada n (%)</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>
Presència d'anèmia	62 (50,4)	107 (69,9)	0,001	2,289	1,396-3,752
Presència de trombopènia	15 (12,2)	57 (37,3)	<0,001	4,275	2,273-8,041
Presència de coagulopatia	59 (49,6)	74 (50,3)	0,902	1,031	0,636-1,672
Presència leucopènia	18 (14,6)	49 (32,0)	0,001	2,748	1,502-5,030
Presència de neutropènia	17 (13,8)	36 (23,5)	0,046	1,919	1,018-3,616
Presència acidosi metabòlica	62 (50,4)	79 (52,3)	0,753	1,080	0,670-1,738
Presència d'hiperglucèmia	2 (1,6)	20 (13,1)	<0,001	9,098	2,08-39,74
Presència hiperlactacidèmia	54 (46,2)	69 (49,3)	0,617	1,134	0,693-1,854

Taula 29. Estada hospitalària i alteracions analítiques. OR: odds ratio. IC: interval de confiança.

El fet que es confirmés microbiològicament l'etiologia de la sèpsia es va relacionar estadísticament significativa amb una estada augmentada a intensius. Es va confirmar l'etiologia en un 80,4% (n 123) dels pacients amb una estada augmentada en comparació amb un 55,7% (n 68) de pacients amb una estada més curta ( p<0,001; OR 3,26; IC 1,90-5,56). El fet que els

diferents cultius fossin positius o no, no té cap associació amb la durada de l'estada hospitalària.

La taula 30 mostra diferents tractaments que es poden realitzar a intensius i la seva relació amb una estada hospitalària major de 14 dies. Excepte la necessitat de teràpia de depuració extrarenal, la resta de tractaments s'associen amb una major estada. Els tractaments que s'hi associen d'una manera més forta són la insulina en infusió contínua (OR 9,10), la sospita d'insuficiència suprarenal per xoc refractari (OR 5,67) i la VM convencional (OR 4,49).

	<b>Estada normal n (%)</b>	<b>Estada augmentada n (%)</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>
Requereix VM	42 (34,1)	107 (69,9)	<0,001	4,486	2,699-7,457
Requereix VNI	27 (22,0)	66 (43,1)	<0,001	2,697	1,582-4,599
Insulina en BIC	2 (1,6)	20 (13,1)	<0,001	9,098	2,083-39,737
Requereix inotrópics	41 (33,3)	92 (60,1)	<0,001	3,016	1,838-4,950
Inotrópics a dosis altes	14 (11,4)	47 (30,7)	<0,001	3,452	1,795-6,639
Sospita ISR	7 (5,7)	39 (25,5)	<0,001	5,669	2,435-13,198
Necessitat TDE	2 (1,6)	7 (4,6)	0,170	2,901	0,592-14,222
Requereix hemoderivats	34 (30,9)	77 (54,36)	<0,001	2,689	1,594-4,537

Taula 30. Tractaments i estada hospitalària augmentada. OR: odds ratio. IC: interval de confiança. VM: ventilació mecànica. VNI: ventilació no invasiva. BIC: bomba d'infusió contínua. ISR: insuficiència suprarenal. TDE: teràpia depuració extrarenal.

## 9.7. Factors de risc de mortalitat

### 9.7.1. Model univariant dels factors de risc de mortalitat

La mortalitat va ser del 9,5% (n 35). Els factors de risc de mortalitat segons el model univariant es poden resumir en diverses taules. Posteriorment, amb els factors relacionats estadísticament amb la mortalitat s'han elaborat varis models multivariants.

La taula 31 mostra les principals característiques dels pacients i la seva relació amb la mortalitat. El sexe del pacient no es relacionà estadísticament amb una major mortalitat, com tampoc s'hi relacionà l'edat. La presència d'una malaltia de base o el fet que la sèpsia fos nosocomial sí que n'augmentaven la mortalitat amb una OR de 3,14 i 4,99 respectivament.

	Supervivents n (%)	Exitus n (%)	<i>p</i>	OR	IC
Sexe (nen)	191 (58,1)	21 (60,0)	0,840	0,929	0,457 - 1,892
Edat menor a un any	17 (51,5)	154 (47,0)	0,715	1,200	0,587 - 2,457
Malaltia de base	99 (29,8)	20 (57,1)	<b>0,002</b>	<b>3,138</b>	<b>1,543 - 6,380</b>
Malaltia nosocomial	70 (21,1)	20 (57,1)	<b>&lt;0,001</b>	<b>4,990</b>	<b>2,430 - 10,248</b>
Sèpsia greu	191 (57,5)	33 (94,3)	<b>&lt;0,001</b>	<b>12,181</b>	<b>2,875 - 51,605</b>
Xoc sèptic	170 (51,2)	31 (88,6)	<b>&lt;0,001</b>	<b>7,385</b>	<b>2,552 - 21,387</b>
Fallada multiorgànica	126 (38,0)	33 (94,3)	<b>&lt;0,001</b>	<b>26,976</b>	<b>6,363 - 114,36</b>

Taula 31. Característiques dels pacients i mortalitat OR: odds ratio. IC: interval de confiança.

Tal com es mostra a la taula 31, la disfunció multiorgànica (OR 26,98), la sèpsia greu (OR 12,18) i la presència de xoc sèptic (OR 7,39) s'associen amb un augment de la mortalitat estadísticament significatiu.

La mediana de la puntuació del PRISM en pacients que van resultar exitus fou de 17 (RIQ 11-28), mentre que la mediana de la puntuació dels supervivents fou 5 (2-12), amb una relació estadística amb la mortalitat ( $p < 0,001$ ; OR 1,123; IC 1,08-1,17).

La taula 32 mostra les diferents disfuncions orgàniques i la seva relació amb la mortalitat. Tots els tipus de fallada orgànica es relacionen significativament amb una major mortalitat.

	Supervivents n (%)	Exitus n (%)	<i>p</i>	OR	IC
Disfunció hematològica	125 (37,7)	32 (91,4)	<0,001	17,664	5,299 – 58,887
Dany renal	19 (5,7)	17 (48,6)	<0,001	15,558	6,931 – 34,925
Disfunció hepàtica	18 (8,5)	10 (55,6)	<0,001	13,542	4,750 – 38,604
Alteració cardiovascular	171 (51,6)	32 (91,4)	<0,001	10,043	3,016 – 33,439
Disfunció respiratòria	72 (21,7)	20 (57,1)	<0,001	4,815	2,347 – 9,877
Disfunció neurològica	64 (19,3)	14 (40,0)	0,004	2,792	1,346 – 5,788

Taula 32. Disfuncions orgàniques i mortalitat. OR: odds ratio. IC: interval de confiança.

El nombre de disfuncions orgàniques també es relacionà estadísticament amb un augment de la mortalitat de manera significativa ( $p < 0,001$ ). La figura que mostra el nombre de pacients pels diferents nombres de disfuncions orgàniques és la figura 11, que es troba en l'apartat 9.4, referent a les disfuncions orgàniques. A mesura que s'augmenta el nombre de disfuncions orgàniques s'augmenta la mortalitat amb una OR de 2,87 (IC 2,11-3,91) per a cada nova disfunció orgànica que s'afegeix.

La confirmació microbiològica tingué una relació significativa amb la mortalitat ( $p = 0,034$ ; OR 2,75), tal com es mostra a la taula 33. La mortalitat

també s'associà a la presència d'un cultiu positiu en sang ( $p=0,039$ ; OR 2,33), no obstant no resultà estadísticament significativa si aquesta presència es donava a líquid cefaloraquidi, a orina o en un rentat broncoalveolar.

El fet que la cobertura antibiòtica empírica fos incorrecta era també un factor de risc de mortalitat ( $p<0,001$ ) amb una OR de 4,20 (IC 2,19-8,05).

	<b>Supervivents</b> <b>n (%)</b>	<b>Exitus</b> <b>n (%)</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>
Confirmació microbiològica	227 (68,6)	30 (85,7)	0,034	2,749	1,037 – 7,286
Hemocultiu positiu	114 (50,0)	21 (70,0)	0,039	2,333	1,025 - 5,312
BAL positiu	40 (17,5)	8 (26,7)	0,227	1,709	0,710 – 4,113
LCR positiu	56 (24,6)	3 (10,0)	0,341	0,341	0,106 – 1,168
Urocultiu positiu	24 (10,5)	1 (3,3)	0,293	0,293	0,038 – 2,249
Cobertura antibiòtica incorrecta	25 (11,0)	12 (41,4)	<0,001	4,197	2,187 – 8,054

Taula 33. Confirmació microbiològica i mortalitat. OR: odds ratio. IC: interval de confiança. BAL: rentat broncoalveolar. LCR: líquid cefaloraquidi.

El tipus de microorganisme també tenia una associació significativa amb la mortalitat. En la figura 14 es mostren els diferents tipus de microorganismes aïllats, el nombre de pacients que els presenten, el nombre absolut de pacients que moren i la seva mortalitat relativa. Aquesta relació va ser estadísticament significativa ( $p<0,001$ ).



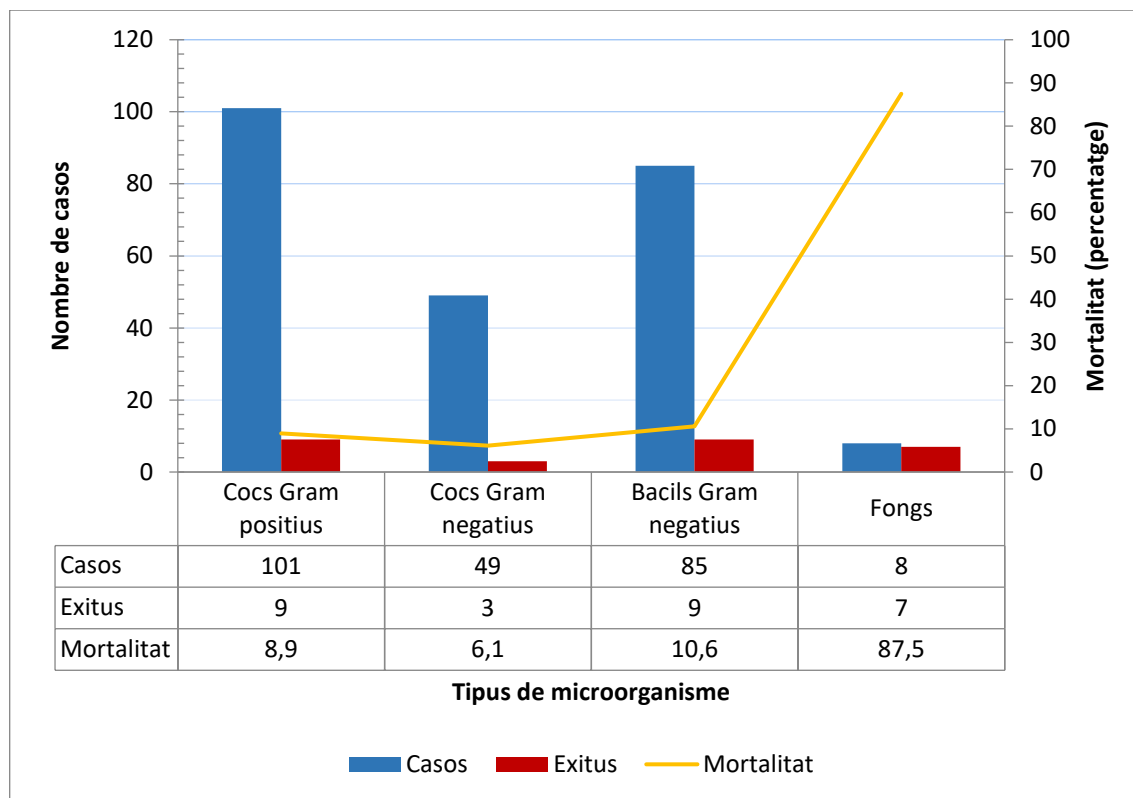


Figura 14. Mortalitat segons microorganisme causal.

En la figura 14 es pot observar que la mortalitat ocasionada pels fongs va ser molt elevada, de més del 80%; essent estadísticament significativa ( $p$  específica  $<0,001$ ) amb una OR de 76,36 (IC 8,98-649,26). Els bacils Gram negatius també mostren una associació, tot i que amb menys força ( $p=0,025$ ; OR 2,79; IC 1,13-6,87). La mortalitat provocada pel meningococ és inferior a la mitjana, no obstant aquesta no mostra significació estadística.

Els diferents tractaments realitzats i la seva relació amb la taxa de mortalitat s'observen en la taula 34. Es relacionen fortament amb un augment de la mortalitat la necessitat de suport vital extra corpori (OR 15,47), la necessitat de VM (OR 13,11), les tècniques de depuració extra renal (OR 10,67), el

tractament amb inotròpics a dosis altes (OR 7,23) i el requeriment d'hemoderivats (OR 5,49).

	Supervivents n (%)	Exitus n (%)	<i>p</i>	OR	IC
Requereix VM	185 (55,7)	33 (94,3)	<0,001	13,111	3,095 – 55,537
Requereix VNI	102 (30,7)	12 (34,3)	0,702	1,176	0,564 – 2,456
Requereix inotròpics	173 (52,1)	29 (82,9)	0,001	4,442	1,797 – 10,981
Inotròpics a dosis altes	77 (23,2)	24 (68,6)	<0,001	7,226	3,387 – 15,416
Sospita ISR	54 (16,3)	13 (37,1)	0,005	3,046	1,444 – 6,408
Necessitat TDE	12 (3,6)	10 (28,6)	<0,001	10,667	4,197 – 27,108
Necessitats ECMO	2 (0,6)	3 (8,6)	0,007	15,469	2,492 – 96,009
Insulina en BIC	29 (8,7)	7 (20,0)	0,033	2,612	1,050 – 6,500
Requereix hemoderivats	132 (47,7)	25 (83,3)	<0,001	5,492	2,043 – 14,762

Taula 34. Tractaments realitzats i relació amb la mortalitat. OR: odds ratio. IC: interval de confiança. VM: ventilació mecànica. VNI: ventilació no invasiva. ISR: insuficiència suprarenal. TDE: teràpia depuració extra renal. ECMO: membrana d'oxigenació extra corpòria. BIC: bomba d'infusió contínua.

S'associaven amb la mortalitat el tractament amb inotròpics (OR 4,44), la sospita d'insuficiència suprarenal per xoc refractari (OR 3,05) i el tractament amb insulina en infusió contínua (OR 2,61).

Els valors analítics a l'ingrés en els dos grups, el de supervivents i el dels pacients que moren es troba reflectit en la taula 35.

	Supervivents	Exitus	P	OR (IC)
	Mediana (RIQ)	Mediana (RIQ)		
Hemoglobina (g/dl)	10,8 (9,7-12,5)	9,4 (8,8-11,2)	0,001	0,776 (0,658-0,914)
Plaquetes (1000/mm <sup>3</sup> )	258,5 (151,3-379,8)	90,0 (36-246,6)	<0,001	0,994 (0,992-0,997)
Leucòcits (1000/mm <sup>3</sup> )	11,0 (5,6-18,7)	3,9 (2,3-15,4)	0,001	1,045 (1,000-1,092)
Neutròfils (1000/mm <sup>3</sup> )	6,9 (2,6-13,8)	2,3 (0,8-9,3)	<0,001	0,839 (0,763-0,923)
pH	7,35 (7,29-7,40)	7,31 (7,18-7,37)	0,004	0,003 (0,001-0,047)
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	38,3 (32,5-46,3)	44,7 (34,5-53,4)	0,090	1,018 (0,994-1,043)
pO <sub>2</sub> (mmHg)	113,0 (77,0-150,8)	72,5 (59,2-105,0)	0,021	0,986 (0,973-1,000)
Bicarbonat (mmol/L)	20,7 (18,0-23,3)	19,8 (16,7-22,8)	0,163	0,969 (0,893-1,047)
EB (mmol/L)	-4,2 (-6,8 - -1,1)	-5,0 (-9,5 - -3,0)	0,041	0,921 (0,856-0,990)
Glucosa (mg/dl)	106 (88,0-132,5)	112,0 (84,0-183,0)	0,749	1,007 (0,999-1,015)
Creatinina (mg/dl)	0,43 (0,36-0,57)	0,46 (0,37-0,83)	0,355	0,951 (0,470-1,926)
Urea (mg/dl)	23,0 (16,0-34,0)	46,0 (25,3-56,8)	0,010	1,007 (0,998-1,013)
ALT (UI/L)	22,0 (14,0-48,8)	25,0 (12,0-35,5)	0,612	1,001 (0,999-1,003)
AST (UI/L)	33,0 (21,0-56,0)	65,0 (36,0-93,0)	0,044	1,001 (1,000-1,002)
Lactat (mmol/L)	2,1 (1,2-3,3)	4,4 (1,9-6,8)	<0,001	1,005 (1,001-1,011)
Procalcitonina (ng/ml)	9,2 (2,2-29,9)	5,9 (0,9-76,1)	0,793	1,002 (0,999-1,005)
Proteïna C reactiva (mg/L)	5,2 (1,2-23,1)	10,2 (1,8-33,7)	0,149	1,008 (0,996-1,019)
Temps de protrombina (%)	59,3 (48,6-73,1)	61,6 (42,0-71,2)	0,375	0,984 (0,956-1,014)
Temps de cefalina (segons)	31,1 (27,8-36,1)	35,8 (28,0-44,3)	0,121	1,012 (0,995-1,029)
Fibrinogen (g/L)	5,6 (3,9-7,2)	3,4 (2,0-5,2)	<0,001	0,627 (0,473-0,830)

Taula 35. Valors analítics a l'ingrés i relació amb la mortalitat. RIQ: rang interquartil. OR: odds ratio. IC: interval de confiança. ALT: alanina aminotransferasa. AST: aspartat aminotransferasa.

En la taula 35 podem observar que els valors d'hematies, plaquetes, leucòcits, neutròfils, pH i fibrinogen eren més baixos en el grup d'exitus respecte el grup de supervivents; mentre que la urea, l'aspartat aminotransferasa i el lactat n'estaven augmentats.

La taula 36 defineix les principals alteracions analítiques agrupades en format dicotòmic i la seva relació amb la mortalitat. Les alteracions analítiques associades amb major força a un increment en la mortalitat foren la trombopènia (OR 12,06), la leucopènia (OR 7,62), l'alteració en la coagulació (OR 7,37), la neutropènia (OR 7,37), l'anèmia (OR 5,73), l'acidosi metabòlica (OR 5,61) i la hiperglucèmia (OR 3,05).

	<b>Supervivents</b> <b>n (%)</b>	<b>Exitus</b> <b>n (%)</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>
Presència d'anèmia	216 (65,1)	32 (91,4)	0,002	5,728	1,717 – 19,110
Presència de trombopènia	95 (28,6)	29 (82,9)	<0,001	12,058	4,850 -29,976
Presència de coagulopatia	165 (51,2)	31 (88,6)	<0,001	7,374	2,545 – 21,369
Presència leucopènia	82 (24,7)	25 (71,4)	<0,001	7,622	3,513 -16,538
Presència de neutropènia	62 (18,7)	22 (62,9)	<0,001	7,370	3,519 – 15,433
Presència acidosi metabòlica	170 (51,7)	30 (85,7)	<0,001	5,612	2,125 -14,820
Presència d'hiperglucèmia	54 (16,3)	13 (37,1)	0,005	3,046	1,444 – 6,408
Presència hiperlactacidèmia	161 (53,0)	32 (97,0)	<0,001	28,422	3,835 – 210,66
Correcció lactat a les 12 h	49 (62,8)	6 (31,6)	0,020	0,273	0,094-0,797
Correcció lactat a les 24 h	63 (80,8)	8 (42,1)	0,001	0,173	0,059-0,505

Taula 36. Principals alteracions analítiques i mortalitat. OR: odds ratio. IC: interval de confiança.

Menció especial presenta la hiperlactacidèmia, que a part de relacionar-se significativament amb la mortalitat, ho foren de forma molt evident (OR 28,42); i la correcció de la qual, ja fos a les 12 o a les 24 hores es relacionà

estadísticament amb una reducció de la mortalitat (si aquesta es produïa en les primeres 12 hores comportava una reducció del risc del 48%; NNT de 3,2; i si aquesta es produïa en les primeres 24 hores la reducció del risc era del 55% amb una NNT de 2,4).

La quantitat de volum administrat no es relacionà amb la mortalitat. La mediana de volum administrat en els pacients que morien va ser de 50ml per kilogram (RIQ 20-140ml/kg), mentre que la mediana de volum administrat als supervivents era de 40ml/kg (RIQ 20-70ml/kg); amb una diferència que no resultava estadísticament significativa ( $p=0,326$ ).

## 9.7.2. Model multivariant dels factors de risc de mortalitat

Mitjançant les variables significatives segons l'estadística univariant, s'ha establert un model multivariant, per valorar els factors independents de mortalitat en sèpsia pediàtrica.

La taula 37 mostra el model multivariant de factors de risc de mortalitat. Segons aquest model multivariant veiem que les variables associades significativament i de manera independent eren la presència d'acidosi metabòlica (OR 18,32), al fet que la sèpsia fos nosocomial (OR 13,20), la presència de trombopènia (OR 5,52), la presència de disfunció hematològica (OR 5,27), la presència de neutropènia (OR 5,20), i la presència de disfunció neurològica (OR 3,04).

<b>Model multivariant factor de risc de mortalitat (n 292)</b>			
	<b><i>p</i></b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>
Presència d'acidosi metabòlica	0,005	18,32	2,45-137,07
Malaltia nosocomial	<0,001	13,20	3,30-52,87
Presència de trombopènia	0,034	5,52	1,14-26,80
Disfunció hematològica	0,047	5,27	1,02-27,18
Presència de neutropènia	0,003	5,20	1,73-15,66
Disfunció neurològica	0,048	3,04	1,01-9,14

Taula 37. Factors de risc de mortalitat segons el model multivariant.  
OR: odds ratio. IC: interval de confiança.

Segons aquests models un dels principals factors associats a la mortalitat era la presència d'infecció nosocomial com a origen d'aquesta sèpsia. Per tant es

va aplicar el model multivariant amb els factors per separat, segons siguin o no infeccions adquirides a la comunitat o infeccions nosocomials.

La taula 38 mostra els factors de risc de mortalitat segons el model multivariant en cas d'infecció nosocomial. Segons aquest model factors de risc independents de mortalitat en casos d'infeccions nosocomials resultaven la presència d'una sèpsia greu (OR 62,66), la presència d'acidosis metabòlica (OR 18,23), la disfunció neurològica (OR 12,19) i la presència de plaquetopènia (OR 11,84). El fet que es complissin d'entrada criteris de xoc sèptic (OR 0,12) o el requeriment d'hemoderivats (OR 0,008) n'eren factors protectors.

<b>Infecció nosocomial</b>			
<b>Model multivariant factor de risc de mortalitat (n 82)</b>			
	<b><i>p</i></b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>
Críteris de sèpsia greu	0,015	62,66	2,21-1776,21
Presència d'acidosis metabòlica	0,003	18,23	2,75-120,98
Disfunció neurològica	0,005	12,19	2,10-70,75
Presència de trombopènia	0,013	11,84	1,67-84,06
Críteris de xoc sèptic	0,045	0,12	0,01-0,96
Requeriment d'hemoderivats	0,031	0,008	0,01-0,80

Taula 38. Factors de risc de mortalitat en infecció nosocomial segons el model multivariant. OR: odds ratio. IC: interval de confiança.

En el cas de les infeccions nosocomials, si exclouem els pacients oncològics, els principals factors associats a la mortalitat eren la presència de trombopènia ( $p=0,006$ ; OR 7,25; IC 1,77-29,78 per a n 67) i la presència d'acidosis metabòlica ( $p=0,04$ ; OR 4,14; IC 1,06-16,13 per a n 55).

En pacients oncològics només es va determinar un factor comú associat significativament a una disminució de la mortalitat de manera independent, i era el fet que l'antibioteràpia empírica cobreixi el microorganisme causant ( $p=0,016$ ; OR 0,04; IC 0,01-0,54 per a n 20).

La taula 39 mostra els factors de risc de mortalitat en infecció adquirida en la comunitat segons el model multivariant. Segons aquest model els factors de risc de mortalitat associats de manera independent són la presència de leucopènia (OR 49,27), la disfunció hematològica (OR 7,37) i la presència d'un xoc refractari (OR 4,37).

<b>Infecció comunitària</b>			
<b>Model multivariant factor de risc de mortalitat (n 207)</b>			
	<b><i>p</i></b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>
Presència de leucopènia	<0,001	49,27	6,05-401,48
Disfunció hematològica	0,018	7,37	1,41-38,39
Xoc refractari	0,028	4,37	1,17-16,31

Taula 39. Factors de risc de mortalitat en infecció comunitària segons el model multivariant. OR: odds ratio. IC: interval de confiança.



### **9.7.3. Model d'arbre de classificació dels factors de risc de mortalitat**

A part del model multivariant, també s'han realitzat en cada subgrup el que es coneix com a arbre de classificació, que a part d'establir diferents subgrups segons la mortalitat ens estableix els punts de tall necessaris per a poder establir-ne els nivells de gravetat.

Tots els arbres de classificació s'han realitzat a partir de significacions estadístiques, amb una  $p$  inferior a 0,05.

#### **Arbre de classificació global.**

La figura 15 mostra l'arbre de classificació global de tots els pacients en conjunt, sense distingir per subgrups. Segons aquest arbre de classificació els pacients sense trombopènia ni criteris de disfunció multiorgànica tenen una mortalitat mínima, inferior a l'1% (n 269).

Dels pacients que tenen disfunció multiorgànica i trombopènia se'n van fer varis grups:

- Els que presentaven neutropènia i una hiperlactacidèmia major de 5,35mmol/L, tenien una mortalitat superior al 80% (n 12).
- Els que presentaven neutropènia i una infecció nosocomial, amb xifres de lactat inferiors a 5,35mmol/L a l'anàlisi d'ingrés, tenien una mortalitat propera al 60% (n 16).

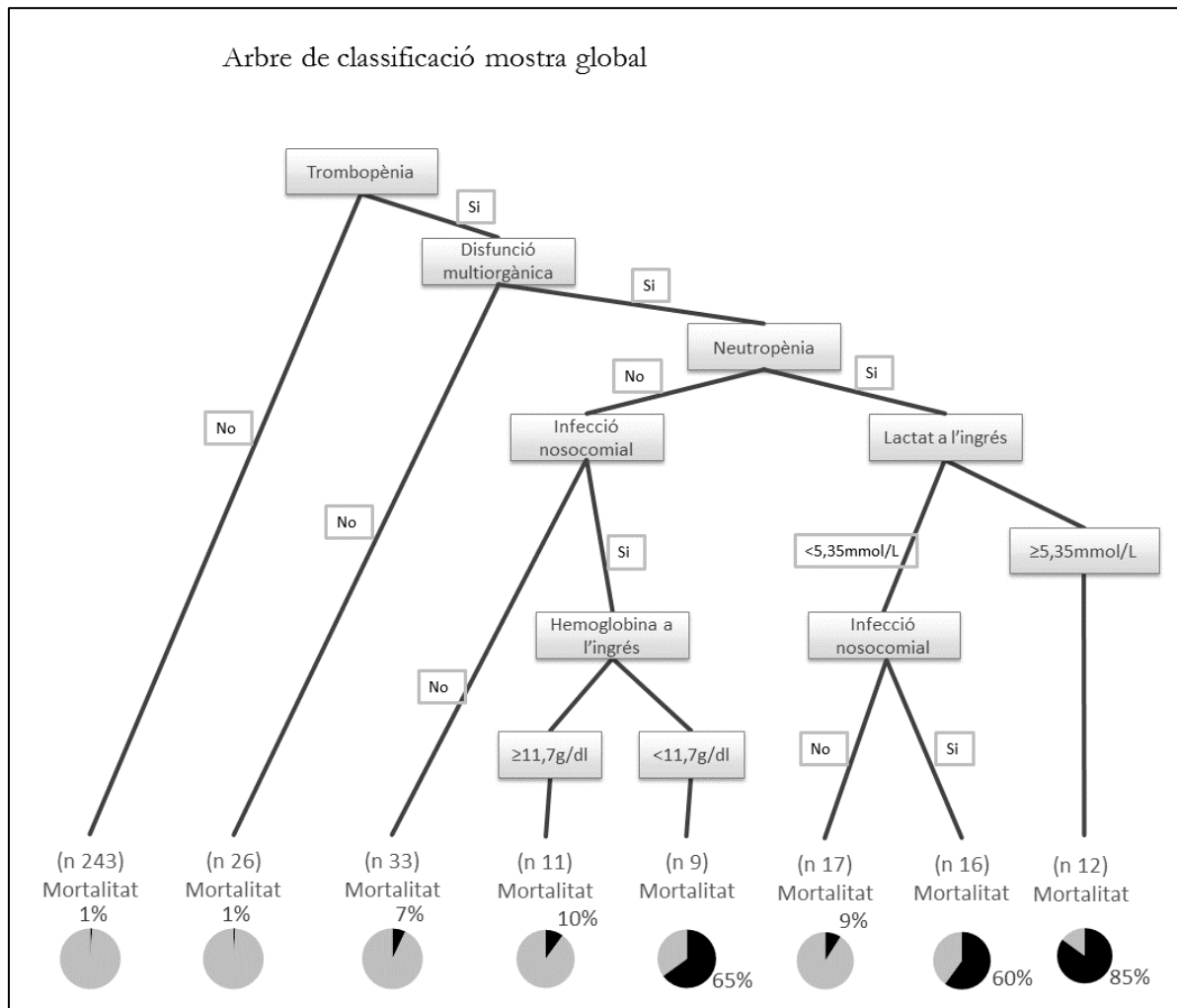


Figura 15. Arbre de classificació global. Mostra l'arbre de classificació segons les diferents variables i en cada subgrup una gràfica amb la mortalitat en percentatge.

- Els que presentaven una infecció nosocomial i una xifra d'hemoglobina inferior a 11,7g/dl a l'anàlisi inicial, tenien una mortalitat superior al 60% (n 9).
- La resta que no tenien aquestes característiques, presentaven una mortalitat entre el 5 i el 10% (n 61).

Aquest arbre de classificació també es va realitzar segons es tractés d'una sèpsia nosocomial o bé adquirida en la comunitat.

### **Arbre de classificació en sèpsia nosocomial, exclouent els pacients oncològics.**

La figura 16 mostra l'arbre de classificació dels pacients amb una sèpsia nosocomial, un cop exclosos els pacients oncològics. En aquest arbre es podien distingir tres grups:

- Pacients sense disfunció hematològica, amb una mortalitat de 5-7% (n 37).
- Pacients amb disfunció hematològica i amb anèmia, una xifra d'hemoglobina inferior a 9,7g/dl; amb una mortalitat del 80% (n 9).
- Pacients amb disfunció hematològica però amb hemoglobina normal, amb una mortalitat 20 % (n 21).

En pacients oncològics no vam obtenir una mostra suficient com per a realitzar aquest anàlisi estadístic en concret.

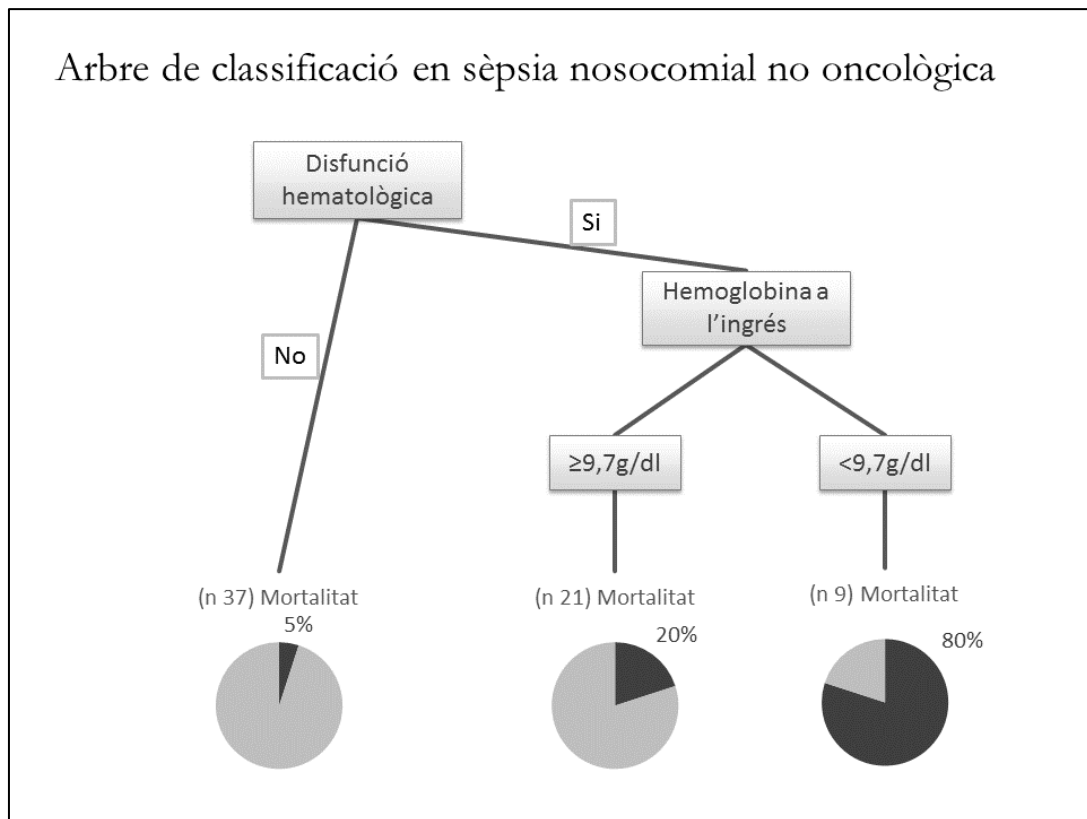


Figura 16. Arbre de classificació en sèpsia nosocomial no oncològica. Mostra l'arbre de classificació segons les diferents variables i en cada subgrup una gràfica amb la mortalitat en percentatge.

### Arbre de classificació en sèpsia comunitària.

La figura 17 mostra l'arbre de classificació en sèpsia comunitària. En aquest arbre vam distingir tres grups:

- Pacients sense leucopènia, amb una mortalitat nul·la (n 203).
- Pacients amb leucopènia i una PCT superior a 117ng/ml, amb una mortalitat propera al 60% (n 14).
- Pacients amb leucopènia i una PCT igual o inferior a 117ng/ml, amb una mortalitat del 10% (n 61).

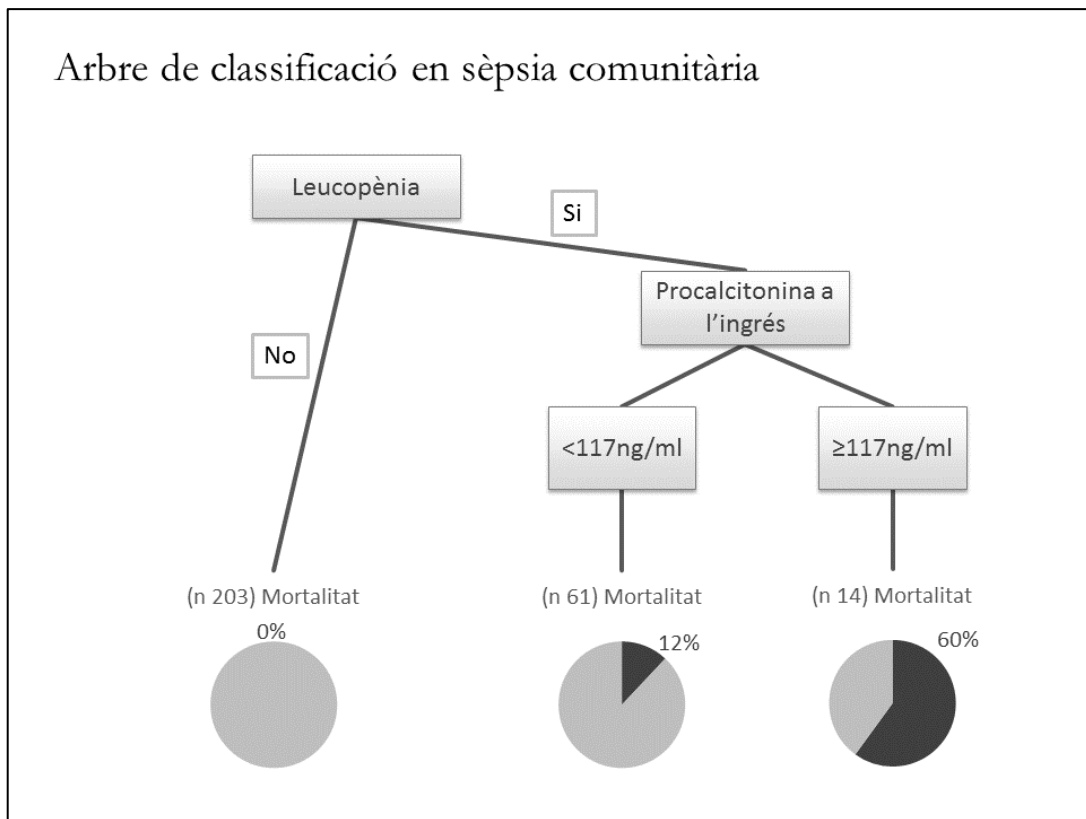


Figura 17. Arbre de classificació en sèpsia comunitària. Mostra l'arbre de classificació segons les diferents variables i en cada subgrup una gràfica amb la mortalitat en percentatge.

Segons aquesta anàlisi mitjançant l'arbre de classificació vam trobar una sèrie de subgrups amb una mortalitat més elevada

### **Població general amb mostra global**

- Pacients amb trombopènia, neutropènia i hiperlactacidèmia (major de 5'35mmol/L).
- Pacients amb trombopènia, neutropènia i infecció nosocomial, independentment de les xifres de lactat.
- Pacients amb trombopènia, anèmia i infecció nosocomial.

### **Pacients nosocomials no oncològics**

- Pacients amb disfunció hematològica o trombopènia associada a anèmia.

### **Sèpsia comunitària**

- Pacients amb leucopènia i PCT major de 117ng/mL.

## 9.8. Comportament de la Procalcitonina i de la Proteïna C reactiva

Donat que s'ha constatat a la literatura científica que el recompte de leucòcits és poc específic d'infecció bacteriana i sèpsia, es van analitzar els valors de dos reactants de fase aguda: la PCT i la proteïna C reactiva.

Respecte els valors de la PCT observats en les sèpsies pediàtriques, vam observar un comportament ascendent en les primeres hores per començar a disminuir després, amb un pic màxim entre les 24 i les 48 hores. La figura 18 representa els valors de la mediana de PCT al llarg del temps, entre el moment de l'ingrés i el setè dia.

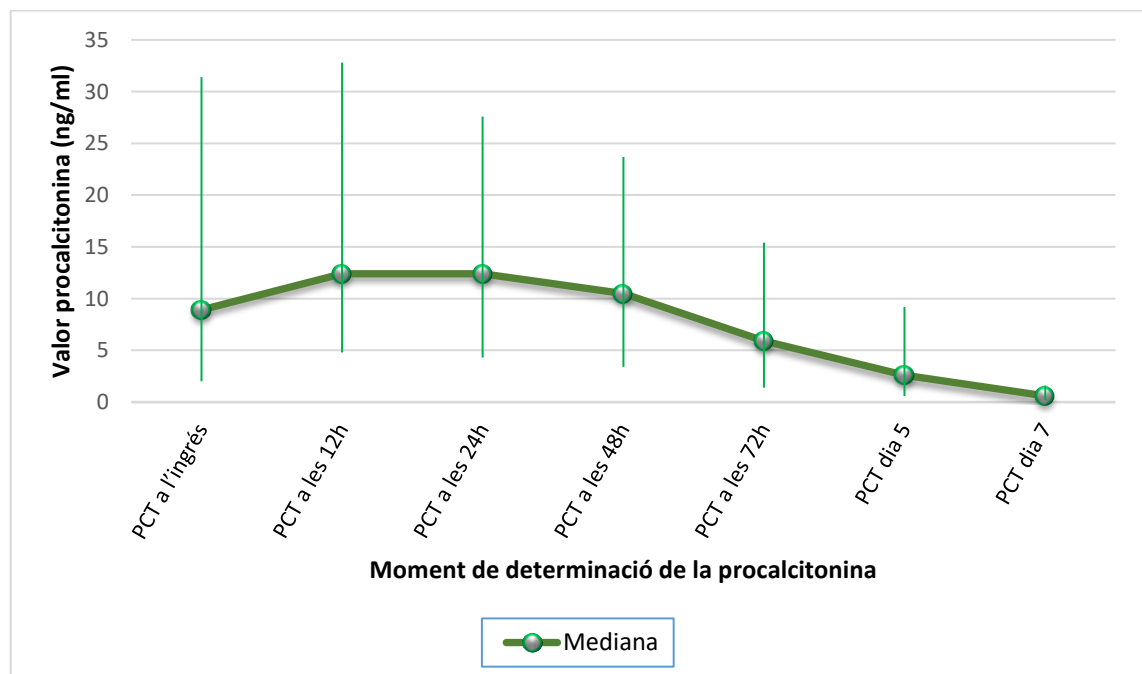


Figura 18. Valors de procalcitonina al llarg del temps.

Aquest comportament mostrava algunes diferències segons les característiques dels pacients, que es troba reflectit en les següents taules.

En la taula 40 s'observen els valors de PCT segons el gènere dels pacients, sense observar diferències estadísticament significatives.

<b>Gènere</b>	<b>Masculí</b>	<b>Femení</b>	<b>p</b>	<b>OR (IC)</b>
	<b>Mediana (RIQ)</b>	<b>Mediana (RIQ)</b>		
Procalcitonina a l'ingrés	10,25 (1,81-35,18)	7,0 (2,25-22,52)	0,262	0,998 (0,995-1,002)
Procalcitonina a les 12 hores	12,98 (4,07-40,00)	11,64 (5,85-32,45)	0,908	0,998 (0,992-1,003)
Procalcitonina a les 24 hores	11,81 (3,26-30,58)	13,24 (5,36-25,45)	0,615	0,999 (0,996-1,002)
Procalcitonina a les 48 hores	11,6 (2,25-29,60)	9,90 (4,00-21,37)	0,564	0,999 (0,994-1,004)

Taula 40. Diferències entre els valors de procalcitonina segons el gènere. RIQ: rang interquartil. OR: odds ratio. IC: interval de confiança.

En la taula 41 es presenten els valors de PCT segons l'edat. En el grup de menors d'un any, els valors de PCT a l'ingrés són més baixos de manera significativa. En la resta de valors de PCT no s'observen diferències.

<b>Edat</b>	<b>Menor a 1 any</b>	<b>Major d'un any</b>	<b>p</b>	<b>OR (IC)</b>
	<b>Mediana (RIQ)</b>	<b>Mediana (RIQ)</b>		
Procalcitonina a l'ingrés	5,15 (1,53-20,0)	14,27 (4,18-40,5)	<b>0,008</b>	<b>0,996</b> <b>(0,993-0,999)</b>
Procalcitonina a les 12 hores	9,2 (4,07-32,6)	17,15 (5,55-31,88)	0,361	0,997 (0,991-1,002)
Procalcitonina a les 24 hores	11,30 (3,62-27,40)	15,27 (4,83-30,70)	0,365	0,999 (0,996-1,002)
Procalcitonina a les 48 hores	9,95 (2,83-24,45)	11,30 (3,70-21,90)	0,929	0,999 (0,994-1,003)

Taula 41. Diferències entre els valors de procalcitonina segons l'edat. RIQ: rang interquartil. OR: odds ratio. IC: interval de confiança.



La taula 42 mostra els valors de la PCT segons la presència d'infecció nosocomial o de sèpsia adquirida en la comunitat. Es pot observar que els valors de la PCT durant les primeres 24 hores eren més baixos en casos d'infeccions nosocomials respecte les comunitàries de manera estadísticament significativa. A partir de les 24 hores no s'observen diferències entre els dos grups.

	Nosocomial	Comunitària		
	Mediana (RIQ)	Mediana (RIQ)	p	OR (IC)
Procalcitonina a l'ingrés	2,64 (0,55-8,99)	13,3 (3,65-40,50)	<0,001	0,972 (0,957-0,988)
Procalcitonina a les 12 hores	6,35 (2,15-17,65)	17,64 (5,65-47,75)	0,009	0,975 (0,951-0,999)
Procalcitonina a les 24 hores	8,84 (3,26-16,07)	15,55 (4,64-32,28)	0,006	0,990 (0,979-1,002)
Procalcitonina a les 48 hores	6,16 (1,84-13,53)	12,23 (3,8-35,50)	0,153	0,986 (0,969-1,004)

Taula 42. Diferències entre els valors de procalcitonina segons l'origen de la infecció. RIQ: rang interquartil. OR: odds ratio. IC: interval de confiança.

En valorar els valors de PCT segons el tipus de microorganismes causals, es podia observar que apareixen diferències estadísticament significatives, tal i com queda recollit a la taula 43. En aquest cas pel que fa a la PCT a l'ingrés es trobaven diferències entre els grups de cocs Gram positius i els bacils Gram negatius ( $p < 0,001$ ); els grups de cocs Gram negatius i bacils Gram negatius ( $p < 0,001$ ), entre els cocs Gram positius i els meningococs ( $p = 0,005$ ). També es van trobar diferències estadísticament significatives

entre els diferents grups de cocs i els fongs ( $p=0,004$  i  $<0,001$  respectivament).

	<b>Cocs Gram positius Mediana (RIQ)</b>	<b>Cocs Gram negatius Mediana (RIQ)</b>	<b>Bacils Gram negatius Mediana (RIQ)</b>	<b>Fongs Mediana (RIQ)</b>	<b>P</b>
Procalcitonina a l'ingrés	15,1 (5,3-48,2)	30,1 (17,4-59,9)	2,1 (0,7-9,0)	1,1 (0,4-8,0)	0,000
Procalcitonina a les 12 hores	20,4 (8,1-48,7)	40,6 (21,8-80,7)	8,8 (3,0-24,4)	3,9 (0,6-66,6)	0,048
Procalcitonina a les 24 hores	20,2 (6,3-64,1)	27,7 (17,5-62,7)	7,8 (1,3-17,0)	4,9 (2,0-11,5)	0,001
Procalcitonina a les 48 hores	14,5 (4,1-35,5)	24,6 (13,8-360,2)	9,6 (1,2-19,8)	3,6 (0,4-12,1)	0,058
Procalcitonina a les 72 hores	6,9 (2,7-24,0)	23,0 (7,7-378,7)	4,9 (0,9-9,7)	3,6 (0,4-19,4)	0,083

Taula 43. Valors de procalcitonina segons el tipus de microorganisme causal. RIQ: rang interquartil. OR: odds ratio. IC: interval de confiança.

Pel que fa a la PCT a les 12 hores, es detectaven diferències entre els cocs Gram positius i els cocs Gram negatius ( $p=0,005$ ), els cocs Gram positius i els bacils Gram negatius ( $p<0,001$ ) i els cocs Gram negatius i els bacils Gram negatius ( $p=0,001$ ). Amb la PCT a les 24 hores es van trobar diferències entre els cocs Gram positius i els bacils Gram negatius ( $p<0,001$ ) i els cocs Gram negatius i els bacils Gram negatius ( $p=0,002$ ). La resta de determinacions no van mostrar diferències estadísticament significatives.

Les figures 19-22 representen les diferents corbes evolutives en funció de l'etiologia de la sèpsia, que mostren la línia que uneix les medianes i unes barres on s'indica el rang interquartil, i on s'observen de forma gràfica les diferències comentades.

A la figura 19 s'observen els valors de PCT en els cocs Gram positius. Com podem observar la cinètica dels cocs Gram positius mostrava un pic màxim a les 12-24 hores, per disminuir posteriorment.

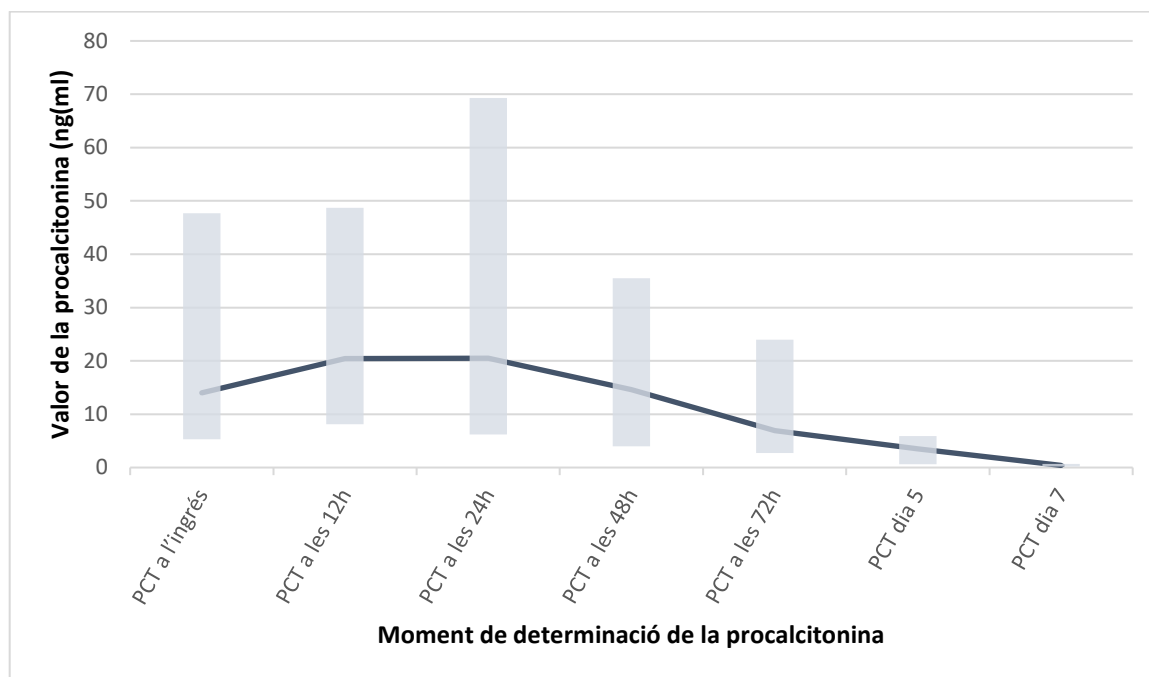


Figura 19. Corba de procalcitonina en cocs Gram positius. La línia mostra la mediana i les barres el rang interquartil. PCT: procalcitonina.

A la figura 20 s'observen els valors de PCT en els cocs Gram negatius, aquests presentaven una elevació inicial més gran, per disminuir progressivament més endavant.

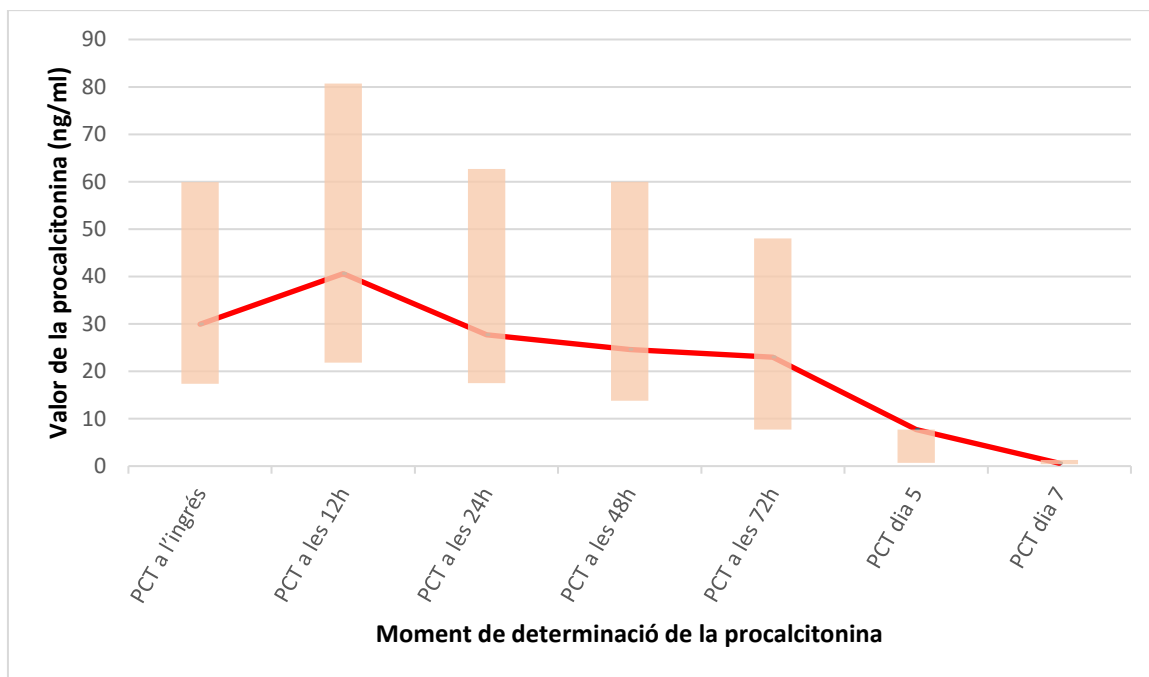


Figura 20. Corba de procalcitonina en cocs Gram negatius. La línia mostra la mediana i les barres el rang interquartil. PCT: procalcitonina.

A la figura 21 s'observen els valors de PCT en els bacils Gram negatius, on s'observaven uns valors més baixos i un pic menys definit.

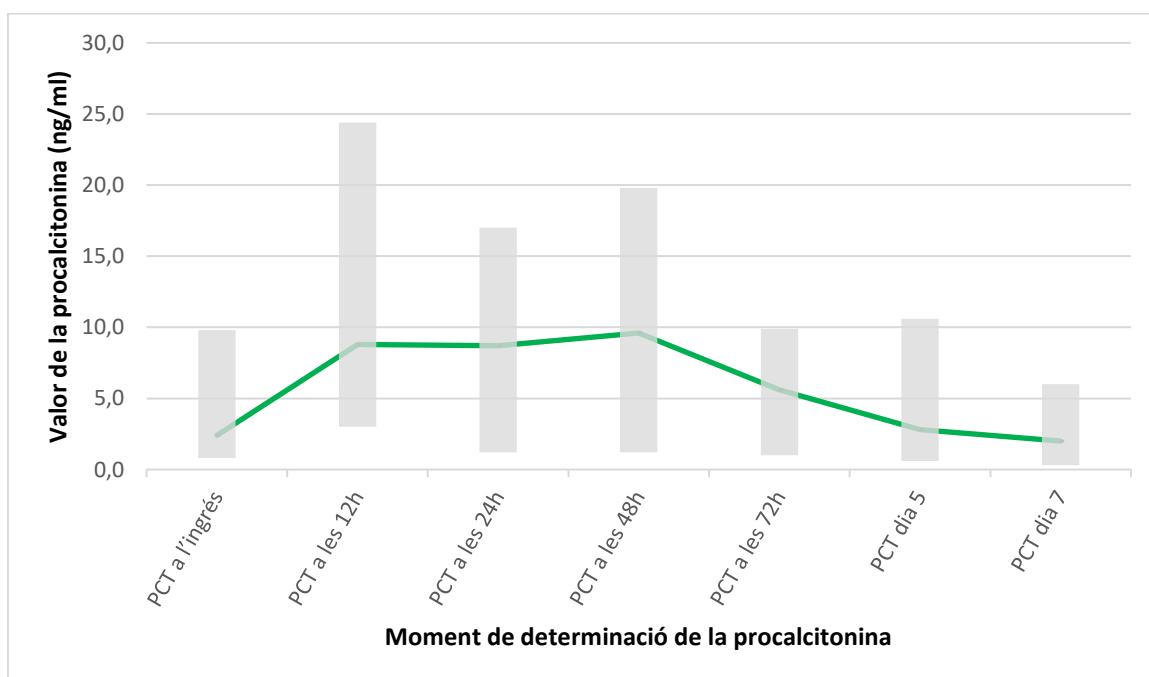


Figura 21. Corba de procalcitonina en bacils Gram negatius. La línia mostra la mediana i les barres el rang interquartil. PCT: procalcitonina.

A la figura 22 es plasmen els valors de PCT en els fongs, la seva cinètica no mostrà grans pics i tampoc evidencià una disminució molt marcada.

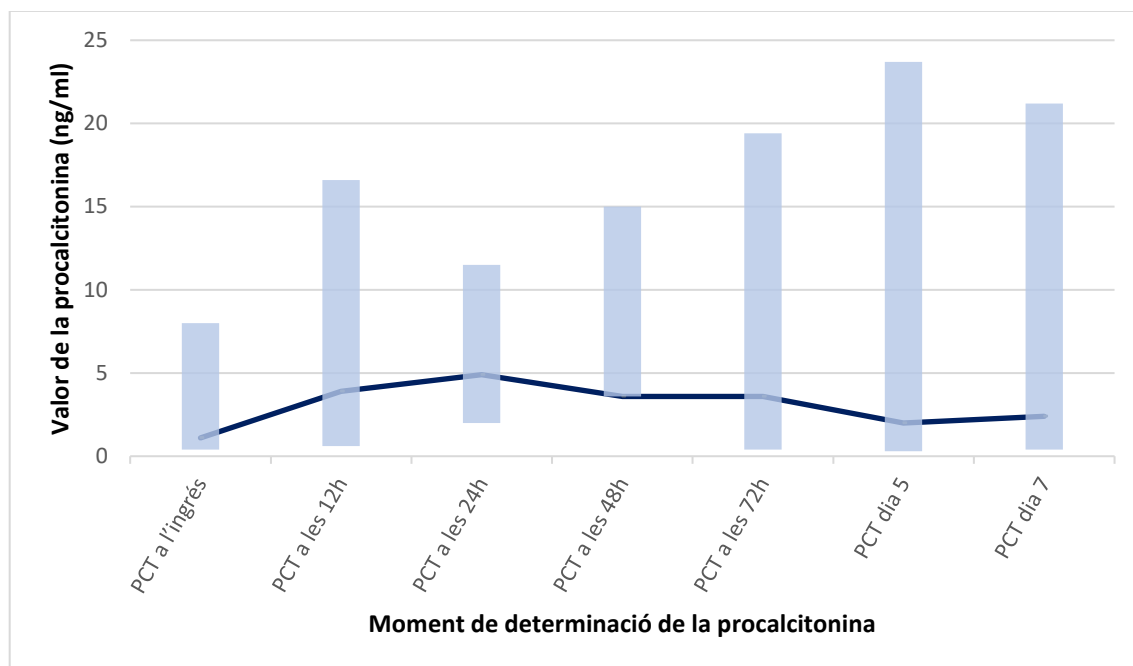


Figura 22. Corba de procalcitonina en fongs. La línia mostra la mediana i les barres el rang interquartil. PCT: procalcitonina.

A la figura 23 s'observen els valors de PCT comparats en tots quatre tipus de microorganismes, per tal de veure més clarament aquestes diferències abans esmentades.

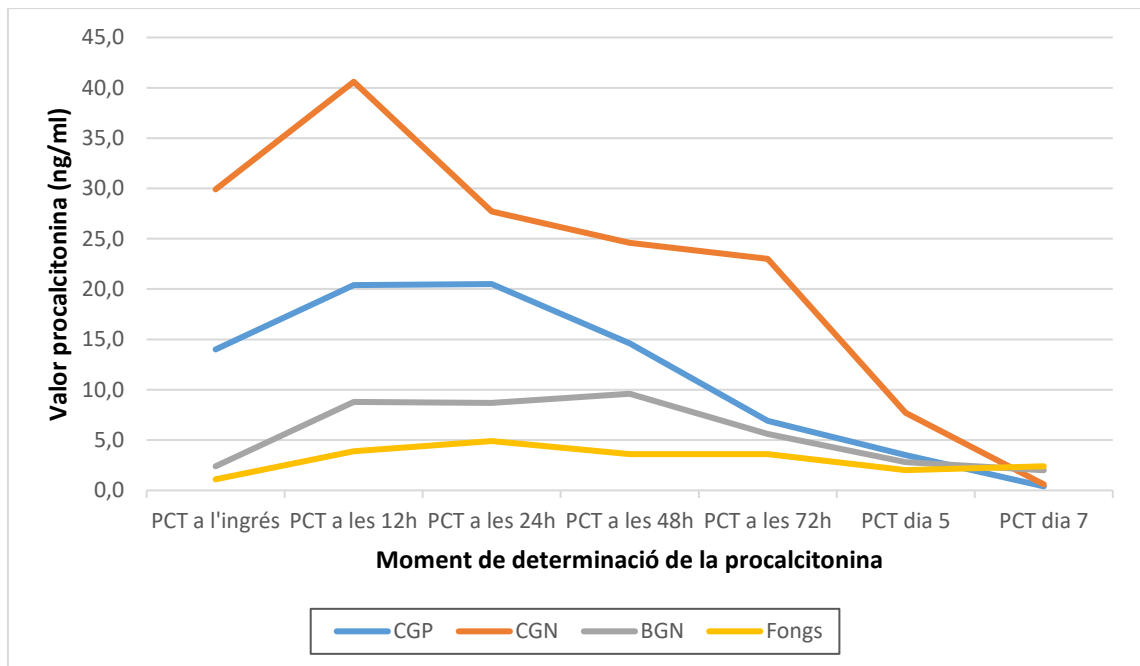


Figura 23. Comparativa de les diferents cinètiques de procalcitonina segons el tipus de microorganisme. PCT: procalcitonina. CGP: cocs Gram positius. CGN: cocs Gram negatius. BGN: bacils Gram negatius.

A part d'establir diferències estadísticament significatives entre els diferents valors de PCT segons els microorganismes causals, també es va realitzar una anàlisi dels valors de PCT segons la mortalitat i segons la cobertura antibiòtica.

La taula 44 mostra les diferències entre una de les mesures de tendència central, les medianes, de PCT, segons els pacients siguin exitus o supervivents.

	Supervivents		Exitus		p	OR (IC)
	Mitjana (DE)	Mediana (RIQ)	Mitjana (DE)	Mediana (RIQ)		
PCT a l'ingrés	29,3 (64,4)	13,0 (4,5-29,9)	77,9 (93,9)	41,0 (5,2-150,8)	0,031	1,006 (1,001-1,011)
PCT a les 12h	19,1 (15,1)	17,6 (6,7-29,0)	279,6 (436,8)	50,0 (27,7-416,7)	0,000	1,032 (0,949-1,123)
PCT a les 24h	16,8 (12,4)	16,2 (6,4-24,1)	174,2 (374,4)	9,3 (1,8-164,5)	0,001	1,024 (0,998-1,051)
PCT a les 48h	12,7 (9,0)	13,1 (3,8-18,2)	137,9 (265,6)	6,8 (2,9-271,8)	0,001	1,011 (0,993-1,029)
PCT a les 72h	8,0 (8,3)	6,3 (1,9-10,7)	114,3 (215,2)	6,7 (1,5-67,0)	0,003	1,046 (0,983-1,112)
PCT a les 96h	5,5 (9,1)	2,0 (0,5-5,9)	68,2 (161,4)	7,4 (0,3-28,0)	0,007	1,020 (0,957-1,087)
PCT dia 5	2,6 (3,7)	1,0 (0,2-4,2)	17,0 (22,8)	6,4 (0,4-18,3)	0,000	1,150 (1,004-1,317)

Taula 44. Comportament de la procalcitonina en supervivents i en exitus. PCT: procalcitonina. DE: desviació estàndard. RIQ: rang interquartil. OR: odds ratio. IC: interval de confiança.

En aquesta taula es pot observar com totes les medianes de PCT entre els pacients que moren i els que no presenten diferències estadísticament significatives. A comentar que pel que fa a la mortalitat tan sols es van valorar cinc dies de determinacions de PCT per evitar biaixos com la reinfeccions nosocomials.

Val a dir que algunes d'aquestes diferències de les que s'observen en la taula 44 mostra unes diferències que en la pràctica clínica són poc rellevants, tal com mostra la figura 24, on s'observen les dues línies corresponents a les medianes dels dos grups. En aquesta figura s'observa que les determinacions valorables clínicament són la PCT a l'ingrés i la PCT a les 12 hores.

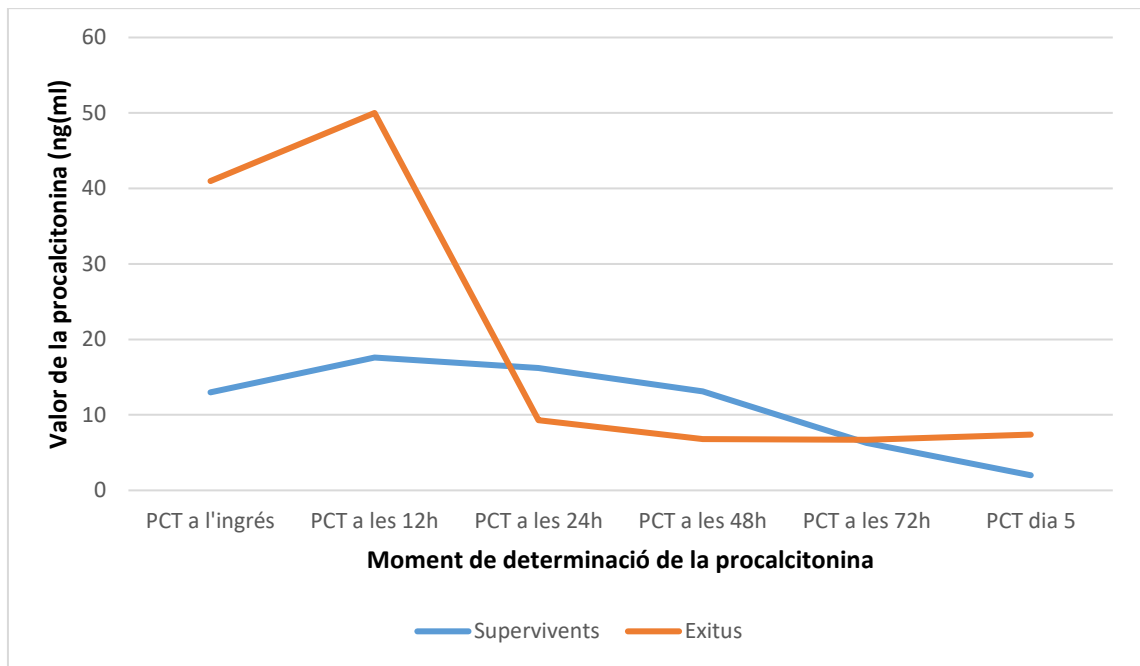


Figura 24. Corba de procalcitonina segons mortalitat o supervivència.

Tal com s'observa en la figura 24, sí que es va detectar un valor menor de PCT en el grup de supervivents respecte el grup d'èxitus de manera significativa.

Aquestes comparacions també s'han realitzat amb els valors de PCT segons la cobertura antibiòtica, tal com mostra la taula 45. Segons aquesta taula, encara que podríem parlar de tendència, aquesta diferència no va adquirir significació estadística.



	Cobertura correcta		Cobertura incorrecta		P	OR (IC)
	Mitjana (DE)	Mediana (RIQ)	Mitjana (DE)	Mediana (RIQ)		
Procalcitonina a l'ingrés	17,4 (25,6)	5,2 (1,2-23,1)	39,8 (93,6)	10,2 (1,8-33,7)	0,149	1,008 (0,996-1,019)
Procalcitonina a les 12h	30,0 (48,3)	3,9 (0,4-69,9)	56,1 (121,6)	18,8 (5,8-48,5)	0,130	1,004 (0,991-1,018)
Procalcitonina a les 24h	20,7 (39,3)	3,6 (0,8-22,5)	61,6 (151,5)	16,6 (4,5-33,1)	0,108	1,007 (0,989-1,025)
Procalcitonina a les 48h	15,7 (29,3)	2,65 (0,9-18,4)	48,6 (106,5)	14,0 (3,7-35,4)	0,086	1,012 (0,983-1,041)
Procalcitonina a les 72h	13,5 (21,4)	2,9 (0,4-24,7)	32,1 (87,2)	8,3 (1,2-24,3)	0,555	1,006 (0,983-1,029)
Procalcitonina a les 96h	13,0 (14,3)	2,0 (0,5-7,7)	13,4 (53,2)	6,4 (1,4-19,1)	0,160	1,000 (0,986-1,015)
Procalcitonina dia 5	5,2 (14,8)	0,8 (0,2-4,5)	10,1 (14,5)	5,1 (0,1-16,9)	0,375	0,985 (0,950-1,021)

Taula 45. Comportament de la procalcitonina segons si la cobertura antibiòtica era correcta o incorrecta. DE: desviació estàndard. RIQ: rang interquartil. OR: odds ratio. IC: interval de confiança.

D'altra banda, a part dels valors de PCT també es va analitzar el seu patró de disminució i la seva relació amb la mortalitat i la cobertura antibiòtica. En concret la disminució de la PCT en les primeres 48 hores es relaciona estadísticament amb la reducció de la mortalitat. Concretament el 82,1% de supervivents (n 138) presentaven una disminució de la PCT les primeres 48 hores mentre que només ho presentaven un 55% dels pacients que morien (n 10); aquesta diferència evidencià una significació estadística que fou de 0,014 i mostrà una reducció de quasi un 75% en la mortalitat (p=0,014; OR 0,272; IC 0,099-0,746).

A l'analitzar el patró de disminució i la seva relació amb la cobertura antibiòtica, no es va observar cap associació estadísticament significativa ( $p=0,249$ ).

Totes aquestes relacions s'han comprovat també amb els valors de la proteïna C reactiva, no observant diferències estadísticament significatives. La taula 46 mostra els diferents valors de proteïna C reactiva segons si els pacients van morir o varen sobreviure, sense observar diferències estadísticament significatives.

	<b>Superivents</b>	<b>Exitus</b>		
	<b>Mitjana (DE)</b>	<b>Mitjana (DE)</b>	<b>p</b>	<b>OR (IC)</b>
PCR a l'ingrés	130,7 (113,6)	123,2 (106,2)	0,693	0,999 (0,996-1,002)
PCR a les 12h	151,6 (105,6)	125,1 (105,0)	0,441	0,997 (0,990-1,005)
PCR a les 24h	163,0 (96,4)	117,7 (91,2)	0,136	0,994 (0,986-1,003)
PCR a les 48h	159,5 (102,5)	146,2 (107,8)	0,647	0,999 (0,992-1,006)
PCR a les 72h	109,6 (86,8)	140,6 (126,6)	0,070	1,010 (0,999-1,019)

Taula 46. Determinacions de la proteïna C reactiva segons la supervivència. DE: desviació estàndard. OR: odds ratio. IC: interval de confiança. PCR: proteïna C reactiva.

La taula 47 mostra els diferents valors de proteïna C reactiva segons si la cobertura antibiòtica cobria correctament o no al microorganisme causal de la sèpsia, sense observar diferències estadísticament significatives.

	<b>Cobertura correcta</b>	<b>Cobertura incorrecta</b>		
	<b>Mitjana (DE)</b>	<b>Mitjana (DE)</b>	<b>p</b>	<b>OR (IC)</b>
PCR a l'ingrés	146,8 (112,6)	120,0 (122,5)	0,096	1,002 (0,999-1,006)
PCR a les 12h	168,5 (105,5)	186,8 (115,5)	0,877	0,998 (0,989-1,008)
PCR a les 24h	165,6 (95,6)	147,8 (70,2)	0,835	1,002 (0,993-1,012)
PCR a les 48h	165,2 (106,6)	144,6 (111,5)	0,494	1,002 (0,995-1,009)
PCR a les 72h	125,7 (105,7)	142,5 (19,6)	0,705	0,998 (0,987-1,010)

Taula 47. Determinacions de la proteïna C reactiva segons la cobertura antibiòtica. DE: desviació estàndard. OR: odds ratio. IC: interval de confiança. PCR: proteïna C reactiva.

La disminució de la proteïna C reactiva a les 24 i a les 48 hores no s'associa ni a la mortalitat ( $p=0,442$  i  $p=0,370$  respectivament) ni tampoc s'associa a una cobertura antibiòtica correcta ( $p=0,486$  i  $p=0,526$  respectivament).



# Discussió



# 10. Discussió

## 10.1. Generalitats

Aquest projecte va néixer fa 8 anys en el marc del grup de malalties infeccioses de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos, després d'establir els protocols de consens sobre l'actuació en la sèpsia d'acord amb les guies internacionals sobre el diagnòstic i tractament de la sèpsia<sup>147</sup>. Es va decidir per primera vegada l'estat espanyol realitzar un estudi prospectiu i multicèntric de factors pronòstics de sèpsia en diferents unitats de cures intensives pediàtriques distribuïts al llarg de la geografia peninsular.

El projecte multicèntric va tenir la durada d'un any, i els seus resultats es van presentar a la reunió anual de la societat l'any 2012. Paral·lelament a la UCIP de l'Hospital Sant Joan de Déu ja s'havia decidit de realitzar un seguiment a 5 anys, per tal de poder valorar correctament els diferents factors de mortalitat i evitar per tant, les possibles diferències estacionals que es poguessin sobrevenir.

El diagnòstic de pacients pediàtrics amb una sèpsia ha estat i és encara motiu de debat, de fet segons alguns estudis, com els del grup "SPROUT" (provinent de *Sepsis PRevalence, OUtcomes and Therapies*) valora que hi ha una discordança de pacients important segons el criteri diagnòstic utilitzat<sup>148</sup>. Per

exemple en alguns estudis s'utilitzen els codis ICD-9-CM (d'*International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification*) de xoc sèptic i sèpsia greu (respectivament són els codis 785.52 i 995.92), que varen ésser introduïts el 2003; mentre que en d'altres s'utilitzen les codificacions genèriques d'infeccions bacterianes i fúngica i les codificacions específiques de disfuncions orgàniques per tal de seleccionar la mostra de pacients<sup>44,45</sup>. Aquestes discordances les valoren una sèrie d'estudis, la majoria dels quals són anàlisis retrospectives de grans bases de dades multicèntriques, de diferents estats americans<sup>37,40,41,124</sup>. Aquestes discordances no s'han de menysvalorar, doncs segons quin criteri és l'utilitzat podem trobar-nos diferències de fins set vegades el nombre de pacients i de mortalitat d'entre el 10 i el 25%<sup>45</sup>.

Les definicions realitzades durant la conferència de consens de Barcelona durant el 2001<sup>149</sup> van establir la definició de síndrome de resposta inflamatòria sistèmica (SIRS en anglès) provocada per una infecció per tal de definir la sèpsia. Posteriorment, es va realitzar una conferència de consens el 2005 que va definir la sèpsia, el xoc sèptic, la sèpsia greu i la disfunció multiorgànica en població pediàtrica.

L'existència de criteris diagnòstics clars i estandarditzats per a definir la sèpsia, el xoc sèptic, la sèpsia greu i la fallada multiorgànica associada a la infecció<sup>35</sup> ha establert uns paràmetres objectius per a la realització d'estudis epidemiològics i ha permès l'avaluació conjunta dels nostres resultats. La



realització d'estudis multicèntrics de manera prospectiva pot ajudar a revelar la incidència real de la sèpsia i la sèpsia greu en pacients pediàtrics.

En qualsevol cas, la determinació de la incidència de sèpsia és difícil ja que no es disposen de totes les dades de la població ni de tots els centres sanitaris. I tot i tenir-los, podria ser difícil, ja que ens podem trobar casos de sèpsies correctament diagnosticades però traslladades a un centre diferent per raons de disponibilitat de llits; casos de sèpsia erròniament diagnosticada i degut a un desenllaç infaust no hagi arribat al centre que pertoca, o inclús casos en què no hagin ni consultat i aquest desenllaç l'hagi experimentat a domicili.

En el nostre cas, podem estimar una taxa de 0,58 casos cada 100 altes; o bé una taxa de 22,67 nous casos de sèpsia cada any per cada cent mil nens dins la nostra àrea d'influència. S'ha de comentar que aquest càlcul es va realitzar únicament amb les dades del nostre centre, ja que és l'únic on es pot assegurar que es van comptabilitzar totes les sèpsies de l'hospital. Aquests resultats són similars a estudis anteriors<sup>40</sup>, pel que fa a casos per cada 100 altes si bé en d'altres estudis és més alta<sup>37</sup>; però la taxa de casos anuals cada 100.000 nens és més baixa<sup>40</sup>. A més alguns estudis mostren que la freqüència està en augment, en un estudi realitzat als Estats Units<sup>37</sup> es va concloure que la prevalença de sèpsia pediàtrica ha augmentat d'un 0,61% dels nens hospitalitzats el 1995 fins a un 1,12% de pacients hospitalitzats l'any 2005.

## 10.2. Mostra de pacients

Durant els cinc anys de realització de l'estudi es van recollir 368 pacients, sense obtenir cap denegació del consentiment informat. La màxima acceptació de participació en l'estudi pot deure's a que era de tipus descriptiu, i en aquest cas, un cop garantit l'anonimat de les dades als tutors legals l'acceptació de la inclusió als estudis sol ser més senzilla. Tots ells van ésser diagnosticats de sèpsia, segons les definicions de 2005<sup>35</sup>, i ingressats a la UCIP.

Hom podria preguntar si els pacients resultants de centres externs eren homogenis als nostres. En aquest cas s'han valorat diversos ítems com per exemple el sexe, l'edat, la presència de disfuncions orgàniques i la gravetat dels pacients, no mostrant diferències estadísticament significatives; pel que podríem concloure que són homogenis. A l'annex 6 es mostra una taula comparativa entre els pacients externs i interns.

Un altre punt de discussió és si aquests pacients externs ens serveixen per a valorar la incidència i la resposta seria no; ja que no podem assegurar que s'hagin inclòs tots els pacients amb sèpsia que han ingressat als respectius centres, i per tant s'han exclòs alhora de calcular-la.

Dels pacients inclosos a l'estudi un 58,7% eren nens (concretament 214), mostrant un discret augment del sexe masculí com s'evidencia en altres estudis sobre processos infecciosos<sup>44,45,150-152</sup>.

La mediana d'edat es situava a 13,7 mesos, amb un RIQ de 2,5 mesos i 4,4 anys. Això és comparable a d'altres estudis pediàtrics<sup>44,45,150,152</sup>.

Un total de 119 pacients presentaven malalties de base, representant el 32,3% del total. Aquest percentatge és baix, considerant altres estudis específics sobre sèpsia pediàtrica en el món desenvolupat, on podem trobar-nos fàcilment fins a un 70-75% de pacients amb comorbiditats<sup>45</sup>. La nostra tendència lliga més amb països llatins, on les comorbiditats es troben al voltant d'un 30-40%, que amb països anglosaxons, amb comorbiditats d'entre 60 i 70%<sup>45,127,150,152,153</sup>. Tanmateix hi ha estudis d'abast mundial que estimen que fins el 49% dels pacients amb sèpsia arreu del món són més vulnerables davant aquesta degut a les seves comorbiditats<sup>150</sup>. La nostra és una UCIP de referència en una àrea d'influència gran; es tracta d'una unitat mixta, mèdica i quirúrgica, i assumeix una gran part dels pacients aguts de la regió, aquest fet podria explicar que la presència de morbiditats sigui menor que en alguns estudis nord-americans.

## 10.3. Característiques de la infecció

### 10.3.1. Focus de la infecció

El focus de la infecció és molt similar al d'altres estudis<sup>37,152</sup>, essent el més freqüent el focus respiratori seguit de les meningitis, el focus abdominal i les infeccions urinàries; per aquest ordre. En la majoria d'estudis el focus a nivell de sistema nerviós central no sol estar descrit amb tanta freqüència com en el nostre; en aquest cas això es deu a l'elevat nombre de meningitis meningocòcciques que van tenir lloc els dos primers anys de l'estudi.

Una explicació per a l'elevat nombre de meningitis podria ser el fet que al nostre centre tots els pacients amb diagnòstic de meningitis bacteriana ingressen en intensius durant 24 hores per a monitoritzar, atès el possible fet que desenvolupin complicacions agudes el procés.

Val a dir que fins a un 28% dels casos es va descriure una bacterièmia sense poder trobar un focus causal, potser lleugerament més casos dels descrits a la literatura<sup>37,152</sup>.

### 10.3.2. Microorganisme

L'aïllament del microorganisme causal es va aconseguir en 249 casos, un 67,7% del total, fet que implica una eficiència molt alta. La majoria dels estudis sobre la epidemiologia de la sèpsia pediàtrica documenten al voltant d'un 50% dels agents causals<sup>127</sup>. Aquests resultats són mèrit d'una bona eficiència del servei de microbiologia i a una actualització i formació continuada en quant a la presa de mostres d'hemocultiu; a més de l'ús de les tècniques moleculars per al diagnòstic de patògens implicats habitualment en la sèpsia com són el pneumococ i el meningococ.

Dels gèrmens obtinguts en predominen els cocs Gram positius seguits dels bacils Gram negatius.

Altres estudis epidemiològics, la majoria americans, mostren també un predomini dels cocs Gram positius. Mentre que aquí predominen les diferents espècies d'estreptococs, amb l'*Streptococcus pneumoniae*, l'*Streptococcus agalactiae* i l'*Streptococcus pyogenes* com a principals; en aquests estudis predominen els estafilococs<sup>37,152</sup>.

Els bacils Gram negatius segueixen en freqüència als cocs Gram positius, fet que és similar a d'altres estudis<sup>44,152</sup>. L'elevat nombre de bacils Gram negatius podria deure's al fet que hi ha un elevat nombre de pacients amb comorbiditats, fet que provoca un nombre major d'infeccions

nosocomials, no obstant aquest fenomen no ha estat valorat en el present treball.

Durant els dos primers anys el principal agent causal va ser la *Neisseria meningitidis*, per posteriorment presentar una davallada en el nombre. Aquesta disminució s'ha presentat abans d'estar disponible la nova vacuna contra el meningococ tipus B al mercat.

El primer any de l'estudi hi ha un nombre major de gèrmens, això es deu a que hi ha més pacients, degut a la presència de pacients d'altres centres, no obstant la proporció dels diferents gèrmens, pel que fa a cocs Gram positius i bacils Gram negatius es manté similar.

Podríem concloure que tot i que els principals gèrmens (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Escherichia coli*) han disminuït, els principals grups s'han mantingut estables mitjançant una diversificació dels microorganismes. A destacar també que el darrer any hi ha hagut un augment significatiu dels casos d'*Streptococcus pyogenes*.

La diferència d'etiologies es dona sobretot entre països desenvolupats i subdesenvolupats, amb una major incidència de sèpsia en els darrers; no obstant entre els països desenvolupats també hi ha diferències; per exemple Jefferson va concloure que a l'Europa occidental hi ha més incidència de malaltia pneumocòccica<sup>154,155</sup>; mentre que a Itàlia hi ha menys incidència de malaltia pneumocòccica i meningocòccica. En el

nostre estudi per exemple hi ha més malaltia pneumocòccica i meningocòccica que a Itàlia<sup>127,155</sup>.

La correcta cobertura antibiòtica, un dels principals factors pronòstics descrits a la literatura<sup>152,156</sup>, s'ha valorat segons el tipus de germen. El fet que en un gran nombre de protocols de tractament de la sèpsia s'utilitzin teràpies d'ampli espectre, amb una cefalosporina de tercera generació i un glicopèptid en la majoria dels casos, fa que entre els cocs Gram positius els índexs de resistències sigui mínim, d'igual manera que amb el meningococ. No obstant, en el cas dels bacils Gram negatius, l'índex de cobertura antibiòtica inadequada arriba fins a un 17'6%, una diferència respecte els dos grups anteriors estadísticament significativa. Els fongs, per la seva poca freqüència no s'han inclòs en aquest darrer anàlisi. Tot i això, l'índex de correcta cobertura antibiòtica comparant amb d'altres estudis realitzats a Estats Units<sup>152</sup>, és similar o inclús discretament superior en el present estudi.

L'elevada presència de bacils Gram negatius i la seva destacada presència de resistències (un 18%) fa que tècniques cada cop més utilitzades com són la detecció de gens multi-resistents mitjançant tècniques de diagnòstic molecular en format “*point of care*” cada cop tinguin més importància<sup>157,158</sup>.

El desesglaonament antibiòtic és d'utilitat al pacient alhora que ajuda molt a la crisi mundial de les resistències antibiòtiques<sup>9</sup>.

## 10.4. Disfuncions orgàniques i mortalitat

La síndrome de resposta inflamatòria sistèmica (SRIS) pot ésser limitada en el temps o bé pot evolucionar a una sèpsia greu o a un xoc sèptic. Les alteracions cardiovasculars produeixen una alteració entre la demanda i l'alliberament d'oxigen a nivell tissular. D'aquesta manera la hipòxia tissular global, a part d'indicar-nos que ens trobem davant una infecció greu, és un element clau en el desenvolupament de la fallida multiorgànica i la mort. Això ens explica el fet que les disfuncions orgàniques no apareixen seqüencialment, sinó que són simultànies.

Es van presentar 201 casos de xoc sèptic (54'8%) i 224 casos (61%) complien criteris de sèpsia greu. Les disfuncions orgàniques més freqüents van ser la cardíaca seguida de la hematològica, amb un 54'8 i un 42'8 per cent dels pacients.

En d'altres estudis<sup>37</sup> podem observar que la presència de pacients amb una sèpsia sense disfunció orgànica és bastant similar (entre el 20 i el 25%), però en el present estudi, una quarta part dels pacients presenta almenys tres disfuncions orgàniques, mentre en la majoria d'estudis els pacients amb tres o més disfuncions orgàniques representen el 5%.

L'estudi de Ruth et al. mostra taxes de disfuncions orgàniques majors, amb un 91% de pacients amb almenys una disfunció i més la meitat amb més de



dues; no obstant aquest estudi inclou només pacients amb sèpsia greu, i tot i que la mortalitat és similar a la nostra presenta un nombre de pacients amb malaltia de base molt més elevat (74%)<sup>44</sup>.

Un total de 159 pacients (43,3%) van presentar més d'una disfunció orgànica, i tal i com es pot valorar en el gràfic 11, com major nombre de disfuncions orgàniques, major mortalitat, de forma estadísticament significativa i d'una manera independent. Aquest fenomen sembla ser degut a la inflamació descontrolada i la hipòxia tissular, que serien més importants en aquests pacients.

En un estudi portat a terme per Thukral et al. la relació entre les disfuncions orgàniques i la mortalitat és similar al nostre<sup>159</sup>; tot i ser d'un país en desenvolupament, la seva elevada incidència de sèpsia fa que els seus resultats en termes de disfunció orgànica siguin equiparables.

## 10.5. Factors de risc de morbiditat

### 10.5.1. Requeriment de tractament inotròpic

El tractament inotròpic va ser requerit per 201 pacients (54,8%), 193 d'ells amb dopamina i 109 d'ells amb adrenalina o noradrenalina, dels quals la major part (excepte 20) ja requerien dopamina.

Si observem les dosis d'inotròpics administrades (mediana dosi de dopamina 11µg/kg/min, i 0,2µg/kg/min en adrenalina o noradrenalina, podem intuir que són dosis no gens menyspreables a la pràctica clínica, sobretot afegint que en 89 casos es van administrar en biteràpia. De fet es considera que 101 pacients (27,4% del total, 49,8% dels pacients amb inotròpics) van requerir dosis altes segons el VIS. L'ús del VIS, tradicionalment aplicat i validat sobretot en cirurgia cardíaca<sup>142</sup>, recentment ha estat aplicat correctament en sèpsia pediàtrica<sup>143</sup>; i tal com podem observar en el present estudi, es relacionava significativament amb la mortalitat.

El tractament amb hidrocortisona a dosi de xoc per sospita d'insuficiència suprarenal en casos de xoc refractari es va administrar en 67 pacients (18,2%).

El coneixement dels factors de risc a desenvolupar un xoc sèptic ens poden ajudar a estratificar el risc dels pacients en el moment de l'ingrés,

ja que la majoria dels pacients que desenvolupen un xoc sèptic ho fan les primeres hores després de l'arribada a l'hospital<sup>160</sup>. Els principals factors predictors de requeriment d'inotrópics van ser la presència de sèpsia greu, de fallada multiorgànica i de disfuncions orgàniques.

Altres factors destacables en quant a la necessitat d'inotrópics foren la presència de malaltia de base i d'infecció nosocomial amb associació estadísticament significativa.

A nivell de dades analítiques els pacients que requeriren inotrópics presentaven xifres de leucòcits, neutròfils, plaquetes i fibrinogen estadísticament més baixes a més de tenir un menor pH i un lactat més alt, aquest darrer molt comentat en altres estudis<sup>160,161</sup>. Si es realitza una valoració per criteris dicotòmics, el principal predictor de requeriment de vasopresors era en aquest cas és la presència de trombopènia; amb una OR fins a 8 vegades major, com s'ha vist en pacients adults<sup>162</sup>. La resta d'alteracions analítiques també s'hi van mostrar associades.

La confirmació microbiològica i el germen causal no van mostrar una major tendència al requeriment d'inotrópics, de fet, la presència d'una meningitis va resultar ser un possible factor protector, potser per la hipertensió intracranial que pugui presentar el pacient (a nivell clínic sol manifestar-se com a hipertensió arterial) o pel fet que si el germen està

confinat en un focus concret i no està disseminat podria fer que aquest pacient esdevingués més estable.

La necessitat d'inotrópics també es relacionà amb la necessitat de VM, amb un augment de l'estada mitjana a UCIP i d'estada total a l'hospital.

### **10.5.2. Necessitat de ventilació mecànica**

La necessitat de VM convencional va ser del 59,5% (n 219) amb una mediana de 5 dies d'intubació (RIQ 3-9 dies). Un total de 114 pacients van requerir VNI, 97 abans o després de la VM convencional i els 17 restants (14,9% respecte els pacients amb VNI i un 6% respecte el total) van requerir únicament VNI.

La necessitat de VM és lleugerament inferior a la d'altres estudis similars realitzats en països desenvolupats, on s'han arribat a taxes de fins al 75%<sup>37</sup>. En aquests estudis mostren una tendència a l'alça en la necessitat de VM, és a dir, cada cop hi ha més pacients sèptics pediàtrics que precisen de VM.

A part d'una major necessitat d'intubació, la durada de la VM també és major (20 dies en altres estudis versus 5 dies en el nostre cas)<sup>152</sup>. Una explicació podria ser l'àmplia experiència i utilització de la VNI en la nostra UCIP. Aquest fet facilita que s'indiqui la VNI de forma precoç i

pugui ser útil per a estabilitzar al pacient en el moment inicial. També condiona que la retirada de la VM sigui precoç donat que sovint s'indica la VNI de forma electiva post extubació.

Els principals predictors de necessitat de VM van ser la sèpsia greu, la fallada multiorgànica i les diferents disfuncions orgàniques, en especial la lesió pulmonar aguda i les que condicionen inestabilitat hemodinàmica, amb augments de probabilitat de fins a 15 vegades respecte no presentar-ho.

La malaltia de base i la infecció nosocomial també s'associaren significativament amb la necessitat de VM. De fet la VM, a part de relacionar-se estadísticament amb l'adquisició de malaltia nosocomial, n'és un predictor independent de mortalitat<sup>163</sup>.

Les alteracions analítiques s'associaren amb la necessitat de VM, també en aquest cas essent la trombopènia el factor més clarament associat. La hiperlactacidèmia no va mostrar significació estadística en aquest cas però sí una tendència al respecte.

La confirmació microbiològica sí que va evidenciar resultats significatius, associats a bacils Gram negatius. En aquest cas l'associació estadística en podria ser una conseqüència en comptes de la causa, ja que la presència de pneumònia associada a VM i provocada per bacils Gram negatius és un dels paradigmes d'infecció nosocomial en unitats de cures intensives.

Dos factors que es relacionen amb la necessitat d'inotrópics així com amb la de VNI són la presència d'hiperglucèmia i la necessitat d'hemoderivats.

### **10.5.3. Estada augmentada**

L'estada mitjana a Cures Intensives fou de 8,11 dies (desviació estàndard 9,26 dies) i l'estada mitjana a l'hospital és de 21 dies (DE 22,9 dies). Donat que l'estada no presenta una distribució normal, les seves medianes i el rang interquartil són de 5 dies (RIQ 2-10 dies) d'estada a UCIP i 14 dies (RIQ 9-23 dies) pel que fa a l'estada hospitalària. Aquests valors d'estada a intensius i d'estada hospitalària són similars a centres amb gran quantitat de recursos<sup>44,45</sup>, com per exemple en un estudi realitzat per Balamuth<sup>45</sup>, en el que comparava les estades a intensius i a l'hospital segons els diferents sistemes de codificació existents, en aquest estudi l'estada no variava a cap dels tipus de codificació i era totalment equiparable a la nostra.

En l'estudi de Paul et al. s'observaren estades a intensius similars a les nostres, sempre i quan les guies de pràctica clínica s'acomplissin correctament; malauradament això succeïa en un terç dels pacients<sup>164</sup>.

Varis factors s'associen a un augment de l'estada a cures intensives (enteses per aquelles superiors a 8 dies) i un augment de l'estada

hospitalària (aquella superior a 14 dies). Els principals són la fallada multiorgànica, la sèpsia greu i les disfuncions cardiovasculars i respiratòria<sup>37</sup>.

En alguns estudis es valora com llarga estada en intensius aquella superior a 3 dies<sup>165</sup>. En el present estudi s'ha escollit com estada augmentada a Cures Intensives com aquella superior a 8 dies, que correspon a la mitjana.

La presència d'infecció nosocomial i la malaltia de base també n'augmenten l'estada, un fet del tot descrit en pacients adults i pediàtrics en diferents estudis<sup>37</sup>.

La necessitat de tractaments específics, com són els hemoderivats o la presència d'hiperglucèmia s'associen significativament amb una major estada, tant a intensius com a l'hospital.

A nivell analític, segueix essent la trombopènia el principal factor predictor d'una estada augmentada, seguida de l'anèmia i la leucopènia.

#### **10.5.4. Necessitat d'ingrés a intensius**

En base a la necessitat de tractaments específics, com són els inotròpics, a la necessitat de VM, o de teràpies extra-corpòries; s'ha creat una variable que defineix la necessitat d'ingrés a UCIP, per tal de valorar quins factors

poden fer sospitar quins pacients seran tributaris d'una teràpia intensiva, i per tant poder portar-los-la de manera precoç.

En alguns centres la necessitat d'una sobrecàrrega de volum superior o igual a 60ml per kilogram de pes és criteri d'ingrés a intensius pediàtrics independentment que el malalt estigui estable un cop acabada la ressuscitació<sup>166</sup>, per tal de monitoritzar posteriorment al pacient. S'ha de considerar que el pacient pot presentar en aquests casos signes de sobrecarrega de volum, ja de forma inicial o bé de manera més diferida.

L'existència de disfunció orgànica s'associà de forma evident a la necessitat d'ingrés en UCIP doncs n'haurien de ser un criteri d'ingrés. La confirmació microbiològica es relaciona amb l'ingrés pel que fa a la presència de bacils Gram negatius, aquest fet, tal com s'ha comentat anteriorment, podria relacionar-se amb el diagnòstic d'infecció nosocomial i a la presència de pneumònia associada a VM.

Dos factors a destacar, donat que no s'han descrit prèviament a la literatura, que s'hi associen són la necessitat d'hemoderivats i la presència d'hiperglucèmia. Aquests dos factors, a l'associar-se significativament amb la necessitat d'ingrés a intensius, a l'augment de l'estança hospitalària; i amb la necessitat de VM o de requeriment d'inotròpics els fa predictors de morbiditat. De fet, es podrien associar a altres factors per tal de decidir



si un pacient ingressa a intensius o no, encara que no presentin disfunció orgànica en aquell moment.

## 10.6. Factors de risc de mortalitat

Les guies de consens i iniciatives com la campanya “Sobreviure a la sèpsia”<sup>9,88</sup> han establert la “teràpia orientada a objectius<sup>167,168</sup>”, en la que l’avaluació hemodinàmica precoç sobre troballes físiques, signes vitals i diüresi marca el “tempo” del tractament amb l’objectiu final de disminuir la mortalitat. No obstant, en alguns casos de xoc sèptic i sèpsia greu existeix hipòxia tissular global persistent. En aquests casos una estratègia més acceptada s’anomena reanimació quantitativa, i implicaria paràmetres hemodinàmics i analítics més específics, com la saturació venosa mixta, paràmetres hemodinàmics indirectes mitjançant l’hemodilució, etc. en aquells pacients que ho necessitin, per tal de dirigir la teràpia i millorar l’evolució dels malalts. Està demostrat que la reanimació quantitativa disminueix clarament la mortalitat<sup>169</sup>.

En pacients pediàtrics, l’evidència de l’efectivitat d’aquestes estratègies de teràpia orientada per dades clíniques i posteriorment multi paramètriques, es basa en dos estudis que van trobar un millor pronòstic després d’un tractament agressiu amb càrregues de volum<sup>170,171</sup>. Posteriorment diversos estudis observacionals en nens han establert que el reconeixement i la ressuscitació precoç poden reduir la mortalitat i l’estada hospitalària<sup>164,172–176</sup>.

En un context de recursos escassos, o en tot cas més escassos del que es voldrien, de distribució desigual; estaríem obligats a establir la prevalença i

els factors pronòstics de la sèpsia<sup>177,178</sup>. Definir els factors pronòstics de morbiditat i mortalitat adequats ens pot ajudar a establir quins pacients poden beneficiar-se d'una teràpia orientada a uns objectius més adequats a la gravetat del procés així com escollir quins pacients poden beneficiar-se d'una monitorització cruenta o tractaments addicionals.

La mortalitat en pacients sèptics pediàtrics es situa entre el 10 i el 25 per cent, segons les sèries descrites en la literatura<sup>39,127,150</sup>. En el nostre cas estaríem prop de la forquilla baixa amb un 9'5% en el cas d'aquest estudi, resultats similars a un estudi epidemiològic americà de pacients sèptics en general<sup>37</sup>.

El fet que la mortalitat de l'estudi sigui menor podria deure's a varis fenòmens. Un d'ells és fet que no només s'inclouen pacients amb sèpsia greu. De fet en alguns estudis, ja mencionats<sup>45</sup>, en els que es comparaven els casos de sèpsia segons les diferents codificacions en bases de dades retrospectives, la mortalitat variava des d'un 25% fins a un 8,2%. Un altre factor a tenir en compte és al fet que no tots els estudis tenen pacients similars, doncs alguns determinen la mortalitat en pacients amb criteris de sèpsia greu i d'altres en pacients sèptics en general. En el nostre cas la mortalitat global és del 9,5% i dels pacients amb sèpsia greu és de 14,7%, en estudis similars la mortalitat de la sèpsia greu és d'entre el 15 i el 31%<sup>38,39,41,44,45</sup>. Altres factors que podrien alterar a la baixa la mortalitat de l'estudi és el fet que no s'inclouen pacients amb sèpsia neonatal precoç i ni a pacients d'unitats de cures intensives neonatals, on la mortalitat per aquests casos és més elevada.

En l'estudi d'Odetola et al. es mostrava una mortalitat substancialment menor (4,2%)<sup>124</sup> que en el nostre cas; però en aquest estudi la diferència envers el nostre és el fet que també incloïa pacients que si bé compleixen els criteris de sèpsia de 2005, no precisen l'ingrés a intensius. Si bé la presència de malaltia de base era similar a la nostra no succeïa el mateix amb les disfuncions orgàniques, en menor nombre; i per tant seria esperable que la mortalitat també fos menor.

La presència de malaltia de base s'ha relacionat de manera estadísticament significativa amb una major mortalitat; de la mateixa manera que ho ha fet la infecció nosocomial. La infecció nosocomial incrementa la mortalitat a més que s'associa a una estança a intensius i a l'hospital perllongada<sup>179-183</sup>. Els exponents serien la bacterièmia associada a catèter, la infecció urinària associada a sondatge vesical o la pneumònia associada a VM. Per aquest motiu han sorgit varies iniciatives per minimitzar-ne els riscos de que es presentin<sup>184,185</sup>.

Altres estudis també han mostrat que la malaltia de base s'associa estadísticament amb un augment de la mortalitat<sup>37,44</sup>; la qual cosa s'agreuja al fet que en aquests estudis la presència de comorbiditats és bastant major que en el nostre, la forquilla és bastant ampla (47-74%). La diferència de molts d'aquests estudis respecte el nostre és al fet que associant infecció nosocomial i presència de malalties de base, aquesta darrera es veu anul·lada;

i per tant la infecció nosocomial és un factor independent de mortalitat i d'augment de l'estada hospitalària.

Aquest estudi no va mostrar diferències estadísticament significatives pel que es refereix a diferència de mortalitat segons el sexe, tot i haver-hi una major proporció de nens (n 214; 58,7%). Això difereix d'alguns estudis en el que es mostrava el sexe masculí com a factor de risc<sup>40,186</sup>, no obstant aquests estudis inclouen pacients neonatals i prematurs, on sí s'ha demostrat un augment de la supervivència en pacients de gènere femení. També s'han vist diferències en el pronòstic segons el gènere en pacients adults<sup>177</sup>. No obstant aquesta associació de la mortalitat i el gènere no sempre s'observa<sup>37</sup>.

En el present estudi s'observà una associació entre diferents tipus de microorganismes i una major mortalitat. Concretament els bacils Gram negatius i sobretot la malaltia fúngica presenten una mortalitat més elevada que els cocs Gram positius o que el meningococ. Si bé ja van descriure Ruth et al. i Hartman et al. que la mortalitat diferia segons el tipus de germen<sup>37,44</sup>, cada estudi presenta xifres de mortalitat diferents, tot i haver-se realitzat ambdós als Estats Units. El nostre cas s'assembla més al primer, amb una major mortalitat per bacils Gram negatius i fongs. Una explicació per aquesta major mortalitat és el fet que la malaltia nosocomial, que presenta xifres de mortalitat superiors al 20% en el present estudi, es pot associar a bacils Gram negatius i malaltia fúngica. El segon article mostra una major mortalitat per meningococ, que en el present estudi no s'observa. Una de les raons seria

l'elevat grau de coneixement dels signes que pot ocasionar una sèpsia meningocòccica entre els facultatius de la nostra regió i per tant a un correcte inici del tractament antibiòtic precoç; no obstant aquest factor no s'ha avaluat en el present estudi.

Un estudi realitzat per Pereira et al. tot i que era principalment orientat a infecció nosocomial, mostrava taxes de mortalitat en general i específicament en bacils Gram negatius i fongs similar a la nostra<sup>153</sup>. L'excessiva mortalitat en el cas dels fongs podria correspondre al retard en el diagnòstic i per tant en el tractament, en el nostre cas, però, al presentar una mostra tant petita no s'han demostrat les diferències que per comparació s'hi observen, i per tant és difícil poder-ne treure conclusions.

La presència de fallida multiorgànica és un dels factors que augmenta la mortalitat de manera significativa amb una OR molt alta, i de manera independent. Tal com van mostrar Leclerk et al<sup>187</sup>. la presència de fallida multiorgànica és un factor de mal pronòstic independent de la gravetat intrínseca i de l'etiologia del procés sèptic. Altres estudis mostren unes OR més altes, de fins a 20 per aquest concepte<sup>44</sup>.

Altres estudis<sup>86,126</sup> també mostren que la presència de xoc i per tant la necessitat d'agents vasoactius, la presència de neutropènia o l'ús inapropiat d'antibiòtics s'ha associat a una augment de la mortalitat.

La presència de neutropènia s'ha relacionat estadísticament com un factor de risc de mortalitat; aquest factor probablement es deu a què la mostra que de pacients és relativament gran. En d'altres estudis amb mostres més reduïdes, com per exemple el de Kutko et al. que presentava una quarta part dels pacients, si veia una tendència però no s'hi associava estadísticament<sup>39</sup>.

La presència d'hiperglucèmia s'ha observat com un factor pronòstic en aquest estudi, no només de mortalitat, sinó de morbiditat a tots els efectes: com a necessitat de VM i de tractament inotròpic així com a predictor de necessitat d'ingrés a intensius. Aquestes dades concorden amb observacions realitzades tant en pacients adults com en pediatria<sup>188-191</sup>, que mostren que en pacients pediàtrics crítics, des de pacients sèptics fins a grans cremats, la presència d'hiperglucèmia pot associar-se a un major índex de disfunció orgànica i a un augment de mortalitat<sup>192-195</sup>. De fet la Surviving Sepsis Campaign ja estableix que s'han de monitoritzar els nivells de glucosa en pacients amb una sèpsia; i on hi havia més discussió era el llindar de tractament. Inicialment es va establir un llindar rígid com a objectiu alhora d'iniciar un tractament amb insulina, però es va observar que es produïen efectes secundaris de la hipoglucèmia, motiu pel que finalment la majoria de guies recomanen mantenir un llindar més flexible<sup>196-198</sup>.

Les escales de gravetat s'han usat àmpliament en la valoració dels pacients crítics, també en pediatria. L'escala PRISM (Pediatric Risk of Mortality score) és una d'elles i en el present estudi la puntuació del PRISM ha mostrat una

relació estadísticament significativa amb la mortalitat (OR 1,12), la necessitat d'inotròpics (OR 1,21), de ventilació mecànica (OR 1,17), d'una estada augmentada a UCIP i a l'hospital (la mateixa OR de 1,14 les dues), així com d'ingrés a intensius (OR 1,27). De fet tant la versió del PRISM-III com el PRISM-IV (que valora els mateixos ítems però durant les primeres 4 hores d'ingrés) s'han relacionat amb el risc de morir i també amb la morbiditat<sup>199,200</sup>; com succeeix en el present estudi.



### **10.6.1. Estudi multivariant dels factors de risc de mortalitat**

Utilitzant les principals variables significatives en el model univariant s'han realitzat correlacions multivariants per tal de veure les principals variables relacionades independentment amb la mortalitat.

#### **Sèpsia en general.**

Podem observar que les principals eren la presència d'acidosis metabòlica, al fet que l'origen de la infecció sigui nosocomial, i a les disfuncions hematològica i neurològica; essent també independentment associades la trombopènia i la neutropènia.

L'acidosis metabòlica i la hiperlactacidèmia s'han associat a la mortalitat en nombrosos estudis<sup>201-203</sup>. En el present estudi, ambdós van resultar significatiu en l'estudi univariant, però a l'estar íntimament relacionats, només un d'ells es pot obtenir en l'estudi multivariant de manera independent. De fet, tal com es mostra en l'estudi univariant, la disminució del lactat s'associa a una disminució de la mortalitat, amb una reducció de la mortalitat del 50% en cas que aquesta sigui en les primeres hores d'ingrés. Aquest fet lliga amb d'altres estudis que conclouen que la

disminució del lactat a part de disminuir la mortalitat<sup>161,203</sup> pot ésser utilitzada com a indicador en el tractament<sup>204,205</sup>.

El fet que la infecció nosocomial s'associés independentment a una mortalitat més elevada i que aquesta anul·lés al fet de presentar una malaltia de base no és un fet desconegut fins ara; en un estudi de Yograj et al. que valorava la incidència de les infeccions nosocomials en les UCIP va observar que tant la presència de comorbiditats com d'infecció nosocomial s'associaven de manera depenent als dies d'ingrés<sup>206</sup>.

Les disfuncions neurològica i hematològica s'han relacionat independentment amb una major mortalitat, mostrant la importància que presenten alhora d'avaluar correctament als pacients. De fet en un estudi multicèntric realitzat en pacients amb un xoc tòxic estreptocòccic en UCIP espanyoles, es va observar una taxa de disfuncions orgàniques, en especial de disfunció hematològica i neurològica bastant elevada, més encara que les del present estudi<sup>207</sup>. En aquest estudi la taxa de mortalitat superava el 30%.

### **Sèpsia nosocomial.**

Donada la importància de la infecció nosocomial es van realitzar les mateixes anàlisis per subgrups. Pel que fa als predictors de mortalitat en cas d'infecció nosocomial:

Podem observar que els criteris de sèpsia greu n'és un dels principals, ja que tradueix la disfunció orgànica i per tant més gravetat intrínseca i més hipòxia tissular.

Segueix l'acidosi metabòlica, que també alhora tradueix la hipòxia tissular i la dificultat per a l'organisme afecte d'una infecció de compensar l'homeòstasi interna.

La disfunció neurològica probablement tradueix un estat més deteriorat del pacient, ja que normalment això succeeix en etapes tardanes del xoc; i posteriorment es pugui relacionar al un diagnòstic tardà. No és un objectiu d'aquest estudi valorar el temps entre l'aparició dels primers símptomes i l'establiment d'un diagnòstic adequat, d'altra banda relacionat fermament amb el pronòstic, però la presència de signes i símptomes més aviat tardans del xoc ho podrien suggerir.

En cas d'infecció nosocomial es va detectar que la presència de xoc sèptic i de requeriment d'hemoderivats n'és un factor protector en aquest subgrup de pacients. La raó exacta no es coneix, probablement pel que fa als hemoderivats sigui perquè als pacients que s'han de transfondre normalment presenten millor seguiment i monitorització. Pel que fa a la presència de xoc sèptic, probablement els pacients amb una hipotensió d'inici el diagnòstic és més precoç que a d'altres pacients i el tractament és més agressiu d'entrada.

### **Sèpsia nosocomial en pacient oncològic.**

Classificant amb més detall el tipus de pacient es van separar les infeccions nosocomials dels pacients oncològics de la resta d'infeccions nosocomials. En el primer cas i només amb una mostra de 20 pacients l'únic factor predictor que es va detectar fou la correcta teràpia antibiòtica empírica d'aquests pacients, que ens pot fer disminuir la OR de mortalitat fins a 0'04. Aquest fet mostra la importància de l'antibioteràpia empírica ajustada als gèrmens més freqüents i a les seves sensibilitats antibiòtiques de cada centre. Sovint és una tasca poc reconeguda als epidemiòlegs clínics i als serveis de microbiologia de cada centre, però és de gran importància, tal com mostren els estudis EPINE i EPPS<sup>208</sup>.

### **Sèpsia nosocomial en pacient no oncològic.**

El segon subgrup de pacients amb malaltia nosocomial presenten l'acidosi metabòlica i la trombopènia com a principal factor de risc.

En un estudi en pacients amb neutropènia, Ramzi et al. va establir que els principals indicadors de mortalitat eren la presència d'acidosi metabòlica i la correcta cobertura antibiòtica<sup>201,209</sup>. Si bé és cert que en aquest estudi s'inclouïen pacients oncològics, aquests resultats concorden amb els dos subgrups de malaltia nosocomial, els oncològics i els no oncològics.

Sobre el paper de la trombopènia i la seva associació amb la mortalitat, es descriu en un subapartat més endavant.

### **Sèpsia comunitària.**

En pacients amb una sèpsia adquirida en la comunitat els principals indicadors independents predictors de mortalitat són la presència de leucopènia, la disfunció hematològica i el xoc refractari.

El principal n'és la leucopènia, amb una OR de fins a 49; cosa que indica que la seva presència és un indicador que el procés infecciós és greu, independentment de les característiques hemodinàmiques que presenti el pacient en el moment de l'ingrés, tal i com es pot observar no només en l'estudi multivariant, sinó també en l'arbre de classificació. Aquesta relació també s'ha vist en altres estudis<sup>143,202</sup>, a més, la leucopènia i més concretament la limfopènia, és un factor de risc per a desenvolupar una infecció nosocomial, que agreujaria més encara el pronòstic<sup>165</sup>.

La disfunció hematològica es va associar estadísticament amb la mortalitat i gran part d'aquest fet és degut a la presència de trombopènia. Sobre el paper de la trombopènia i la seva associació amb la mortalitat, es descriu en un subapartat més endavant.

El xoc refractari tradueix al fet que aquest xoc requereixi més d'un tractament inotrópic, i segons el protocol del nostre centre s'ha de valorar

la presència d'insuficiència suprarenal relativa. Una de les possibles limitacions d'aquest estudi seria el fet que no s'han valorat el cortisol ni s'ha realitzat cap test de corticotropina<sup>210</sup>.

### **Trombopènia i mortalitat.**

Molts programes de recerca han intentat millorar l'atenció als pacients sèptics mitjançant eines per diferenciar aquells pacients amb un xoc sèptic en funció de l'estratificació del risc o del seu fenotip clínic<sup>211,212</sup>. Algunes d'aquestes iniciatives s'emmarquen dins el concepte PIRO<sup>117-121</sup>.

La trombopènia associada a la disfunció multiorgànica s'ha proposat com un fenotip diferenciat dins del xoc sèptic<sup>213</sup>. Es defineix com aquella disfunció multiorgànica associada a una trombopènia i es postula que el mecanisme d'acció seria una microangiopatia similar a la produïda per la púrpura trombòtica trombocitopènica, en la que també hi intervindrien molècules com les metal·loproteïnes, les desintegrines el factor de von Willebrand i la proteïna ADAMTS-13<sup>214-216</sup>.

Alguns sectors postulen que el recanvi plasmàtic podria ser beneficiós en aquest grup de pacients però no s'ha arribat a mostrar un benefici adequat i el grau d'evidència és encara pobre<sup>213</sup>.

En un estudi molt interessant dut a terme per Wong et al. s'intenta usar el que anomenen Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model per classificar

diferents subgrups de sèpsia segons alguns marcadors biològics; així poder establir a quins pacients els seria beneficiós un tractament determinat<sup>217</sup>.

És un estudi ben dissenyat i estadísticament impecable; però amb algunes limitacions. La primera és que observen que la trombopènia és un factor de risc tan potent que es veuen obligats a afegir-la al model. Aquest fet passa també en el present estudi, tal com es pot observar en tots els apartats de l'estudi, la trombopènia és un dels factors de mortalitat i morbiditat més potents que hem trobat. Una altra limitació és que desenvolupen un model a partir d'uns biomarcadors molt específics, que difícilment s'usaran a la pràctica diària a curt termini arreu del món. Tot i ser una limitació, per al present n'és una fortalesa, ja que el nostre estudi ens permet definir uns subgrups ajustat al risc amb paràmetres que es poden obtenir fàcilment en qualsevol centre sanitari arreu del món.

## 10.7. Arbre de classificació dels factors de risc de mortalitat

Les guies de pràctica clínica s'elaboren a partir d'una sèrie de recomanacions establertes per les principals societats mèdiques i la *Surviving Sepsis Campaign*, que estableixen principalment una sèrie d'objectius, l'acompliment dels quals s'ha relacionat amb un millor pronòstic, com s'ha comentat prèviament. El millor pronòstic no solament és degut a una reducció de mortalitat<sup>218</sup>, el compliment dels objectius també es relaciona amb una menor necessitat de tractament inotròpic, teràpia renal substitutiva<sup>218</sup> o inclòs una menor estança hospitalària. La major part d'aquests objectius es refereixen a la ressuscitació inicial, l'anomenada hora d'or, i al tractament de suport.

S'han realitzat diversos estudis per establir quins tractaments poden millorar el pronòstic de la sèpsia, i només establint una correcta ressuscitació inicial i traslladant als pacients allà on es puguin realitzar els tractaments de suport necessaris s'ha vist que es redueix significativament la mortalitat<sup>171,176,219</sup>.

També s'ha observat alguns centres, que aquests objectius no sempre es fan correctament o en el moment adequat, i per aquest motiu molts



esforços s'han dedicat a implementar els objectius de ressuscitació diferents àmbits<sup>164,166,173</sup>.

La importància en implementar uns sistemes de ressuscitació adequats a nivell global es deu a què segons un estudi a Regne Unit s'ha estimat que més del 50% dels pacients amb una sèpsia greu es moren les primeres 24 hores; i que la meitat d'aquests es moren abans d'ingressar a la UCIP<sup>220</sup>. Un altre estudi conclou que dels pacients pediàtrics que ingressen per una sèpsia a les UCIP italianes, un terç es mor en les primeres 24 hores<sup>127</sup>. La major part dels pacients amb una sèpsia desenvolupen les disfuncions orgàniques durant la seva estada a l'hospital, doncs només un terç en presenten a la seva arribada a urgències<sup>160,164</sup>. I molts dels pacients es presenten en serveis d'urgències que no presenten serveis d'intensius pediàtrics apropiats<sup>221</sup>.

Hi ha diverses estratègies descrites que poden servir per reduir la mortalitat en la sèpsia, entre les que s'inclouen els programes d'implementació de les guies de pràctica clínica, la millora de l'accés als antibiòtics i la selecció precoç dels pacients<sup>222-225</sup>.

Actualment hi ha molta esperança en les noves tecnologies, i sobretot en el ram de la genòmica, la transcriptòmica, la proteòmica i la metabolòmica; per establir i implementar els marcadors específics capaços de marcar un diagnòstic i un pronòstic encertat i alhora, guiar-

nos pel que fa a quin tractament és el més adequat per a cada pacient, podent així individualitzar-lo<sup>212,226</sup>. La heterogeneïtat dels pacients sèptics és un factor que motiva aquesta esperança.

Els arbres de classificació ens ajuden a establir correctament els riscos de determinats subgrups de pacients, d'aquesta manera podem trobar una major mortalitat en els següents subgrups:

### **Població general amb mostra global**

La mostra global de població general ens inclou tant la sèpsia nosocomial com la comunitària, en aquest cas, dos dels subgrups amb una major mortalitat, ambdues lligades a la presència de trombopènia. Tal com s'ha comentat anteriorment, la infecció nosocomial i la trombopènia són factors pronòstics molt potents de mortalitat, i en aquest cas els subgrups d'aquests pacients els presenten<sup>162,206,227,228</sup>. No obstant, l'arbre de classificació permet estratificar aquest risc i establir el pes relatiu d'aquests factors de risc, per tant podríem dir que en pacients amb trombopènia i infecció nosocomial, el fet de presentar anèmia o neutropènia tindria un valor similar a nivell de risc. I igualment també ens permetria comentar que una hiperlactacidèmia important (major de 5'35mmol/L) seria un factor de risc d'un nivell similar al dels altres grups. Aquests resultats no es troben en altres articles que valoren els diferents factors de risc de mortalitat per separat<sup>117,229</sup>.

## **Pacients nosocomials no oncològics**

En pacients oncològics no tenim una mostra suficient com per a realitzar aquest anàlisi estadístic en concret, però si que es va realitzar en sèpsia nosocomial de pacients no oncològics, mostrant que la disfunció hematològica associada a anèmia presenta una mortalitat molt més elevada. Aquestes troballes també es troben associades a la mortalitat en d'altres estudis<sup>217</sup>, no obstant el valor rau en el fet que es tracti de pacients no oncològics, on el nombre de pacients amb trombopènia i/o anèmia és molt menor, i per tant la seva troballa ens indicaria la necessitat d'una monitorització intensiva.

## **Sèpsia comunitària**

El subgrup de pacients amb leucopènia i un valor de PCT major de 117ng/ml tractant-se de sèpsia comunitària, presenta una mortalitat molt elevada. En altres estudis ja s'ha demostrat que la leucopènia presenta un pitjor pronòstic<sup>229</sup> i que uns PCT major de 10ng/ml té més probabilitat de presentar disfunció multiorgànica<sup>139</sup>; però la presència d'ambdues s'associa a una mortalitat molt elevada i al diagnosticar-les hauria de ser imperatiu de monitoritzar intensivament i tractar agressivament al pacient.

D'aquesta manera, independentment de l'estat clínic, que ja de per si hauria de ser criteri de derivació a una unitat d'intensius pediàtrics, podem

establir uns criteris analítics a partir dels quals els pacients han de ser tractats més agressivament i/o derivats precoçment allà on puguin ésser tractats adequadament.

## 10.8. Comportament de la procalcitonina

Entre els diferents biomarcadors que s'han estudiat en pacients sèptics, la PCT és un dels més fiables per diagnosticar una sèpsia i per establir-ne la gravetat i el pronòstic<sup>230,231</sup>.

Abans de comentar els resultats, és convenient aclarir que s'ha decidit realitzar les anàlisis estadístiques amb la PCT mitjançant la mediana i les proves pertinents enlloc d'altres mesures de tendència central. El motiu és que a part d'haver-hi alguns nivells extrems (molt propers per la part baixa i molt llunyans per la part alta del rang de detecció), la corba de resultats no mostrava criteris de normalitat.

Els valors de PCT en els pacients amb sèpsia van presentar un pic entre les 12 i les 24 hores d'ingrés, tal com es mostra a la figura 18, per a disminuir posteriorment. La corba de cinètica és similar a la d'estudis previs sobre la PCT<sup>232</sup>. El fet que sigui bastant precoç i disminueixi a partir de les 12-24 hores ajuda a què sigui un dels biomarcadors més sensible de malaltia bacteriana invasiva<sup>233-235</sup>.

Els valors de PCT han resultat estadísticament més baixos en cas d'infeccions nosocomials; i tal com mostra la xifra de mortalitat en IN, no és que aquestes siguin més greus; sinó que potser hi ha algun altre factor que hi intervingui. Aquest factor podria ser el germen causal.

### **10.8.1. Comportament segons el germen**

Segons el present estudi els valors de PCT a l'ingrés i durant les primeres 24 hores d'ingrés són diferents segons el tipus de germen causal. Concretament els bacils Gram negatius i els fongs presentaven nivells de PCT més baixos a l'ingrés, les 12 hores i a les 24 hores d'ingrés. Aquesta diferència es pot observar, tant per separat com en conjunt en les figures de la 19 fins la 23.

S'ha de dir que tot i haver-hi diferències, i ser aquestes significatives, els valors mitjans de la PCT són sempre superiors als llindars de diagnòstic establerts i ben documentats per les malalties bacterianes invasives; cosa que tranquil·litza i n'augmenta la confiança<sup>236</sup>.

### **10.8.2. Comportament segons la mortalitat**

Els valors de PCT presenten diferències significatives entre els diferents pacients segons el desenllaç, aquestes diferències són evidents en les primeres 12 hores, mentre que a partir de llavors manquen de significació clínica. Aquest fet podria deure's al fet que una part important dels pacients moren les primeres hores, i per tant no es pot realitzar una cinètica sencera de tots els pacients.

No obstant aquesta tendència s'emmarca dins el paper pronòstic de la PCT, tal com mostren molts estudis publicats<sup>237</sup>. Això també ho ratifica el fet que la

disminució de la PCT en les primeres 48 hores s'associï a la supervivència de manera significativa.

Al contrari que la PCT, la PCR no ha mostrat cap d'aquestes associacions amb el germen causal i la mortalitat. Sembla doncs, que a hores d'ara, el paper de la PCR serà més aviat a ser relegada a un segon terme<sup>237</sup>.

Un altre paper de la PCT és en la discontinuació del tractament antibiòtic, àmpliament estudiada<sup>19,238</sup>. En el present estudi, tot i trobar una tendència cap a la correcta cobertura aquesta associació no és significativa.

## 10.9. Limitacions de l'estudi

Pel que respecta a les limitacions de l'estudi, caldria esmentar el càlcul de la incidència de sèpsia. Quan es calcula sense obtenir de forma exacta totes les dades completes d'una població, sempre és motiu de debat. La limitació es basaria en que el fet de no concretar de forma exacte tots els casos que es donen en una població donat que comportaria que la incidència pogués ser inferior a la real. Com a contrapunt, podríem trobar que en ser el nostre hospital un centre de referència, podria ser que s'hi derivessin més casos dels que pertocarien per zona geogràfica, amb el que la incidència calculada seria superior a la real. En el nostre cas, pel fet que no podíem assegurar la població de les unitats d'intensius d'altres zones, només es van incloure pacients de Catalunya. D'altra banda, es van utilitzar taxes de captació de pacients respecte el total de Catalunya per tal de minimitzar l'efecte "centre de referència".

Una altra limitació a l'hora de generalitzar els resultats de l'estudi seria el fet que els pacients del nostre centre i els pacients d'altres centres fossin diferents. Si bé el nombre és bastant desigual, cosa que podria indicar un biaix de selecció, els principals índexs de gravetat no mostren diferències estadísticament significatives.

Una tercera limitació que cal considerar, és que podria donar-se el fet que alguns dels pacients inclosos en el nostre estudi ingressessin en la UCIP, no



tant per a rebre tractament com per a mantenir unes hores d'observació (pacients que ingressen de nit, nens d'edats menors, nens amb patologia de base). Aquest fet podria haver esbiaixat els pacients inclosos en l'estudi perquè potser l'admissió a UCIP no seria imperativa. En tot cas, es va assegurar que tots els pacients inclosos en l'estudi complissin els criteris de sèpsia (segons les definicions del 2005).



# Conclusions



# 11. Conclusions

1.1. La taxa de casos de sèpsia en pediatria, en el nostre entorn, va resultar de 0,58 pacients per cada 100 altes o de 22,67 nous casos anuals per cada cent mil nens, xifra similar a la reportada en estudis internacionals.

El germen més freqüentment implicat va ser *Neisseria meningitidis*, seguit de *Streptococcus pneumoniae*. En els darrers anys però, la presència de *Neisseria meningitidis* ha disminuït de forma significativa,  $p=0,022$ .

1.2. La taxa de mortalitat en la sèpsia en general fou de 9,5% i de 15,4% en el xoc sèptic. Aquestes dades són concordants amb publicacions recents en pediatria.

1.3. Els principals factors pronòstics relacionats amb la mortalitat, que es van associar de forma independent i estadísticament significativa en l'anàlisi multivariat foren: la presència d'acidosis metabòlica ( $p=0,005$ ; OR 18,32), el fet que la sèpsia fos nosocomial ( $p<0,001$ ; OR 13,20), la presència de trombopènia ( $p=0,034$ ; OR 5,52), de disfunció hematològica ( $p=0,047$ ; OR 5,27), de neutropènia ( $p=0,003$ ; OR 5,20), i la existència de disfunció neurològica ( $p=0,048$ ; OR 3,04). La correcció del lactat en les primeres hores d'ingrés n'és un factor protector.

2.1. La presència de disfunció orgànica es donà en 71,7% dels pacients sèptics, dada discretament superior a la de publicacions similars. La presència de disfunció orgànica es va associar de forma estadísticament significativa a un increment en la mortalitat ( $p < 0,001$ ; OR 2,87).

2.2. Es van establir diversos factors de risc per a precisar de tractament inotròpic, aquests van ser la presència d'hiperglucèmia ( $p < 0,001$ ; OR 34,167), la necessitat de VM ( $p < 0,001$ ; OR 16,000), la presència de trombopènia ( $p < 0,001$ ; OR 8,233) i les disfuncions orgàniques ( $p < 0,001$ ; OR 4,52).

2.3. Es van definir diferents factors de risc per a precisar de suport amb VM, aquests resultaren ser la presència d'hiperglucèmia ( $p < 0,001$ ; OR 28,152), el xoc refractari ( $p < 0,001$ ; OR 31,023), la presència de trombopènia ( $p < 0,001$ ; OR 5,412) i les disfuncions orgàniques ( $p < 0,001$ ; OR 3,03).

2.4. Els principals predictors de necessitat d'ingrés a UCIP detectats en pacients sèptics pediàtrics, resultaren: la sèpsia greu ( $p < 0,001$ ; OR 79,126), la presència d'hiperglucèmia ( $p < 0,001$ ; OR 33,39), la presència de trombopènia ( $p < 0,001$ ; OR 8,147) i la necessitat d'hemoderivats ( $p < 0,001$ ; OR 7,766).

2.5. Els principals factors associats a una estada més perllongada en UCIP foren: la presència d'hiperglucèmia ( $p < 0,001$ ; OR 19,44), la

necessitat de VM ( $p < 0,001$ ; OR 12,947), la presència d'un xoc refractari ( $p < 0,001$ ; OR 6,489), la sèpsia greu ( $p < 0,001$ ; OR 4,360) i la infecció nosocomial ( $p < 0,001$ ; OR 3,411).

2.6. Els principals factors associats a una estada hospitalària més perllongada van ser: la presència d'hiperglucèmia ( $p < 0,001$ ; OR 9,098), la presència d'un xoc refractari ( $p < 0,001$ ; OR 5,669), la necessitat de VM ( $p < 0,001$ ; OR 4,486) i la presència de trombopènia ( $p < 0,001$ ; OR 4,275).

2.7. Es van estratificar els principals subgrups de pacients amb un risc superior de mortalitat ( $>60\%$ ), en base als factors pronòstics:

#### Població general amb mostra global

- Pacients amb trombopènia, neutropènia i hiperlactacidèmia (major de 5,35mmol/L).
- Pacients amb trombopènia, neutropènia i infecció nosocomial, independentment de les xifres de lactat.
- Pacients amb trombopènia, anèmia i infecció nosocomial-

#### Pacients nosocomials no oncològics

- Disfunció hematològica o trombopènia associada a anèmia.

#### Sèpsia comunitària

- Leucopènia i PCT  $>117$ ng/ml.

2.8. La procalcitonina sembla ser un marcador útil en el pacient sèptic pediàtric per diferents motius:

- a. La cinètica és favorable al diagnòstic inicial de la sèpsia, donat que s'eleva de forma precoç; i en l'evolució donat que disminueix a les 48 hores si el pacient és tractat correctament.
- b. El seu perfil, en quant a la xifra màxima assolida i posterior evolució és diferent segons l'etiologia de la sèpsia, pel que podria ajudar inicialment en la selecció de l'antibioteràpia empírica.
- c. La PCT seria un bon biomarcador pronòstic donat que la seva disminució indicaria bona resposta al tractament instaurat.
- d. Nivells de PCT més elevats tenen un major risc de mortalitat i ens podrien indicar la necessitat inicial d'un abordatge més intensiu.



# Bibliografía



## 12. Bibliografia

1. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;369(9):840-851. doi:10.1056/NEJMra1208623.
2. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence.* 2014;5(1):36-44. doi:10.4161/viru.25436.
3. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(12):862-874. doi:10.1038/nri3552.
4. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 2003;348(2):138-150. doi:10.1056/NEJMra021333.
5. Hanna W, Wong HR. Pediatric sepsis: challenges and adjunctive therapies. *Crit Care Clin.* 2013;29(2):203-222. doi:10.1016/j.ccc.2012.11.003.
6. Vincent J-L, Marshall JC, Namendys-Silva SA, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med.* 2014;2(5):380-386. doi:10.1016/S2213-2600(14)70061-X.
7. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(3):259-272. doi:10.1164/rccm.201504-0781OC.
8. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(10):1147-1157. doi:10.1164/rccm.201412-2323OC.
9. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39(2):165-228. doi:10.1007/s00134-012-2769-8.
10. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet (London, England).* 1993;341(8844):515-518. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8094770>. Accedit juny 22, 2016.
11. Gaiñi S, Koldkjaer OG, Møller HJ, Pedersen C, Pedersen SS. A comparison of high-mobility group-box 1 protein, lipopolysaccharide-

- binding protein and procalcitonin in severe community-acquired infections and bacteraemia: a prospective study. *Crit Care*. 2007;11(4):R76. doi:10.1186/cc5967.
12. Limper M, de Kruif MD, Duits AJ, Brandjes DPM, van Gorp ECM. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infect*. 2010;60(6):409-416. doi:10.1016/j.jinf.2010.03.016.
  13. Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *J Clin Microbiol*. 2010;48(7):2325-2329. doi:10.1128/JCM.00655-10.
  14. Becker KL. Immunoneutralization of procalcitonin or its component peptides: a promising treatment of sepsis. *Clin Sci (Lond)*. 2010;119(12):515-517. doi:10.1042/CS20100367.
  15. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med*. 2008;52(1):48-58.e2. doi:10.1016/j.annemergmed.2008.01.003.
  16. Briel M, Schuetz P, Mueller B, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med*. 2008;168(18):2000-7-8. doi:10.1001/archinte.168.18.2000.
  17. Krüger S, Ewig S, Marre R, et al. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J*. 2008;31(2):349-355. doi:10.1183/09031936.00054507.
  18. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302(10):1059-1066. doi:10.1001/jama.2009.1297.
  19. Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2010;375(9713):463-474. doi:10.1016/S0140-6736(09)61879-1.
  20. Brunkhorst FM, Al-Nawas B, Krummenauer F, Forycki ZF, Shah PM. Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2002;8(2):93-100. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11952722>. Accedit juny 22, 2016.
  21. Xu J, Murphy SL, Kochanek KD, Arias E. Mortality in the United

- States, 2015 Key findings Data from the National Vital Statistics System, Mortality. 2015. <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db267.pdf>. Accedit març 21, 2017.
22. Stiefel M, Shaner A, Schaefer SD. The Edwin Smith Papyrus: The Birth of Analytical Thinking in Medicine and Otolaryngology. *Laryngoscope*. 2006;116(2):182-188. doi:10.1097/01.mlg.0000191461.08542.a3.
  23. Bonnabeau RC. The Edwin Smith Papyrus from ancient Egypt. The world's first surgical treatise. *Minn Med*. 1985;68(4):277, 279-280. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3892265>. Accedit maig 2, 2017.
  24. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word «sepsis». *Intensive Care Med*. 2006;32(12):2077-2077. doi:10.1007/s00134-006-0392-2.
  25. Forrest RD. Development of wound therapy from the Dark Ages to the present. *J R Soc Med*. 1982;75(4):268-273. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7040660>. Accedit maig 2, 2017.
  26. Helling TS, McNabney WK. The role of amputation in the management of battlefield casualties: a history of two millennia. *J Trauma*. 2000;49(5):930-939. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11086787>. Accedit maig 2, 2017.
  27. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. A brief history of wound care. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(7 Suppl):6S-11S. doi:10.1097/01.prs.0000225429.76355.dd.
  28. Ellis H. John Hunter's teachings on gunshot wounds. *J R Soc Med*. 2001;94(1):43-45. doi:10.1177/014107680109400115.
  29. Nutton V. The seeds of disease: an explanation of contagion and infection from the Greeks to the Renaissance. *Med Hist*. 1983;27(1):1-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6339840>. Accedit maig 2, 2017.
  30. De Costa CM. "The contagiousness of childbed fever": a short history of puerperal sepsis and its treatment. *Med J Aust*. 177(11-12):668-671. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12463995>. Accedit maig 2, 2017.
  31. Sebastián J, Botero H, Cristina M, Pérez F. The History of Sepsis from Ancient Egypt to the XIX Century. doi:10.5772/51484.
  32. Ledermann D W. [Historical note: in homage to Lister]. *Rev Chilena Infectol*. 2008;25(5):351-356. doi:/S0716-10182008000500006.
  33. Thurston AJ. Of blood, inflammation and gunshot wounds: the history of the control of sepsis. *Aust N Z J Surg*. 2000;70(12):855-861. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11167573>. Accedit maig 2,

- 2017.
34. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(1):2-8. doi:10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6.
  35. 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.* 2005;6(1):2-8. doi:10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6.
  36. Opal SM, Rubenfeld GD, Poll T Van Der, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287.
  37. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis\*. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(7):686-693. doi:10.1097/PCC.0b013e3182917fad.
  38. Jaramillo-Bustamante JC, Marín-Agudelo A, Fernández-Laverde M, Bareño-Silva J. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: first Colombian multicenter study. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(5):501-508. doi:10.1097/PCC.0b013e31823c980f.
  39. Kutko MC, Calarco MP, Flaherty MB, et al. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4(3):333-337. doi:10.1097/01.PCC.0000074266.10576.9B.
  40. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(5):695-701. doi:10.1164/rccm.200207-682OC.
  41. Weiss SL, Parker B, Bullock ME, et al. Defining pediatric sepsis by different criteria: discrepancies in populations and implications for clinical practice. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(4):e219-26. doi:10.1097/PCC.0b013e31823c98da.
  42. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA.* 1995;273(2):117-123. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7799491>. Accedit juny 22, 2016.
  43. Lagu T, Rothberg MB, Shieh M-S, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med.* 2012;40(3):754-761. doi:10.1097/CCM.0b013e318232db65.

44. Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, Hall M, Simon HK, Hebbar KB. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(9):828-838. doi:10.1097/PCC.0000000000000254.
45. Balamuth F, Weiss SL, Neuman MI, et al. Pediatric Severe Sepsis in U.S. Children's Hospitals\*. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(9):798-805. doi:10.1097/PCC.0000000000000225.
46. Magee JC, Krishnan SM, Benfield MR, Hsu DT, Shneider BL. Pediatric transplantation in the United States, 1997-2006. *Am J Transplant*. 2008;8(4 Pt 2):935-945. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02172.x.
47. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2004;9(6):429-435. doi:10.1016/j.siny.2004.04.002.
48. Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:474-479. doi:10.1111/j.1469-0691.2012.03879.x.
49. Kunz AN, Brook I. Emerging resistant Gram-negative aerobic bacilli in hospital-acquired infections. *Chemotherapy*. 2010;56(6):492-500. doi:10.1159/000321018.
50. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1546-1554. doi:10.1056/NEJMoa022139.
51. Opal SM, Garber GE, Larosa SP, et al. Systemic Host Responses in Severe Sepsis Analyzed by Causative Microorganism and Treatment Effects of Drotrecogin Alfa (Activated). 2003;37.
52. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 2009;302(21):2323. doi:10.1001/jama.2009.1754.
53. Hotchkiss RS, Opal S. Immunotherapy for sepsis--a new approach against an ancient foe. *N Engl J Med*. 2010;363(1):87-89. doi:10.1056/NEJMcibr1004371.
54. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(3):260-268. doi:10.1016/S1473-3099(13)70001-X.
55. Boomer JS, To K, Chang KC, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA*. 2011;306(23):2594-2605. doi:10.1001/jama.2011.1829.

56. Annane D, Bellissant E, Cavaillon J-M. Septic shock. *Lancet (London, England)*. 365(9453):63-78. doi:10.1016/S0140-6736(04)17667-8.
57. van der Poll T, Opal SM, Rosenson R, Smith T, Hackam D, Ayala A. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(1):32-43. doi:10.1016/S1473-3099(07)70265-7.
58. de Jong HK, van der Poll T, Wiersinga WJ. The systemic pro-inflammatory response in sepsis. *J Innate Immun*. 2010;2(5):422-430. doi:10.1159/000316286.
59. Kumpf O, Schumann RR. Genetic variation in innate immunity pathways and their potential contribution to the SIRS/CARS debate: evidence from human studies and animal models. *J Innate Immun*. 2010;2(5):381-394. doi:10.1159/000314269.
60. Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, et al. A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med*. 2011;208(13):2581-2590. doi:10.1084/jem.20111354.
61. Merrell DS, Falkow S. Frontal and stealth attack strategies in microbial pathogenesis. *Nature*. 2004;430(6996):250-256. doi:10.1038/nature02760.
62. Schroder K, Tschopp J. The Inflammasomes. *Cell*. 2010;140(6):821-832. doi:10.1016/j.cell.2010.01.040.
63. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol*. 2010;11(5):373-384. doi:10.1038/ni.1863.
64. Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, et al. Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest*. 2012;122(8):2711-2719. doi:10.1172/JCI62423.
65. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(12):826-837. doi:10.1038/nri2873.
66. Lamkanfi M. Emerging inflammasome effector mechanisms. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(3):213-220. doi:10.1038/nri2936.
67. Vogl T, Tenbrock K, Ludwig S, et al. Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. *Nat Med*. 2007;13(9):1042-1049. doi:10.1038/nm1638.
68. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010;140(6):805-820. doi:10.1016/j.cell.2010.01.022.
69. Arts RJW, Joosten LAB, van der Meer JWM, Netea MG. TREM-1: intracellular signaling pathways and interaction with pattern recognition receptors. *J Leukoc Biol*. 2013;93(2):209-215. doi:10.1189/jlb.0312145.
70. Klesney-Tait J, Keck K, Li X, et al. Transepithelial migration of



- neutrophils into the lung requires TREM-1. *J Clin Invest.* 2013;123(1):138-149. doi:10.1172/JCI64181.
71. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med.* 2010;38(2 Suppl):S26-S34. doi:10.1097/CCM.0b013e3181c98d21.
  72. Ruf W. New players in the sepsis - protective activated protein C pathway. 2010;120(9). doi:10.1172/JCI44266.
  73. Osterud B, Flaegstad T. Increased tissue thromboplastin activity in monocytes of patients with meningococcal infection: related to an unfavourable prognosis. *Thromb Haemost.* 1983;49(1):5-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6845273>. Accedit març 21, 2017.
  74. Aras O, Shet A, Bach RR, et al. Induction of microparticle- and cell-associated intravascular tissue factor in human endotoxemia. *Blood.* 2004;103(12):4545-4553. doi:10.1182/blood-2003-03-0713.
  75. Meziani F, Delabranche X, Asfar P, Toti F. Bench-to-bedside review: circulating microparticles--a new player in sepsis? *Crit Care.* 2010;14(5):236. doi:10.1186/cc9231.
  76. Danese S, Vetrano S, Zhang L, Poplis VA, Castellino FJ. The protein C pathway in tissue inflammation and injury: pathogenic role and therapeutic implications. *Blood.* 2010;115(6):1121-1130. doi:10.1182/blood-2009-09-201616.
  77. Andersson U, Tracey KJ. Reflex principles of immunological homeostasis. *Annu Rev Immunol.* 2012;30(1):313-335. doi:10.1146/annurev-immunol-020711-075015.
  78. Rosas-Ballina M, Olofsson PS, Ochani M, et al. Acetylcholine-Synthesizing T Cells Relay Neural Signals in a Vagus Nerve Circuit. *Science (80- ).* 2011;334(6052):98-101. doi:10.1126/science.1209985.
  79. Cobb P, Coopersmith C, Karl IE, et al. Macrophages, in Patients with Sepsis Depletion of Dendritic Cells, But Not Depletion of Dendritic Cells, But Not Macrophages, in Patients with Sepsis. *J Immunol Ref.* 2002;168:2493-2500. doi:10.4049/jimmunol.168.5.2493.
  80. Carson WF, Cavassani KA, Dou Y, Kunkel SL. Epigenetic regulation of immune cell functions during post-septic immunosuppression. *Epigenetics.* 2011;6(3):273-283. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21048427>. Accedit març 21, 2017.
  81. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J Immunol.* 2001;166(11):6952-6963.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11359857>. Accedit març 21, 2017.
82. Goldenberg NM, Steinberg BE, Slutsky AS, Lee WL. Broken Barriers: A New Take on Sepsis Pathogenesis. *Sci Transl Med*. 2011;3(88):88ps25-88ps25. doi:10.1126/scitranslmed.3002011.
  83. Galley HF. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br J Anaesth*. 2011;107(1):57-64. doi:10.1093/bja/aer093.
  84. Zhang Q, Raoof M, Chen Y, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. 2010;464(7285):104-107. doi:10.1038/nature08780.
  85. Hotchkiss RS, Coopersmith CM, McDunn JE, Ferguson TA. The sepsis seesaw: tilting toward immunosuppression. *Nat Med*. 2009;15(5):496-497. doi:10.1038/nm0509-496.
  86. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001;344(10):699-709. doi:10.1056/NEJM200103083441001.
  87. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2010;36(2):222-231. doi:10.1007/s00134-009-1738-3.
  88. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2009;37(2):666-688. doi:10.1097/CCM.0b013e31819323c6.
  89. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Appropriate Empiric Antibiotic Therapy for Sepsis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(11):4851-4863. doi:10.1128/AAC.00627-10.
  90. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1589-1596. doi:10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9.
  91. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(8):519-527. doi:10.1016/S1473-3099(04)01108-9.
  92. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, et al. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307(22):2390-2399. doi:10.1001/jama.2012.5833.

93. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. lactam monotherapy versus lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2004;328(7441):668-0. doi:10.1136/bmj.38028.520995.63.
94. Annane D, Bellissant E, Bollaert P-E, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA*. 2009;301(22):2362-2375. doi:10.1001/jama.2009.815.
95. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358(2):111-124. doi:10.1056/NEJMoa071366.
96. Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002;288(7):862-871. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12186604>. Accedit abril 14, 2014.
97. Webster NR, Galley HF. Immunomodulation in the critically ill. *Br J Anaesth*. 2009;103(1):70-81. doi:10.1093/bja/aep128.
98. Yende S, Milbrandt EB, Kellum JA, et al. Understanding the potential role of statins in pneumonia and sepsis\*. *Crit Care Med*. 2011;39(8):1871-1878. doi:10.1097/CCM.0b013e31821b8290.
99. Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2007;35(12):2686-2692. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18074465>. Accedit març 21, 2017.
100. Levi M, Lowenberg E, Meijers JC. Recombinant anticoagulant factors for adjunctive treatment of sepsis. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36(5):550-557. doi:10.1055/s-0030-1255449.
101. Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(2):238-247. doi:10.1001/jama.290.2.238.
102. Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;286(15):1869-1878. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11597289>. Accedit març 21, 2017.

103. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2055-2064. doi:10.1056/NEJMoa1202290.
104. de Oliveira CF, de Oliveira DSF, Gottschald AFC, et al. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med.* 2008;34(6):1065-1075. doi:10.1007/s00134-008-1085-9.
105. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2007;369(9564):836-843. doi:10.1016/S0140-6736(07)60411-5.
106. Karam O, Tucci M, Ducruet T, Hume HA, Lacroix J, Gauvin F. Red blood cell transfusion thresholds in pediatric patients with sepsis\*. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12(5):512-518. doi:10.1097/PCC.0b013e3181fe344b.
107. Choong K, Bohn D, Fraser DD, et al. Vasopressin in pediatric vasodilatory shock: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(7):632-639. doi:10.1164/rccm.200902-0221OC.
108. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al. Mortality after Fluid Bolus in African Children with Severe Infection. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2483-2495. doi:10.1056/NEJMoa1101549.
109. Levin M, Quint PA, Goldstein B, et al. Recombinant bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI21) as adjunctive treatment for children with severe meningococcal sepsis: a randomised trial. rBPI21 Meningococcal Sepsis Study Group. *Lancet (London, England).* 2000;356(9234):961-967. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11041396>. Accedit març 21, 2017.
110. Vila-Pérez D, Jordan-García I. Relative Adrenal Insufficiency in Pediatric Septic Shock. *J Pediatr Intensive Care.* 2015;4(3):129-137. doi:10.1055/s-0035-1559821.
111. Graciano AL, Balko JA, Rahn DS, Ahmad N, Giroir BP. The Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score (P-MODS): development and validation of an objective scale to measure the severity of multiple organ dysfunction in critically ill children. *Crit Care Med.* 2005;33(7):1484-1491. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16003052>. Accedit maig 28, 2014.
112. Leteurtre S, Duhamel A, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F. Paediatric

- logistic organ dysfunction (PELOD) score. *Lancet*. 2006;367(9514):897; author reply 900-2. doi:10.1016/S0140-6736(06)68371-2.
113. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, et al. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet*. 2003;362(9379):192-197. doi:10.1016/S0140-6736(03)13908-6.
  114. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-710. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8844239>. Accedit maig 28, 2014.
  115. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on «sepsis-related problems» of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998;26(11):1793-1800. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9824069>. Accedit maig 23, 2014.
  116. Peres Bota D, Melot C, Lopes Ferreira F, Nguyen Ba V, Vincent J-L. The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive Care Med*. 2002;28(11):1619-1624. doi:10.1007/s00134-002-1491-3.
  117. Opal SM. Concept of PIRO as a new conceptual framework to understand sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(3 Suppl):S55-60. doi:10.1097/01.PCC.0000161580.79526.4C.
  118. Angus DC, Burgner D, Wunderink R, et al. The PIRO concept: P is for predisposition. *Crit Care*. 2003;7(3):248-251. doi:10.1186/cc2193.
  119. Vincent J-L, Opal S, Torres A, Bonten M, Cohen J, Wunderink R. The PIRO concept: I is for infection. *Crit Care*. 2003;7(3):252-255. doi:10.1186/cc2194.
  120. Gerlach H, Dhainaut J-F, Harbarth S, Reinhart K, Marshall JC, Levy M. The PIRO concept: R is for response. *Crit Care*. 2003;7(3):256-259. doi:10.1186/cc2195.
  121. Vincent J-L, Wendon J, Groeneveld J, Marshall JC, Streat S, Carlet J. The PIRO concept: O is for organ dysfunction. *Crit Care*. 2003;7(3):260-264. doi:10.1186/cc2196.
  122. Moreno RP, Metnitz B, Adler L, Hoechtl A, Bauer P, Metnitz PGH. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and

- response. *Intensive Care Med.* 2008;34(3):496-504. doi:10.1007/s00134-007-0943-1.
123. Howell MD, Talmor D, Schuetz P, Hunziker S, Jones AE, Shapiro NI. Proof of principle: the predisposition, infection, response, organ failure sepsis staging system. *Crit Care Med.* 2011;39(2):322-327. doi:10.1097/CCM.0b013e3182037a8e.
  124. Odetola FO, Gebremariam A, Freed GL. Patient and Hospital Correlates of Clinical Outcomes and Resource Utilization in Severe Pediatric Sepsis. *Pediatrics.* 2007;119(3):487-494. doi:10.1542/peds.2006-2353.
  125. Charles PE, Tinel C, Barbar S, et al. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care.* 2009;13(2):R38. doi:10.1186/cc7751.
  126. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care.* 2008;12(6):R158. doi:10.1186/cc7157.
  127. Wolfler A, Silvani P, Musicco M, Antonelli M, Salvo I, Italian Pediatric Sepsis Study (SISPe) group. Incidence of and mortality due to sepsis, severe sepsis and septic shock in Italian Pediatric Intensive Care Units: a prospective national survey. *Intensive Care Med.* 2008;34(9):1690-1697. doi:10.1007/s00134-008-1148-y.
  128. Morgenthaler NG, Struck J, Fischer-Schulz C, Seidel-Mueller E, Beier W, Bergmann A. Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA. *Clin Lab.* 2002;48(5-6):263-270. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12071576>. Accedit abril 28, 2017.
  129. Wiedermann FJ, Kaneider N, Egger P, et al. Migration of human monocytes in response to procalcitonin. *Crit Care Med.* 2002;30(5):1112-1117. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12006810>. Accedit abril 28, 2017.
  130. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta.* 2002;323(1-2):17-29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12135804>. Accedit abril 28, 2017.
  131. Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(6):1605-1608. doi:10.1210/jcem.79.6.7989463.
  132. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret G-Y. Procalcitonin as

- a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2006;34(7):1996-2003. doi:10.1097/01.CCM.0000226413.54364.36.
133. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(2):206-217. doi:10.1086/421997.
  134. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *Br J Pharmacol*. 2010;159(2):253-264. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00433.x.
  135. Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, et al. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections. *Crit Care*. 2007;11(2):R38. doi:10.1186/cc5723.
  136. de Kruif MD, Limper M, Gerritsen H, et al. Additional value of procalcitonin for diagnosis of infection in patients with fever at the emergency department. *Crit Care Med*. 2010;38(2):457-463. doi:10.1097/CCM.0b013e3181b9ec33.
  137. Müller B, Becker KL, Schächinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000;28(4):977-983. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10809269>. Accedit abril 28, 2017.
  138. Rey C, Los Arcos M, Concha A, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med*. 2007;33(3):477-484. doi:10.1007/s00134-006-0509-7.
  139. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(3):396-402. doi:10.1164/ajrccm.164.3.2009052.
  140. Mills GD, Lala HM, Oehley MR, et al. Elevated procalcitonin as a diagnostic marker in meningococcal disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25(8):501-509. doi:10.1007/s10096-006-0179-y.
  141. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med*. 2008;52(1):48-58.e2. doi:10.1016/j.annemergmed.2008.01.003.
  142. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, et al. Vasoactive–inotropic score as a

- predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass\*. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11(2):234-238.  
doi:10.1097/PCC.0b013e3181b806fc.
143. Haque A, Siddiqui NR, Munir O, Saleem S, Mian A. Association between vasoactive-inotropic score and mortality in pediatric septic shock. *Indian Pediatr.* 2015;52(4):311-313. doi:10.1007/s13312-015-0630-1.
  144. Catsalut CMBD. Catsalut. <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/registres-catalegs/registres/cmbd/informes-anuals/>. Accedit maig 1, 2017.
  145. Idescat. Idescat. <http://www.idescat.cat/>. Accedit maig 1, 2017.
  146. Breiman L., Friedman J.H., Olshen R.A. SCJ. *Classification and Regression Trees*. Wadsworth, Belmont; 1983.
  147. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36(1):296-327.  
doi:10.1097/01.CCM.0000298158.12101.41.
  148. Weiss SL, Fitzgerald JC, Maffei FA, et al. Discordant identification of pediatric severe sepsis by research and clinical definitions in the SPROUT international point prevalence study. *Crit Care.* 2015;19:325.  
doi:10.1186/s13054-015-1055-x.
  149. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31(0090-3493 (Print)):1250-1256.  
doi:10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.
  150. Watson RS, Carcillo J a. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(3 Suppl):S3-S5.  
doi:10.1097/01.PCC.0000161289.22464.C3.
  151. Mathias B, Mira JC, Larson SD. Pediatric sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2016. 2016;28(3):1-8. doi:10.1097/MOP.0000000000000337.
  152. Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Crit Care Med.* 2014;42(11):2409-2417.  
doi:10.1097/CCM.0000000000000509.
  153. Pereira CAP, Marra AR, Camargo LFA, et al. Nosocomial Bloodstream Infections in Brazilian Pediatric Patients: Microbiology, Epidemiology, and Clinical Features. *PLoS One.* 2013;8(7):8-13.  
doi:10.1371/journal.pone.0068144.



154. Jefferson T, Ferroni E, Curtale F, Giorgi Rossi P, Borgia P. Streptococcus pneumoniae in western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years old. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(7):405-410. doi:10.1016/S1473-3099(06)70520-5.
155. Savulescu C, Krizova P, Lepoutre A, et al. Effect of high-valency pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in SpIDnet countries: an observational multicentre study. *Lancet Respir Med.* març 2017. doi:10.1016/S2213-2600(17)30110-8.
156. Fletcher M, Hodgkiss H, Zhang S, et al. Prompt administration of antibiotics is associated with improved outcomes in febrile neutropenia in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(8):1299-1306. doi:10.1002/pbc.24485.
157. Barišić I, Schoenthaler S, Ke R, Nilsson M, Noehammer C, Wiesinger-Mayr H. Multiplex detection of antibiotic resistance genes using padlock probes. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;77(2):118-125. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2013.06.013.
158. Hindiyeh MY, Smollan G, Gefen-Halevi S, Mendelson E, Keller N. Molecular Detection of Antibiotic Resistance Genes from Positive Blood Cultures. En: *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.).* Vol 1237. ; 2015:97-108. doi:10.1007/978-1-4939-1776-1\_10.
159. Thukral A, Kohli U, Lodha R, Kabra SK, Kabra NK. Validation of the PELOD score for multiple organ dysfunction in children. *Indian Pediatr.* 2007;44(9):683-686.
160. Capp R, Horton CL, Takhar SS, et al. Predictors of patients who present to the emergency department with sepsis and progress to septic shock between 4 and 48 hours of emergency department arrival. *Crit Care Med.* 2015;43(5):983-988. doi:10.1097/CCM.0000000000000861.
161. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock\*. *Crit Care Med.* 2009;37(5):1670-1677. doi:10.1097/CCM.0b013e31819fcf68.
162. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med.* 2005;45(5):524-528. doi:10.1016/j.annemergmed.2004.12.006.
163. Aktar F, Tekin R, Gunes A, et al. Determining the Independent Risk Factors and Mortality Rate of Nosocomial Infections in Pediatric Patients. *Biomed Res Int.* 2016;2016(September 2011):7240864. doi:10.1155/2016/7240864.
164. Paul R, Melendez E, Stack A, Capraro A, Monuteaux M, Neuman MI.

- Improving adherence to PALS septic shock guidelines. *Pediatrics*. 2014;133(5):e1358-66. doi:10.1542/peds.2013-3871.
165. Carcillo JA, Dean JM, Holubkov R, et al. Inherent Risk Factors for Nosocomial Infection in the Long Stay Critically Ill Child Without Known Baseline Immunocompromise: A Post Hoc Analysis of the CRISIS Trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(11):1182-1186. doi:10.1097/INF.0000000000001286.
  166. Cruz AT, Perry AM, Williams EA, Graf JM, Wuestner ER, Patel B. Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics*. 2011;127(3):e758-e766. doi:10.1542/peds.2010-2895.
  167. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368-1377. doi:10.1056/NEJMoa010307.
  168. Rady MY, Rivers EP, Nowak RM. Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate. *Am J Emerg Med*. 1996;14(2):218-225. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8924150>. Accedit juny 22, 2016.
  169. Jones AE, Brown MD, Trzeciak S, et al. The effect of a quantitative resuscitation strategy on mortality in patients with sepsis: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2008;36(10):2734-2739. doi:10.1097/CCM.0b013e318186f839.
  170. Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA*. 1991;266(9):1242-1245. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1870250>. Accedit abril 10, 2017.
  171. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics*. 2003;112(4):793-799. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14523168>. Accedit abril 10, 2017.
  172. Inwald DP, Tasker RC, Peters MJ, Nadel S, Paediatric Intensive Care Society Study Group (PICS-SG). Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom: the results of the Paediatric Intensive Care Society sepsis audit. *Arch Dis Child*. 2009;94(5):348-353. doi:10.1136/adc.2008.153064.
  173. Larsen GY, Mecham N, Greenberg R. An Emergency Department Septic Shock Protocol and Care Guideline for Children Initiated at Triage. *Pediatrics*. 2011;127(6):e1585-e1592. doi:10.1542/peds.2010-3513.
  174. Paul R, Neuman MI, Monuteaux MC, Melendez E. Adherence to PALS

- Sepsis Guidelines and Hospital Length of Stay. *Pediatrics*. 2012;130(2):e273-e280. doi:10.1542/peds.2012-0094.
175. Sankar J, Sankar MJ, Suresh CP, Dubey NK, Singh A. Early goal-directed therapy in pediatric septic shock: comparison of outcomes &quot;with&quot; and &quot;without&quot; intermittent superior venacaval oxygen saturation monitoring: a prospective cohort study\*. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(4):e157-67. doi:10.1097/PCC.000000000000073.
  176. Oliveira F, Vaz AC, Carcillo JA. Time- and Fluid-Sensitive Resuscitation for Hemodynamic Support of Children in Septic Shock Barriers to the Implementation of the American College of Critical Care Medicine / Pediatric Advanced Life Support Guidelines in a Pediatric Intensive Care Unit in. 2008;24(12):810-815.
  177. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303-1310. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11445675>. Accedit març 21, 2017.
  178. Marshall JC. Sepsis: rethinking the approach to clinical research. *J Leukoc Biol*. 2008;83(3):471-482. doi:10.1189/jlb.0607380.
  179. Urrea M, Pons M, Serra M, Latorre C, Palomeque A. Prospective incidence study of nosocomial infections in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(6):490-494. doi:10.1097/01.inf.0000069758.00079.d3.
  180. Lin MY, Hota B, Khan YM, et al. Quality of Traditional Surveillance for Public Reporting of Nosocomial Bloodstream Infection Rates. *JAMA*. 2010;304(18). doi:10.1001/jama.2010.1637.
  181. Cohen MJ. Surveillance Quality in Reporting Nosocomial Bloodstream Infection Rates. *JAMA*. 2011;305(8):779. doi:10.1001/jama.2011.157.
  182. Weber DJ, Raasch R, Rutala WA. Nosocomial infections in the ICU: the growing importance of antibiotic-resistant pathogens. *Chest*. 1999;115(3 Suppl):34S-41S. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10084458>. Accedit abril 10, 2017.
  183. Geffers C, Gastmeier P. Nosocomial infections and multidrug-resistant organisms in Germany: epidemiological data from KISS (the Hospital Infection Surveillance System). *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(6):87-93. doi:10.3238/arztebl.2011.0087.
  184. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, et al. Effect of Noninvasive

- Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure. *JAMA*. 2015;314(16):1. doi:10.1001/jama.2015.12402.
185. Esteban E, Ferrer R, Urrea M, et al. The impact of a quality improvement intervention to reduce nosocomial infections in a PICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(5):525-532. doi:10.1097/PCC.0b013e31828a87cc.
  186. Ghuman AK, Newth CJLL, Khemani RG. Impact of gender on sepsis mortality and severity of illness for prepubertal and postpubertal children. *J Pediatr*. 2013;163(3):835-40.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2013.04.018.
  187. Leclerc F, Leteurtre S, Duhamel A, et al. Cumulative influence of organ dysfunctions and septic state on mortality of critically ill children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):348-353. doi:10.1164/rccm.200405-630OC.
  188. Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr*. 2005;146(1):30-34. doi:10.1016/j.jpeds.2004.08.076.
  189. Hirshberg E, Larsen G, Van Duker H. Alterations in glucose homeostasis in the pediatric intensive care unit: Hyperglycemia and glucose variability are associated with increased mortality and morbidity\*. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9(4):361-366. doi:10.1097/PCC.0b013e318172d401.
  190. Srinivasan V, Spinella PC, Drott HR, Roth CL, Helfaer MA, Nadkarni V. Association of timing, duration, and intensity of hyperglycemia with intensive care unit mortality in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2004;5(4):329-336. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15215001>. Accedit abril 24, 2017.
  191. Wintergerst KA, Buckingham B, Gandrud L, Wong BJ, Kache S, Wilson DM. Association of hypoglycemia, hyperglycemia, and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics*. 2006;118(1):173-179. doi:10.1542/peds.2005-1819.
  192. Kyle UG, Coss Bu JA, Kennedy CE, Jefferson LS. Organ dysfunction is associated with hyperglycemia in critically ill children. *Intensive Care Med*. 2010;36(2):312-320. doi:10.1007/s00134-009-1703-1.
  193. Jeschke MG, Kulp GA, Kraft R, et al. Intensive insulin therapy in severely burned pediatric patients: a prospective randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(3):351-359. doi:10.1164/rccm.201002-0190OC.
  194. Preissig CM, Rigby MR. Pediatric Critical Illness Hyperglycemia: Risk

- Factors Associated with Development and Severity of Hyperglycemia in Critically Ill Children. *J Pediatr*. 2009;155(5):734-739. doi:10.1016/j.jpeds.2009.05.007.
195. Marsillio LE, Ginsburg SL, Rosenbaum CH, et al. Hyperglycemia at the Time of Acquiring Central Catheter–Associated Bloodstream Infections Is Associated With Mortality in Critically Ill Children\*. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(7):621-628. doi:10.1097/PCC.0000000000000445.
  196. Agus MSD, Wypij D, Hirshberg EL, et al. Tight Glycemic Control in Critically Ill Children. *N Engl J Med*. 2017;376(8):729-741. doi:10.1056/NEJMoa1612348.
  197. Srinivasan V, Agus MSD. Tight glucose control in critically ill children--a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(2):75-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24783254>. Accedit abril 24, 2017.
  198. Macrae D, Grieve R, Allen E, et al. A randomized trial of hyperglycemic control in pediatric intensive care. *N Engl J Med*. 2014;370(2):107-118. doi:10.1056/NEJMoa1302564.
  199. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score. *Crit Care Med*. 1996;24(5):743-752. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8706448>. Accedit maig 28, 2014.
  200. Pollack MM, Holubkov R, Funai T, et al. The Pediatric Risk of Mortality Score IV: Update 2015. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;17(1):1. doi:10.1097/PCC.0000000000000558.
  201. Ramzi J, Mohamed Z, Yosr B, et al. Predictive factors of septic shock and mortality in neutropenic patients. *Hematology*. 2007;12(6):543-548. doi:10.1080/10245330701384237.
  202. Chang YC, Huang CC, Wang ST, Liu CC, Tsai JJ. Risk factors analysis for early fatality in children with acute bacterial meningitis. *Pediatr Neurol*. 1998;18(3):213-217. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9568916>.
  203. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate Measurements in Sepsis-Induced Tissue Hypoperfusion: Results From the Surviving Sepsis Campaign Database. *Crit Care Med*. 2015;43(3). doi:10.1097/CCM.0000000000000742.
  204. Scott HF, Brou L, Deakyne SJ, Fairclough DL, Kempe A, Bajaj L. Lactate Clearance and Normalization and Prolonged Organ Dysfunction in Pediatric Sepsis. *J Pediatr*. 2016;170:149-55-4. doi:10.1016/j.jpeds.2015.11.071.
  205. Jansen TC, Van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al. Early lactate-guided

- therapy in intensive care unit patients: A multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(6):752-761. doi:10.1164/rccm.200912-1918OC.
206. JS Y, AM E, VJ F. Rate, risk factors, and outcomes of nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients. *Pediatrics*. 2002;110(3):481-485.  
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cin20&AN=106796885&site=ehost-live>.
  207. Rodríguez-Nuñez A, Dosil-Gallardo S, Jordan I. Clinical characteristics of children with group A streptococcal toxic shock syndrome admitted to pediatric intensive care units. *Eur J Pediatr*. 2011;170(5):639-644. doi:10.1007/s00431-010-1337-x.
  208. Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, et al. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. *Euro Surveill*. 2012;17(46). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23171822>. Accedit maig 9, 2017.
  209. Jeddi R, Achour M, Amor R Ben, et al. Factors associated with severe sepsis: prospective study of 94 neutropenic febrile episodes. *Hematology*. 2010;15(1):28-32. doi:10.1179/102453310X12583347009577.
  210. Menon K, Wong HR. Corticosteroids in Pediatric Shock: A Call to Arms. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(8):e313-7. doi:10.1097/PCC.0000000000000513.
  211. Knox DB, Lanspa MJ, Kuttler KG, Brewer SC, Brown SM. Phenotypic clusters within sepsis-associated multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med*. 2015;41(5):814-822. doi:10.1007/s00134-015-3764-7.
  212. Wong HR, Cvijanovich NZ, Anas N, et al. Developing a clinically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(3):309-315. doi:10.1164/rccm.201410-1864OC.
  213. Nguyen TC, Han YY, Kiss JE, et al. Intensive plasma exchange increases a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs-13 activity and reverses organ dysfunction in children with thrombocytopenia-associated multiple organ failure. *Crit Care Med*. 2008;36(10):2878-2887.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18828196>. Accedit abril 24, 2017.
  214. Nguyen TC, Liu A, Liu L, et al. Acquired ADAMTS-13 deficiency in pediatric patients with severe sepsis. *Haematologica*. 2007;92(1):121-124. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229645>. Accedit abril 24,

- 2017.
215. Nguyen TC, Carcillo JA. Understanding the role of von Willebrand factor and its cleaving protease ADAM TS13 in the pathophysiology of critical illness. *Pediatr Crit Care Med.* 2007;8(2):187-189. doi:10.1097/01.CCM.0000257468.75474.D4.
  216. Karim F, Adil SN, Afaq B, ul Haq A. Deficiency of ADAMTS-13 in pediatric patients with severe sepsis and impact on in-hospital mortality. *BMC Pediatr.* 2013;13(1):44. doi:10.1186/1471-2431-13-44.
  217. Wong HR, Cvijanovich NZ, Anas N, et al. Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model-II: Redefining the Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model With Septic Shock Phenotype. *Crit Care Med.* 2016;44(11):2010-2017. doi:10.1097/CCM.0000000000001852.
  218. Akcan Arikian A, Williams EA, Graf JM, Kennedy CE, Patel B, Cruz AT. Resuscitation Bundle in Pediatric Shock Decreases Acute Kidney Injury and Improves Outcomes. *J Pediatr.* 2015;167(6):1301-1305. doi:10.1016/j.jpeds.2015.08.044.
  219. Booy R, Habibi P, Nadel S, et al. Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery. *Arch Dis Child.* 2001;85(5):386-390. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11668100>. Accedit abril 10, 2017.
  220. Cvetkovic M, Lutman D, Ramnarayan P, Pathan N, Inwald DP, Peters MJ. Timing of Death in Children Referred for Intensive Care With Severe Sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(5):1. doi:10.1097/PCC.0000000000000385.
  221. Kaplan JM, Wong HR. Biomarker discovery and development in pediatric critical care medicine. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12(2):165-173. doi:10.1097/PCC.0b013e3181e28876.
  222. Zambon M, Ceola M, Almeida-de-Castro R, Gullo A, Vincent J-L. Implementation of the Surviving Sepsis Campaign guidelines for severe sepsis and septic shock: we could go faster. *J Crit Care.* 2008;23(4):455-460. doi:10.1016/j.jcrc.2007.08.003.
  223. Corey AL, Snyder S. Antibiotics in 30 Minutes or Less for Febrile Neutropenic Patients: A Quality Control Measure in a New Hospital. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2008;25(4):208-212. doi:10.1177/1043454208319971.
  224. Tipler PS, Pamplin J, Mysliwiec V, Anderson D, Mount CA. Use of a protocolized approach to the management of sepsis can improve time to first dose of antibiotics. *J Crit Care.* 2013;28(2):148-151. doi:10.1016/j.jcrc.2012.08.021.

225. Amado VM, Vilela GP, Queiroz A, Amaral ACK-B. Effect of a quality improvement intervention to decrease delays in antibiotic delivery in pediatric febrile neutropenia: a pilot study. *J Crit Care*. 2011;26(1):103.e9-12. doi:10.1016/j.jcrc.2010.05.034.
226. Mickiewicz B, Thompson GC, Blackwood J, et al. Development of metabolic and inflammatory mediator biomarker phenotyping for early diagnosis and triage of pediatric sepsis. *Crit Care*. 2015;19(1):320. doi:10.1186/s13054-015-1026-2.
227. Cartaya JM, Rovira LE, Segredo Y, Alvarez I, Acevedo Y, Moya A. Implementing ACCM critical care guidelines for septic shock management in a Cuban pediatric intensive care unit. *MEDICC Rev*. 2014;16(3-4):47-54. <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?issue=29>.
228. Wong HR, Salisbury S, Xiao Q, et al. The pediatric sepsis biomarker risk model. *Crit Care*. 2012;16(5):R174. doi:10.1186/cc11652.
229. Choi JY, Song JE, Kim MH, et al. Mortality Risk Factors for Patients with Septic Shock after Implementation of the Surviving Sepsis Campaign Bundles. *Infect Chemother*. 2016;48(3):199-208. doi:10.3947/ic.2016.48.3.199.
230. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(5):426-435. doi:10.1016/S1473-3099(12)70323-7.
231. Meisner M. Update on Procalcitonin Measurements. *Ann Lab Med*. 2014;34(4):263. doi:10.3343/alm.2014.34.4.263.
232. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med*. 1998;24(8):888-889. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9757936>. Accedit abril 25, 2017.
233. Luaces-Cubells C, Mintegi S, García-García J-J, et al. Procalcitonin to Detect Invasive Bacterial Infection in Non-Toxic-appearing Infants With Fever Without Apparent Source in the Emergency Department. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(6):645-647. doi:10.1097/INF.0b013e31824dacf4.
234. Mahajan P, Grzybowski M, Chen X, et al. Procalcitonin as a Marker of Serious Bacterial Infections in Febrile Children Younger Than 3 Years Old. Alpern E, ed. *Acad Emerg Med*. 2014;21(2):171-179. doi:10.1111/acem.12316.
235. Anand D, Das S, Bhargava S, et al. Procalcitonin as a rapid diagnostic biomarker to differentiate between culture-negative bacterial sepsis and



- systemic inflammatory response syndrome: A prospective, observational, cohort study. *J Crit Care*. 2015;30(1):218.e7-218.e12. doi:10.1016/j.jcrc.2014.08.017.
236. Fernández López, A. Luaces Cubells, C. García García, JJ. Pou Fernández J, Spanish Society of Pediatric Emergencies. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(10):895-904. doi:10.1097/01.inf.0000091360.11784.21.
237. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*. 2006;10(5):R125. doi:10.1186/cc5036.
238. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis*. 2009;49(8):1175-1184. doi:10.1086/605630.



# Annexes



# 13. Annexes

- 13.1. Annex 1. Definicions de consens i escala PRISM
- 13.2. Annex 2. Formulari de consentiment informat.
- 13.3. Annex 3. Document d'acceptació CEIC.
- 13.4. Annex 4. Article publicat.
- 13.5. Annex 5. Revisió publicada.
- 13.6. Annex 6. Taula comparativa entre pacients interns i externs.



## 13.1. Annex 1. Definicions de consens<sup>35</sup> i escala

### PRISM

#### Definicions de sèpsia en nens

**SRIS (síndrome de resposta inflamatòria sistèmica):** Presència d'almenys dos dels següents quatre criteris, un dels quals ha de ser l'alteració de la temperatura o del recompte leucocitari:

1. Temperatura corporal central  $> 38,5^{\circ}\text{C}$  o  $< 36^{\circ}\text{C}$ .
2. Taquicàrdia, definida com una elevació de la freqüència cardíaca de més de dues desviacions estàndard de la mitjana per la seva edat. En lactants menors d'un any s'accepta bradicàrdia, entesa com a freqüència cardíaca per sota del percentil 10 per a la seva edat.
3. Taquipnea, definida com una elevació de la freqüència respiratòria de més de dues desviacions estàndard de la mitjana per la seva edat; o necessitat de ventilació mecànica per a un procés agut no relacionat amb una malaltia neuromuscular o anestèsia general.
4. Recompte leucocitari elevat o disminuït per a la seva edat i que no sigui secundari a quimioteràpia, o bé més d'un 10% de neutròfils immadurs.

**SÈPSIA:** SRIS en presència o com a resultat d'una infecció.

**SÈPSIA GREU:** Sèpsia i un dels següents:

- Disfunció cardiovascular.
- Síndrome de destret respiratori agut (presència d'infiltrats aguts bilaterals, sense evidència de fallida cardíaca i un índex  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  inferior a 200).
- Dos o més disfuncions de la resta d'òrgans.

**XOC SÈPTIC:** Sèpsia i disfunció orgànica cardiovascular.

### **Criteris de disfunció orgànica:**

**Disfunció cardiovascular** (presència d'una de les següents):

- Després de l'administració de fluids isotònics (40ml per Kg en una hora): pressió arterial mitja inferior al P5 per la seva edat o pressió arterial sistòlica inferior a dues desviacions estàndard de la mitjana per la seva edat.
- Necessitat de fàrmacs vasoactius per mantenir la pressió arterial dins dels seus rangs de normalitat (Dopamina a més de 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  o qualsevol dosi d'adrenalina, noradrenalina o dobutamina).
- Dos dels següents:
  - o Acidosi metabòlica de causa no explicada: dèficit de base superior a 5mEq/L.



- Augment del lactat arterial més de dues vegades el seu valor de referència.
- Oligúria de menys de 0,5ml/kg/h.
- Temps de re ompliment capil·lar allargat (major a 5 segons).
- Gradient tèrmic entre temperatura central i perifèrica superior a 3°C.

**Disfunció respiratòria** (presència d'una de les següents):

- Índex  $PaO_2/FiO_2$  inferior a 300, sense cardiopatia cianòtica o malaltia pulmonar prèvies.
- $PaCO_2$  superior a 65mmHg o 20mmHg per sobre del seu valor basal.
- Necessitat de  $FiO_2$  superior al 50% per mantenir saturacions d'hemoglobina superiors a 92%.

**Disfunció neurològica** (presència d'una de les següents):

- Valor en l'escala de coma de Glasgow inferior o igual a 11.
- Canvi brusc del nivell de consciència amb un descens major o igual a 3 punts en l'escala de coma de Glasgow.

**Disfunció hematològica** (presència d'una de les següents):

- Recompte plaquetar inferior a 80.000/mm<sup>3</sup> o descens de més del 50% respecte el valor previ.

- Alteració en les proves de coagulació amb una relació internacional normalitzada superior a 2.

### **Disfunció renal**

- Creatinina sèrica major o igual a dues vegades el límit de referència per a la seva edat o el doble del seu nivell basal.

### **Disfunció hepàtica** (presència d'una de les següents):

- Bilirubina total major o igual a 4mg/dl (excepte nounats).
- ALT dues vegades sobre el límit normal per a la seva edat.

**Disfunció o fallada multiorgànica:** Presència de dues o més disfuncions orgàniques diferents.

Escala PRISM, procedent de Pollack et al. PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score. Crit Care Med. 1996;24(5):743-752.

**PRISM III**

**CARDIOVASCULAR/NEUROLOGIC VITAL SIGNS (1-6)**

<b>Systolic Blood Pressure</b> (mm Hg)	<b>Heart Rate</b> (beats per minute)
Measurement	Measurement
Neonate Infant Child Adolescent	Neonate Infant Child Adolescent
Score=3 40-55 45-65 55-75 65-85	Score=3 215-225 215-225 185-205 145-155
Score=7 <40 <45 <55 <65	Score=4 >225 >225 >205 >155
<b>Temperature</b>	<b>Pupillary Reflexes</b>
Measurement	Measurement
All Ages	All Ages
Score=3 <33 °C (91.4 °F) or >40.0 °C (104.0 °F)	Score=7 One fixed, one reactive
<b>Mental Status</b>	
Measurement	
All Ages	
Score=5 Stupor/Coma (GCS <8)	Score=11 Both fixed one reactive

**ACID-BASE/BLOOD GASES (1,2,7,8)**

<b>Acidosis</b> (Total CO <sub>2</sub> (mmol/L) or pH)	<b>Total CO<sub>2</sub></b> (mmol/L)
Measurement	Measurement
All Ages	All Ages
Score=2 pH 7.0-7.28 or total CO <sub>2</sub> 5-16.9	Score=4 >34.0
Score=6 pH <7.0 or total CO <sub>2</sub> <5	
<b>pH</b>	<b>PaO<sub>2</sub></b> (mm Hg)
Measurement	Measurement
All Ages	All Ages
Score=2 7.48-7.55	Score=3 42.0-49.9
Score=3 >7.55	Score=6 <42.0
<b>PCO<sub>2</sub></b> (mm Hg)	
Measurement	
All Ages	
Score=1 50.0-75.0	Score=3 >75.0

**CHEMISTRY TESTS (1,2,9)**

<b>Glucose</b>	<b>Potassium</b> (mmol/L)
Measurement	Measurement
All Ages	All Ages
Score=2 >200 mg/dL or >11.0 mmol/L	Score=3 >6.9

© Children's National Medical Center, May 1995

**PRISM III (continued)**

<b>Creatinine</b>	<b>Blood Urea Nitrogen (BUN)</b>
Measurement	Measurement
Neonate Infant Child Adolescent	Neonate All Other Ages
Score=2 >0.85 mg/dL or >75 μmol/L >0.90 mg/dL or >80 μmol/L >0.90 mg/dL or >80 μmol/L >1.30 mg/dL or >115 μmol/L	Score=3 >11.9 mg/dL or >4.3 mmol/L >14.9 mg/dL or >5.4 mmol/L

**HEMATOLOGY TESTS (1,2)**

<b>White Blood Cell Count</b> (cells/mm <sup>3</sup> )	<b>Prothrombin Time (PT) or Partial Thromboplastin Time (PTT)</b> (seconds)
Measurement	Measurement
All ages	Neonate All Other Ages
Score=4 <3,000	Score=3 PT >22.0 or PTT >85.0 PT >22.0 or PTT >57.0
<b>Platelet Count</b> (cells/mm <sup>3</sup> )	
Measurement	
All ages	
Score=2 100,000-200,000	Score=5 50,000-99,999 <50,000

**TOTAL PRISM III SCORE**

**OTHER FACTORS (10)**

Nonoperative CV disease  Chromosomal anomaly  Cancer  Previous PICU admission  Pre-ICU CPR  Post-operative  Acute diabetes (eg DKA)  Admission from inpatient unit (exclude post-operative patients)

- Notes:
- PRISM III mortality risk equations are available for the first 12 hours and the first 24 hours of PICU care. General: Use the highest and/or the lowest values for scoring. When there are both low and high cases, PRISM III points may be assigned for the low and the high ranges. Readmissions are included as separate patients. Exclude admissions routinely cared for in other hospital locations, staying in the PICU < 2 hours; and those admitted in continuous CPR who do not achieve stable vital signs for > 2 hours. Deaths occurring in the OR are included only if the operation occurred during the PICU stay and was a therapy for the illness requiring PICU care. Terminally ill patients transferred from the PICU for "comfort care" are included as PICU patients for the 24 hours following PICU discharge or if receiving technologic support until 24 hours after the technologic support is discontinued. Ages: Neonate = 0 - <1 month; Infant = ≥1 month - 12 months; Child = ≥12 months - 144 months; Adolescent >144 months.
  - Heart Rate: Do not assess during crying or iatrogenic agitation.
  - Temp: Use rectal, oral, blood, or axillary temperatures.
  - Pupillary Reflexes: Nonreactive pupils must be >3 mm. Do not assess after iatrogenic pupillary dilatation.
  - Mental Status: Include only patients with known or suspected, acute CNS disease. Do not assess within 2 hours of sedation, paralysis, or anesthesia, there is constant paralysis and/or sedation, use the time period without sedation, paralysis, or anesthesia closest to the PICU admission for scoring. Stupor/coma is defined as GCS score < 8 or stupor/coma using other mental status scales.
  - Acid-Base: Use calculated bicarbonate values from blood gases only if total CO<sub>2</sub> is not measured routinely. pH and PCO<sub>2</sub> may be measured from arterial, capillary, or venous sites.
  - PCO<sub>2</sub>: Use arterial measurements only.
  - Whole Blood Corrections: Whole blood measurements should be increased as follows: glucose - 10%; sodium - 3 mmol/L; potassium - 0.1 mmol/L. (Podiatric Reference Ranges, Shilds JM edn, AACN Press, Washington, D.C., 1995).
  - Nonoperative CV disease includes acute cardiac and vascular conditions as the primary reason for admission. Cancer and chromosomal anomalies are acute or chronic. Previous PICU admission and pre-PICU CPR refer to the current hospital admission. CPR requires cardiac massage. Post-operative is the initial 24 hours following an OR surgical procedure. Catheterizations are not post-operative. Acute diabetes includes acute manifestation of diabetes (eg DKA) as the primary reason for PICU admission. Admission from routine care area includes all inpatient locations except the operating or recovery rooms.

© Children's National Medical Center, May 1995



## 13.2. Annex 2. Formulari de consentiment informat.

### Formulario de Consentimiento Informado

En los últimos años en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) se han producido mejoras tanto diagnósticas como terapéuticas. Sin embargo la sepsis y el shock séptico aún representan una causa de morbilidad y mortalidad importante, representando el 26% y el 5% de los ingresos en las unidades de cuidados intensivos pediátricos respectivamente.

El abordaje de la enfermedad infecciosa grave ha cambiado en los últimos años. El objetivo que se persigue es la estratificación de los enfermos de forma objetiva para permitir un diagnóstico precoz del nivel de gravedad y, por tanto, un manejo terapéutico más individualizado.

Actualmente llevamos a cabo un estudio para conocer los factores pronósticos de la sepsis en edad pediátrica. Este estudio nos puede ayudar a establecer un mayor nivel de evidencia en el diagnóstico precoz de la sepsis y también permitiría establecer qué pacientes se pueden beneficiar de una monitorización y tratamiento precoces.

La finalidad de la investigación es mejorar los conocimientos sobre la patología que afecta a su hijo/a, aunque no supone ningún beneficio directo para él/ella. La participación es voluntaria y la no aceptación de participar en este estudio no repercutirá en los cuidados médicos de su hijo/a. Se guardará confidencialidad acerca de su identidad y no será informado de los resultados de los estudios que se realicen, salvo que lo solicite expresamente. De acuerdo con la ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, el consentimiento para el tratamiento de los datos personales de su hijo/a y para su cesión, es revocable. Usted puede ejercer el derecho de acceso, modificación, oposición y cancelación, a los datos de su hijo/a dirigiéndose al médico del estudio. Dichos resultados podrán ser utilizados para una posible publicación científica, guardando estricta confidencialidad sobre su identidad.

**Título del estudio:** “*AVALUACIÓ DELS FACTORS PRONÒSTICS DE SÈPSIA EN EDAT PEDIÀTRICA*” – “*EVALUACIÓN DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS EN SEPSIS EN EDAD PEDIÁTRICA*”

## CONSENTIMIENTO

Yo,.....(nombre y apellidos), con DNI  
....., en calidad de ..... (parentesco) del niño/a  
.....

He leído y comprendido la información relativa a la realización del estudio sobre los factores pronósticos en sepsis y he podido preguntar las dudas que he considerado importantes.

Entiendo que la participación de mi hijo/a es voluntaria y que puede retirarse libremente de este estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos y que puedo decidir que mi hijo/a no participe en el estudio o abandonarlo en cualquier momento diciéndoselo al médico del estudio.

He recibido una copia de este formulario de consentimiento y de la hoja de información al paciente.

Autorizo el uso y transmisión de los datos sanitarios de mi hijo/a según se describe en este formulario.

Por todo ello, doy mi consentimiento para participar en dicho estudio.

He sido informado por el facultativo Dr./Dra.....

En ....., a..... de ..... de 20.....

Firma y fecha del padre/tutor

Firma y fecha del facultativo

## 13.3. Annex 3. Document d'acceptació CEIC.



### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Jesús Pineda Sánchez, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica  
Fundació Sant Joan de Déu Esplugues de Llobregat (Barcelona)

### CERTIFICA

Que en la reunió del Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundació Sant Joan de Déu celebrada el dia 30 de setembre de 2010 se valoró la realització del protocolo de estudio titulado "**Estudio de factores pronósticos en sepsis**". Código CEIC PIC-59-10. Cuyo investigador principal es la Dra. Iolanda Jordan de l'Hospital Sant Joan de Déu y se informó favorablemente.

Lo que firmo en Esplugues de Llobregat (Barcelona), a 7 de octubre de 2010

Firmado:



Don Jesús Pineda Sánchez  
Secretario CEIC Fundación SJD





## **13.4. Annex 4. Article publicat.**

Vila-Pérez D, Jordan I, Esteban E, et al. Prognostic factors in pediatric sepsis study, from the spanish society of pediatric intensive care. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(2):152-157. doi:10.1097/01.inf.0000435502.36996.72.

# Prognostic Factors in Pediatric Sepsis Study, From the Spanish Society of Pediatric Intensive Care

David Vila Pérez, MD,\* Iolanda Jordan, PhD,\* Elisabeth Esteban,\* Patricia García-Soler, MD,† Vega Murga, MD,‡ Vanesa Bonil, MD,§ Irene Ortiz, MD,¶ Carlos Flores, MD,|| Amaya Bustinza, MD,\*\* and Francisco Jose Cambra, PhD\*

**Background:** Sepsis and septic shock represent up to 30% of admitted patients in pediatric intensive care units, with a mortality that can exceed 10%. The objective of this study is to determine the prognostic factors for mortality in sepsis.

**Methods:** Multicenter prospective descriptive study with patients (aged 7 days to 18 years) admitted to the pediatric intensive care units for sepsis, between January 2011 and April 2012.

**Results:** Data from 136 patients were collected. Eighty-seven were male (63.9%). The median age was a year and a half (P25-75 0.3–5.5 years). In 41 cases (30.1%), there were underlying diseases. The most common etiology was *Neisseria meningitidis* (31 cases, 22.8%) followed by *Streptococcus pneumoniae* (16 patients, 11.8%). Seventeen cases were fatal (12.5%). In the statistical analysis, the factors associated with mortality were nosocomial infection ( $P = 0.004$ ), hypotension ( $P < 0.001$ ) and heart and kidney failure ( $P < 0.001$  and  $P = 0.004$ , respectively). The numbers of leukocytes, neutrophils and platelets on admission were statistically lower in the group that died ( $P$  was 0.006, 0.013 and  $< 0.001$ , respectively). Multivariate analysis showed that multiple organ failure, neutropenia, purpura or coagulopathy and nosocomial infection were independent risk factors for increased mortality (odds ratio: 17, 4.9, 9 and 9.2, respectively).

**Conclusions:** Patients with sepsis and multiorgan failure, especially those with nosocomial infection or the presence of neutropenia or purpura, have a worse prognosis and should be monitored and treated early.

**Key Words:** SIRS, sepsis, prognostic, PIRO, organ failure

(*Pediatr Infect Dis J* 2014;33:152–157)

Sepsis and septic shock represent 26% and 4.7%, respectively, of patients admitted in the Pediatric Intensive Care Units (PICU).<sup>1–3</sup> Although in recent years, there have been significant improvements in the care of critical patients, sepsis still represents a major cause of morbidity and mortality in children.

International initiatives such as the “Surviving Sepsis Campaign” have established that both support and monitoring measures, such as appropriate antibiotic therapy instituted early, are the only

measures that improve the prognosis of sepsis consistently.<sup>4,5</sup> The 2005 consensus conference in Barcelona<sup>6</sup> also revised the diagnostic criteria of sepsis, severe sepsis, septic shock and multiple organ failure. The use of these criteria has helped to enable evaluation of the results of different therapies more objectively, because it has allowed comparison of outcomes of patients with very similar diagnostic and inclusion criteria.

Sepsis guidelines based on compliance of some bundles (hemodynamic assessment based on physical findings, vital signs and urine output) are important in the initial management and prognosis of septic patients. However, defining factors for mortality and morbidity during development could help set-oriented bundle therapies most appropriate to the severity of the process and identify which patients may benefit from more invasive monitoring or additional treatment each time. In this sense, the concept predisposition, infection characteristics, host response and organ dysfunction (PIRO)<sup>7–11</sup> could be a tool not only for understanding the pathophysiology of sepsis but also for helping to determine the prognosis<sup>12,13</sup> and be able to design appropriate interventions and evaluate the impact that they represent. Assessment systems and clinical and analytical scores<sup>14–16</sup> [Multiple Organ Dysfunction Score (MODS), Paediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD), Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)] are also useful because they help to estimate prognosis and risk of mortality and allow quantitative objectification of patient characteristics.

In this context, the working group of infectious diseases of the Spanish Society of Pediatric Intensive Care Units proposed performing a multicenter study to analyze the epidemiology and prognostic factors of sepsis in our environment within the PIRO concept. To our knowledge, this is the first pediatric study in our area performed to evaluate the prognostic factors for sepsis.

## MATERIALS AND METHODS

### Design: Prospective Observational Multicenter Study

The study was conducted in the PICU of 7 Spanish tertiary centers and the collection period was between January 1, 2011, and April 1, 2012. The study was approved by the ethics committee of the coordinating centre (Hospital Sant Joan de Déu from Barcelona) and endorsed by the working group of infectious diseases of the Spanish Society of Pediatric Intensive Care Units.

### Objectives

The objectives of the study were to determine the incidence and etiology of sepsis and septic shock and their mortality rate and to assess the factors related to mortality in the context of the PIRO concept.

### Inclusion Criteria

Patients between 7 days and 18 years of age with community or nosocomial sepsis criteria admitted to a PICU according to the 2005 consensus sepsis definition of Barcelona.<sup>6</sup>

Accepted for publication August 2, 2013.

From the \*Pediatric Intensive Care Unit Service, Hospital de Sant Joan de Déu, Barcelona; †Pediatric Intensive Care Unit Service, Hospital Carlos Haya, Málaga; ‡Pediatric Intensive Care Unit Service, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca; §Pediatric Intensive Care Unit Service, Hospital Parc Taulí, Sabadell; ¶Pediatric Intensive Care Unit Service, Hospital Virgen de la Salud, Toledo; ||Pediatric Intensive Care Unit Service, Hospital Puerta del Mar, Cádiz; and \*\*Pediatric Intensive Care Unit Service, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

The study was carried out according to the Helsinki Declaration and was approved by the Sant Joan de Déu Ethical Committee. The authors declare no funding or conflicts of interest to disclose.

Author for correspondence: Iolanda Jordan Garcia, MD, PhD, Sant Joan de Déu Hospital, Paseo Sant Joan de Déu, 2, Esplugues de Llobregat, 08950 Barcelona, Spain. E-mail: ijordan@hsjdbcn.org.

Copyright © 2013 by Lippincott Williams & Wilkins ISSN: 0891-3668/14/3302-0152

DOI: 10.1097/01.inf.0000435502.36996.72

## Exclusion Criteria

Patients with early neonatal sepsis or nonacceptance of informed consent are excluded from the study.

## Variables Collected

Age, sex, underlying disease, type of sepsis (primary or secondary and community or nosocomial), initial antibiotics and determination of whether coverage was correct according to the susceptibility of the isolates. The time between the diagnosis of sepsis and treatment delivery was noted. The length of stay in the intensive care unit and in the hospital was also noted. During the course of the admission, clinical and laboratory data related to the patient's progress and treatment from the time of diagnosis were collected. Clinical variables were adjusted for age group and were considered abnormal when exceeding 2 standard deviations (SD) from patient age group.

Within 24 hours of admission, some severity scores were determined: Pediatric MODS, SOFA and PELOD.<sup>17–22</sup> To assess the neurological status, the Glasgow Coma Scale modified for pediatric patients was used before sedation.

All data were collected on forms that were sent to an Access database (Microsoft Corp., Redmond, WA) in the coordinating centre, where the statistical analysis was carried out.

Statistical analysis was performed using the SPSS 17.0 software for Windows.  $P < 0.05$  were considered statistically significant. For comparison between groups of variables  $\chi^2$  with Yates correction or Fisher exact test were used for the size required. For comparison between groups of quantitative variables, we used the Student  $t$  or the Mann-Whitney  $U$  test depending on sample size. From the results, significant multivariate analysis was performed using logistic regression. The study was performed in accordance with the Helsinki Declaration and was approved by the ethical committee of all participating hospitals.

## RESULTS

Some 136 patients were recruited, with an estimated incidence around 5.6 cases per 100,000 inhabitants per year. Regarding the predisposition (P of PIRO) concept 87 were male (63.9%), with a median age of a year and a half and an interquartile range (IQR) of 0.3–5.5 years. In 41 cases (30.1%), patients had some underlying disease: Prematurity in 16 patients (11.8%), congenital heart disease in 15 patients (11%) and immunosuppression in 15 patients, either primary ( $n = 4$ ; 2.9%) or secondary ( $n = 11$ ; 8.1%). Hematologic or oncologic illness in treatment in 8 patients (5.9%), chronic respiratory diseases in 7 patients (5.1%) and neurological disorders in 5 patients (3.7%).

### Infection Characteristics (I)

The infection was acquired in the community in 105 cases (77.2%), whereas in 31 cases it was a nosocomial infection (22.8%). The microbiological diagnosis was determined in 107 patients (78.7%) and among the most common etiologic agents were *N. meningitidis* ( $n = 31$ ; 22.8%), *S. pneumoniae* ( $n = 16$ ; 11.8%), *Escherichia coli* ( $n = 11$ ; 8.1%), *Staphylococcus aureus* ( $n = 7$ ; 5.1%), *Pseudomonas aeruginosa* ( $n = 5$ ; 3.7%), *Serratia agalactiae* ( $n = 5$ ; 3.7%) and *Streptococcus pyogenes* ( $n = 5$ ; 3.7%).

Among the nosocomial infections, the germs isolated were principally Gram-negative bacteria: *P. aeruginosa* ( $n = 5$ ), *E. coli* ( $n = 4$ ), *Klebsiella*

*pneumoniae* ( $n = 4$ ), *Serratia marcescens* ( $n = 3$ ), *Enterobacter cloacae* ( $n = 2$ ), *Proteus mirabilis* ( $n = 1$ ) and *Candida albicans* ( $n = 2$ ).

There was an infectious source of sepsis in 99 cases (72.8%), with meningitis in 44 (32.4%), pneumonia in 14 (10.3%), urinary

tract infection in 12 (8.8%) and catheter-related sepsis in 8 cases (5.9%). In 15 cases, there was an abdominal infection (11%), as necrotizing enterocolitis or peritonitis. Other foci were abscess, arthritis of the hip, omphalitis, necrotizing fasciitis, peri-orbital cellulitis and 1 case of endocarditis and associated meningitis.

Regarding the host response (R) and organ dysfunction (O), 108 (79.4%) cases presented hypotension, of which 84 (61.4%) cases were refractory to the administration of volume and 24 (17.6%) were also considered resistant to catecholamine. A total of 88 patients (64.7%) required ventilation therapy. In 41 cases, there was an altered level of consciousness (30.1%), with a median Glasgow Coma Score of 12 (IQR: 9–13). Eighteen cases (13.2%) met acute renal failure criteria although only 8 cases needed some kind of extrarenal depuration technique. Twelve cases (8.8%) met criteria for acute respiratory distress syndrome and 13 cases (9.6%) had cardiac dysfunction. Regarding evolution, a total of 88 patients (64.7%) met criteria for septic shock, 39 patients (28.7%) had multiple organ failure and 17 died (12.5%). The severity scores of such patients are reflected in Table 1. The mean length of stay in the PICU was 8.5 days (SD: 11.1 days), with a median of 4 days (IQR: 1–11 days) and the mean hospital stay was 20 days (SD: 18 days), with a median of 15 days (IQR: 9–23 days).

In terms of medical management, the following data are of note: the mean evolution time between onset of symptoms and diagnosis was 24 hours (SD: 28.7 hours). The time between the diagnosis of sepsis and the initiation of antibiotic treatment and the administration of volume was 2.3 and 1.5 hours, respectively (SD: 4.3 and 2 hours, respectively). The mean volume administered in the first hour was 28 mL (SD: 67 mL) per kg and the mean volume administered within the first 12 hours after diagnosis was 92 mL (SD: 160 mL) per kg (74% as crystalloid).

The antibiotic most used was cefotaxime, used in 24 cases as monotherapy and in 68 cases associated with another antibiotic (mainly vancomycin in 45 cases and ampicillin in 11 cases). Other antibiotics used as empirical therapy were meropenem (12 cases), amikacin (10 cases), ampicillin (11 cases), piperacillin-tazobactam (8 cases) and teicoplanin (9 cases). Due to the susceptibility of the isolates, empirical antibiotic treatment was considered appropriate in 91 cases, which represented 85% of cases with laboratory confirmation.

**TABLE 1.** Clinical and Demographic Characteristics of the Patients Included in the Study

	Median	IQR
Age (years)	1.5	0.3–5.5
N		%
Sex (male)	87	63.9
Underlying disease	41	30.1
Impaired revascularization	78	57.4
Presence of purpura or coagulopathy	69	50.7
Alteration of consciousness	41	30.1
Meningeal signs	21	15.4
Acute kidney failure	18	13.2
Cardiac dysfunction	13	9.6
Acute respiratory distress	12	8.8
Septic shock	88	64.7
Multiple organ failure	39	28.7
Exitus	17	12.5
	Median	Mean (SD)
MODS score	5	5.4 (3.0)
SOFA-P score	2	3.3 (4.2)
PELOD score	15	16.8 (11.0)

N, number; %, percentage.

## Risk Factors for Mortality

The mortality risk factors and statistical significance are presented in Table 2. In the univariate analysis, the presence of underlying disease was not significant for a rise in mortality. However, nosocomial sepsis was significantly related to mortality ( $P = 0.004$ ). The clinical variables that showed statistical significance with progression to death were the presence of hypotension ( $P < 0.0001$ ), presence of purpura or coagulopathy ( $P = 0.001$ ), heart failure ( $P < 0.0001$ ) and renal failure criteria ( $P < 0.0001$ ). There were no significant differences regarding the presence of acute respiratory distress syndrome or the origin of the infection in a particular focus ( $P = 0.221$ ).

Due to the fact that nosocomial sepsis was significantly related to mortality, we compared both, nosocomial- and community-acquired infections, regarding age, sex and clinical manifestations (purpura, shock, acute respiratory distress syndrome, renal and cardiac failure) and no differences were found. There was statistical significance between the nosocomial- and community-acquired groups with respect to the presence of underlying disease ( $P < 0.001$ ).

Among the analyzed factors that showed statistical significance with mortality were the presence of leucopenia, neutropenia, thrombocytopenia, metabolic acidosis or hyperglycemia during hospitalization. In the same way, it was determined that the mean leukocytes, neutrophils, platelets and hemoglobin at admission were significantly lower in the group of patients who died than in the survivors. Other admission laboratory findings showed no statistically significant differences. As for the score forecasts, the

difference in the mean in the group of survivors and in the mortality group was statistically significant (Table 2).

No statistically significant relationship was found between the time of initiation of treatment and mortality ( $P = 0.262$  and  $P = 0.254$ ), and no statistically significant relationship was found between appropriate antibiotics and mortality ( $P = 0.836$ ). In multivariate analysis, factors independently associated with death were the presence of neutropenia [Odds ratio (OR): 9.2,  $P = 0.006$ ], presence of purpura or coagulopathy (OR: 9.03,  $P = 0.028$ ), multiorgan failure (OR: 17.55,  $P = 0.007$ ) and sepsis caused by nosocomial infection (OR: 4.96,  $P = 0.04$ ).

Risk factors for an increased length of stay in the PICU, higher than mean, which were independently statistically significant according to the multivariate analysis, were the presence of thrombocytopenia during admission (OR: 5.4,  $P = 0.025$ ) and the need for mechanical ventilation (OR: 31.8,  $P < 0.001$ ). Multivariate analysis showed that the presence of nosocomial infection (OR: 11.1,  $P = 0.004$ ), thrombocytopenia (OR: 6.6,  $P = 0.005$ ), hyperglycemia (OR: 3.6,  $P = 0.042$ ) and the need for inotropic support (OR: 5,  $P = 0.027$ ) were independent predictors of increased hospital length of stay.

## DISCUSSION

This is the first prospective multicenter study of predictors of sepsis in Pediatric Intensive Care Units made in Spain and Europe. Participating centers are spread widely across the Spanish geography and use sepsis management protocols agreed jointly by

**TABLE 2.** Risk Factors for Mortality

	Survivors	No survivors	
	N (%)	N (%)	P
Presence of underlying diseases	33 (27.7)	8 (47.1)	0.155
Nosocomial sepsis	22 (18.5)	9 (52.9)	0.004
Presence of focus of infection	88 (73.9)	11 (64.7)	0.400
Correct antibiotic coverage	70 (67.3)	4 (0.34)	0.836
Presence of leukocytosis	62 (52.1)	4 (23.5)	0.037
Presence of leukopenia	30 (25.2)	13 (76.5)	<0.001
Presence of neutropenia	16 (13.4)	10 (58.8)	<0.001
Presence of thrombocytopenia	37 (31.1)	13 (76.5)	0.001
Anemia	91 (76.5)	16 (94.1)	0.121
Metabolic acidosis	56 (47.1)	13 (76.5)	0.036
Presence of hyperglycemia	36 (30.3)	10 (58.8)	0.028
Presence of shock	38 (57.1)	16 (94.1)	0.003
Need for inotropes	69 (58.0)	15 (88.2)	0.017
Cardiac failure	5 (4.2)	8 (47.1)	<0.001
Presence of respiratory distress	9 (7.6)	3 (17.6)	0.174
Purpura or coagulopathy	54 (45.4)	15 (88.2)	0.001
Acute kidney injury	9 (7.6)	9 (52.9)	<0.001
Altered level of consciousness	35 (29.4)	6 (35.3)	0.587
Need for mechanical ventilation	71 (59.7)	17 (100.0)	0.001
Multiple organ failure	25 (21.0)	14 (82.4)	<0.001
	Mean (SD)	Mean (SD)	P
MODS score	2.9 (2.7)	6.0 (3.5)	0.004
SOFA-P score	4.8 (3.9)	9.3 (3.9)	0.001
PELOD score	14.9 (9.2)	30.7 (13.4)	<0.001
	Mean (SD)	Mean (SD)	P
Time between diagnosis and treatment (h)	1.5 (2.2)	3 (2.8)	0.262
Leukocytes on admission (per mm <sup>3</sup> )	13,600 (9900)	6600 (6100)	0.006
Neutrophils on admission (per mm <sup>3</sup> )	10,800 (9100)	4900 (5200)	0.013
Platelets on admission (per mm <sup>3</sup> )	26,300 (157,000)	114,000 (105,000)	<0.001
Hemoglobin on admission (g/dL)	10.8 (2.1)	9.5 (2.1)	0.021
Lactate on admission (mmol/L)	4.4 (8.5)	6.3 (5.1)	0.405
Glucose on admission (mg/dL)	116.7 (42.4)	115.2 (66.4)	0.915
C-reactive protein on admission (mg/L)	124.1 (114.4)	120.0 (110.8)	0.891

P, significance; N, number; %, percentage; h, hours.

the Spanish Society of Pediatric Intensive Care Units according to international guidelines on the management of sepsis.<sup>23</sup> Therefore, patients included in the study are a representative sample of the population and the results may be extrapolated to similar patients. The incidence of sepsis is estimated at around 5.6 cases per 100,000 inhabitants per year (or 0.45 cases per 100 discharges), similar to other epidemiological studies.<sup>24</sup>

Among predisposing factors associated with mortality, age and gender were not significant. The mean age is similar to those of other series and we identified a higher proportion of males (63%), but there were no statistically significant differences in terms of mortality in function of age ( $P = 0.502$ ) or gender ( $P = 0.474$ ). This differs from Watson et al<sup>24</sup>, who found increased mortality in males.

There was a high prevalence of comorbidities in these patients (30%), similar to other studies. This is probably because the study populations were patients admitted to the PICU and therefore more severe. Comorbidity analysis did not show a significant association with mortality.<sup>25,26</sup>

Nosocomial sepsis itself was significantly associated with increased mortality as well as being associated with a longer hospital length of stay, as previously reported.<sup>27–29</sup> The most important examples of nosocomial sepsis were central venous catheter-associated sepsis and pneumonia associated with mechanical ventilation.<sup>30–35</sup>

The overall mortality of sepsis is between 10 and 25%,<sup>24,36–38</sup> similar to the mortality rate of this study, which is around 12.5%. In contrast, some of these series include patients with early neonatal sepsis and patients admitted to neonatal intensive care units.

Most consensus guidelines and the “Surviving Sepsis Campaign” have established that goal-oriented therapy improves the prognosis of septic patients.<sup>39–44</sup> In our study, we found no statistically significant relationship between the time of initiation of treatment or antibiotic coverage and mortality. This may be explained by the fact that in our group, the recommendations and the international bundles (basically early administration of broad-spectrum antibiotics and volume) were very closely followed in many of the patients. The fact that fluid resuscitation was initiated before the antibiotic administration could be explained because the intention to treat patient initial hypotension.

The second part of the PIRO concept involves the infection characteristics. In adult patients, infections of the central nervous system, lung or gastrointestinal tract have a higher death rate than urinary tract infections or those arising in the skin or soft tissues. In pediatric populations, bacteremia has also been associated with increased mortality.<sup>45</sup> One of the findings of this article is the fact that once adjusted for severity and comorbidities, and following correct early antibiotic use,<sup>46</sup> no independent association was found with the focus of infection, nor the type of microorganism or drug resistance.

In recent years, it has been established that 1 of the most effective ways to reduce mortality in patients with severe sepsis or septic shock is to ensure that the appropriate antibiotic is administered in the fastest way.<sup>44</sup> In our study, many of our patients received cefotaxime, with or without vancomycin, shortly after diagnosis. We believe that our working group results are good because of the use of broad-spectrum antibiotics and the rapid onset of treatment.

The improvement in the quality of the pediatric care in PICU also requires identifying groups with increased risk of death to ensure the appropriateness of treatment planning and a rational use of resources. The differences in mortality rates in the PICU can be explained by the severity of illness of patients, so the use of indicators and prognostic scores is an essential criterion of quality in critical patient.<sup>47</sup> In our study, we applied several different prognostic scores and found that among patients who survived and those with

a longer stay in the PICU, the mean of these scores was significantly higher. Prieto Espuñes et al<sup>48</sup> have shown that the prognostic scores are valid indicators of severity, morbidity and mortality in pediatric patients.<sup>49–55</sup>

The risk factors associated with the host response were the presence of purpura or coagulopathy, leucopenia and neutropenia, which are consistent with other series that concluded that the presence of shock, the need for vasoactive agents, neutropenia and the presence of multiple organ failure are associated with an increased risk of death.<sup>56–59</sup> Leukopenia and neutropenia may reflect an inadequate global response and may be useful in the initial approach as they are objective parameters associated with the risk of death.

The presence of hyperglycemia is also a predictor of mortality in our study. These data are consistent with observations in critically ill adult and pediatric patients.<sup>60–64</sup> Although there have been references that have shown no benefit in tight control glycemia, a light control is recommended in patients more than a close monitoring.<sup>65–68</sup>

The presence of multiple organ failure, which was observed in 39 patients, is another factor that significantly affects mortality with an OR of 17.55 independently. As the PIRO concept builds, the presence of multiple organ failure is a poor prognostic factor independent of the intrinsic gravity and the etiology of the septic process.<sup>69</sup>

We believe that knowing what factors are most important for mortality in our patients may help to stratify risk and improve the use of health resources. Patients with the risk factors noted above may be more aggressively monitored and treated. These risk data would indicate early intubation and faster invasive monitoring and intensive treatment.

One limitation of our study may be the low number of cases compared with adult sepsis studies, but the fact that important different variables were statistically significant implies that there are consistent factors for increased morbidity and mortality. The fact that the study was conducted in several centers offers the possibility of generalizing these results to a similar population to that of the participating centers.

We conclude that the presence of nosocomial infection as a cause of sepsis, the presence of multiple organ failure and the presence of purpura or coagulopathy or associated neutropenia are the major risk factors of mortality in our reference population.

Defining the risk factors for mortality and morbidity can help to establish which patients might benefit from a more appropriate goal-oriented therapy according to the severity of the process and which patients might benefit from invasive monitoring and/or treatment. Knowing the risk factors can help to stratify mortality risk as well as improving the use of health resources.

## REFERENCES

1. Piva JP, Celina García P, Bueno Campaña M, et al. Sepsis. In: López-Herce Cid J, Calvo Rey C, Baltodano Agüero A, et al, eds. *Manual de Cuidados Intensivos*. 3th ed. Madrid: Editorial Publimed. 2009:287–296.
2. Flores González JC, Varella Katz D, López-Herce Cid J. Shock. In: López-Herce Cid J, Calvo Rey C, Baltodano Agüero A, et al, eds. *Manual de Cuidados Intensivos*. 3th ed. Madrid: Editorial Publimed. 2009:352–364.
3. Forero J. Síndrome de disfunción multiorgánica múltiple. In: López-Herce Cid J, Calvo Rey C, Baltodano Agüero A, et al, eds. *Manual de Cuidados Intensivos*. 3th ed. Madrid: Editorial Publimed. 2009:365–370.
4. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al.; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of

- Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: inter-national guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36:296–327.
5. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guide-lines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2004;30:536–555.
  6. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: defini-tions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:2–8.
  7. Steven M, Opal SM. Concept of PIRO as a new conceptual framework to understand sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(3 suppl):S55–S60.
  8. Angus DC, Burgner D, Wunderink R, et al. The PIRO concept: P is for pre-disposition. *Crit Care.* 2003;7:248–251.
  9. Vincent JL, Opal S, Torres A, et al. The PIRO concept: I is for infection. *Crit Care.* 2003;7:252–255.
  10. Gerlach H, Dhainaut JF, Harbarth S, et al. The PIRO concept: R is for response. *Crit Care.* 2003;7:256–259.
  11. Vincent JL, Wenden J, Groeneveld J, et al. The PIRO concept: O is for organ dysfunction. *Crit Care.* 2003;7:260–264.
  12. Moreno RP, Metnitz B, Adler L, et al.; SAPS 3 Investigators. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. *Intensive Care Med.* 2008;34:496–504.
  13. Howell MD, Talmor D, Schuetz P, et al. Proof of principle: the predis-position, infection, response, organ failure sepsis staging system. *Crit Care Med.* 2011;39:322–327.
  14. Charles PE, Tinel C, Barbar S, et al. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care.* 2009;13:R38.
  15. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, et al.; Grupo de Estudios y Análisis en Cuidados Intensivos. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care.* 2008;12:R158.
  16. Woffler A, Silvani P, Musicco M, et al.; Italian Pediatric Sepsis Study (SISPe) group. Incidence of and mortality due to sepsis, severe sepsis and septic shock in Italian Pediatric Intensive Care Units: a prospective national survey. *Intensive Care Med.* 2008;34:1690–1697.
  17. Graciano AL, Balko JA, Rahn DS, et al. The Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score (P-MODS): development and validation of an objective scale to measure the severity of multiple organ dysfunction in critically ill children. *Crit Care Med.* 2005;33:1484–1491.
  18. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, et al. Validation of the paediatric logis-tic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicen-tre study. *Lancet.* 2003;362:192–197.
  19. Leteurtre S, Duhamel A, Grandbastien B, et al. Paediatric logistic organ dys-function (PELOD) score. *Lancet.* 2006;367:897–902.
  20. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22:707–710.
  21. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998;26:1793–1800.
  22. Peres Bota D, Melot C, Lopes Ferreira F, et al. The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive Care Med.* 2002;28: 1619–1624.
  23. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al.; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: inter-national guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36:296–327.
  24. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:695–701.
  25. Stoll BJ, Holman RC, Schuchat A. Decline in sepsis-associated neonatal and infant deaths in the United States, 1979 through 1994. *Pediatrics.* 1998;102:e18.
  26. Levin M, Quint PA, Goldstein B, et al. Recombinant bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI21) as adjunctive treatment for children with severe meningococcal sepsis: a randomised trial. rBPI21 Meningococcal Sepsis Study Group. *Lancet.* 2000;356:961–967.
  27. Esteban E, Ferrer R, Urrea M, et al. The Impact of a Quality Improvement Intervention to Reduce Nosocomial Infections in a PICU\*. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14:525–532.
  28. Urrea M, Pons M, Serra M, et al. Prospective incidence study of noso-comial infections in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:490–494.
  29. González-Cortés R, López-Herce-Cid J, García-Figueroa A, et al. [Prolonged stay in pediatric intensive care units: mortality and healthcare resource consumption]. *Med Intensiva.* 2011;35:417–423.
  30. Navoa-Ng JA, Berba R, Galapia YA, et al. Device-associated infections rates in adult, pediatric, and neonatal intensive care units of hospitals in the Philippines: International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) findings. *Am J Infect Control.* 2011;39:548–554.
  31. Stover BH, Shulman ST, Bratcher DF, et al.; Pediatric Prevention Network. Nosocomial infection rates in US children’s hospitals’ neonatal and pedi-atric intensive care units. *Am J Infect Control.* 2001;29:152–157.
  32. Geffers C, Gastmeier P. Nosocomial infections and multidrug-resistant organisms in Germany: epidemiological data from KISS (the Hospital Infection Surveillance System). *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108:87–93.
  33. Weber DJ, Raasch R, Rutala WA. Nosocomial infections in the ICU: the growing importance of antibiotic-resistant pathogens. *Chest.* 1999;115(3 suppl):34S–41S.
  34. Lin MY, Hota B, Khan YM, et al.; CDC Prevention Epicenter Program. Quality of traditional surveillance for public reporting of nosocomial blood-stream infection rates. *JAMA.* 2010;304:2035–2041.
  35. Cohen MJ, Benenson S. Surveillance quality in reporting nosocomial blood-stream infection rates. *JAMA.* 2011;305:779–780; author reply 780.
  36. Wilkinson JD, Pollack MM, Glass NL, et al. Mortality associated with multiple organ system failure and sepsis in pediatric intensive care unit. *J Pediatr.* 1987;111:324–328.
  37. Goh A, Lum L. Sepsis, severe sepsis and septic shock in paediatric multiple organ dysfunction syndrome. *J Paediatr Child Health.* 1999;35:488–492.
  38. Tantaléan JA, León RJ, Santos AA, et al. Multiple organ dysfunction syndrome in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4:181–185.
  39. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al.; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368–1377.
  40. Rady MY, Rivers EP, Nowak RM. Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate. *Am J Emerg Med.* 1996;14:218–225.
  41. Cortez A, Zito J, Lucas CE, et al. Mechanism of inappropriate polyuria in septic patients. *Arch Surg.* 1977;112:471–476.
  42. Elliott DC. An evaluation of the end points of resuscitation. *J Am Coll Surg.* 1998;187:536–547.
  43. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1995;333:1025–1032.
  44. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al.; Surviving Sepsis Campaign. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med.* 2010;38:367–374.
  45. Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med.* 2011;39:1886–1895.
  46. Daniels R, Nutbeam T, McNamara G, et al. The sepsis six and the severe sepsis resuscitation bundle: a prospective observational cohort study. *Emerg Med J.* 2011;28:507–512.
  47. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Accurate prediction of the out-come of pediatric intensive care. A new quantitative method. *N Engl J Med.* 1987;316:134–139.

48. Espuñes SP, Cid JL-H, Galán CR, et al. [Prognostic indexes of mortality in pediatric intensive care units]. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:345–350.
49. Costa GA, Delgado AF, Ferraro A, et al. Application of the pediatric risk of mortality (PRISM) score and determination of mortality risk factors in a tertiary pediatric intensive care unit. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65: 1087–1092.
50. Bellad R, Rao S, Patil VD, et al. Outcome of intensive care unit patients using Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score. *Indian Pediatr*. 2009;46: 1091–1092.
51. van Keulen JG, Polderman KH, Gemke RJ. Reliability of PRISM and PIM scores in paediatric intensive care. *Arch Dis Child*. 2005;90:211–214.
52. Singhal D, Kumar N, Puliyeel JM, et al. Prediction of mortality by application of PRISM score in intensive care unit. *Indian Pediatr*. 2001;38:714–719.
53. Bilan N, Galehgalab BA, Emadaddin A, et al. Risk of mortality in pediatric intensive care unit, assessed by PRISM-III. *Pak J Biol Sci*. 2009;12: 480–485.
54. Gemke RJ, van Vught J. Scoring systems in pediatric intensive care: PRISM III versus PIM. *Intensive Care Med*. 2002;28:204–207.
55. Wang JN, Wu JM, Chen YJ. Validity of the updated pediatric risk of mortality score (PRISM III) in predicting the probability of mortality in a pediatric intensive care unit. *Acta Paediatr Taiwan*. 2001;42:333–337.
56. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29:1303–1310.
57. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, et al.; Grupo de Estudios y Análisis en Cuidados Intensivos. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care*. 2008;12:R158.
58. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, et al. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004;30:589–596.
59. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al.; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001;344:699–709.
60. Kyle UG, Coss Bu JA, Kennedy CE, et al. Organ dysfunction is associated with hyperglycemia in critically ill children. *Intensive Care Med*. 2010;36:312–320.
61. O'Brien JE Jr, Marshall JA, Tarrant ML, et al. Intraoperative hyperglycemia and postoperative bacteremia in the pediatric cardiac surgery patient. *Ann Thorac Surg*. 2010;89:578–583; discussion 583.
62. Jeschke MG, Kulp GA, Kraft R, et al. Intensive insulin therapy in severely burned pediatric patients: a prospective randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:351–359.
63. Jeschke MG, Kraft R, Emdad F, et al. Glucose control in severely thermally injured pediatric patients: what glucose range should be the target? *Ann Surg*. 2010;252:521–527; discussion 527.
64. Preissig CM, Rigby MR. Pediatric critical illness hyperglycemia: risk factors associated with development and severity of hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr*. 2009;155:734–739.
65. Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, et al. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med*. 2010;38:838–842.
66. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology*. 2006;105:244–252.
67. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:978–982.
68. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32:1119–1131.
69. Leclerc F, Leteurtre S, Duhamel A, et al. Cumulative influence of organ dysfunctions and septic state on mortality of critically ill children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:348–353.





## **13.5. Annex 5. Revisió publicada.**

Vila-Pérez D, Jordan-García I. Relative Adrenal Insufficiency in Pediatric Septic Shock. *J Pediatr Intensive Care*. 2015;4(3):129-137. doi:10.1055/s-0035-1559821.

# Relative Adrenal Insufficiency in Pediatric Septic Shock

David Vila-Pérez<sup>1</sup> Iolanda Jordan-García<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pediatric Intensive Care Unit, Barcelona University, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

Address for correspondence Iolanda Jordan-García, MD, Hospital Sant Joan de Déu, Passeig Sant Joan de Déu n° 2, 08950, Esplugues Llobregat, Barcelona, Spain (e-mail: ijordan@hsjdbcn.org).

J Pediatr Intensive Care 2015;4:129–137.

## Abstract

### Keywords

- ▶ sepsis
- ▶ septic shock
- ▶ pediatric septic shock
- ▶ adrenal insufficiency
- ▶ relative adrenal insufficiency

Sepsis and septic shock represent important causes of morbidity and mortality in children, and adrenal dysfunction may play a role in the cardiovascular and immunological response. According to existing reports, the incidence of adrenal dysfunction in critically ill children varies significantly between 4 and 52% of patients. This article reviews the concept of adrenal insufficiency and the role it may play in a pediatric septic shock. Also discussed are the diagnosis, prognosis, and treatment of adrenal insufficiency in septic shock in adults and children. Finally, the latest recommendations about steroid use in pediatric septic shock are summarized.

## Introduction

Sepsis and septic shock represent major causes of morbidity and mortality in children despite the significant improvements in pediatric critical care. International initiatives such as “Surviving Sepsis Campaign” have established that an early diagnosis and a prompt administration of adequate antibiotic treatment and resuscitation are the only measures that improve the prognosis.<sup>1,2</sup>

Despite these advances, the mortality of children with septic shock in developed countries is still above 12%.<sup>3</sup> Most children present with shock refractory to fluid administration and infusion of inotropes. In recent years, the approach to sepsis has changed due to differences in predisposition, infection characteristics, host response, and organ dysfunction.<sup>4–8</sup> In that sense, presence of adrenal insufficiency (AI) could be a predisposing factor that could lead to the organ dysfunction and may worsen the prognosis.

Hormonal regulation in septic patients is imbalanced, not only in the adrenal axis, but also in other hormones such as thyroxin and vasopressin.<sup>9</sup> Moreover, the diagnosis of AI has been controversial and has led to numerous studies in adult population with conflicting results, but in pediatric population AI is not as well characterized and its diagnosis and the role of corticosteroid treatment are still under debate.<sup>10–13</sup>

The aim of this study was to review more recent and relevant data regarding relative adrenal insufficiency (RAI) in pediatric patients. Published studies including reviews about RAI in septic shock in pediatric population were searched in the PubMed database.

## The Effects of Hydrocortisone

Steroids produce their effect by binding to and activating a 90-kDa intracellular glucocorticoid receptor protein.<sup>14</sup> It seems that all cells have substantial levels of this receptor, therefore enabling glucocorticoid to regulate gene transcription in every cell in the body and prepare the organism for stress.

For example, steroids increase blood glucose concentrations by increasing the rate of hepatic gluconeogenesis and inhibition of adipose tissue glucose uptake, facilitating the delivery of glucose during stress.<sup>15</sup> This ensures energy and substrate supply to the cell, required for the response to stress and repair from injury. There are several other metabolic functions, but we will focus briefly on the maintenance of the cardiovascular system and the inflammatory effects of steroids.

It is well known that corticosteroids are important for maintenance of vascular tone, endothelial integrity, and

received  
July 15, 2014  
accepted after revision  
October 10, 2014  
published online  
August 7, 2015

Copyright © 2015 by Georg Thieme  
Verlag KG, Stuttgart · New York

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1559821>.  
ISSN 2146-4618.

cardiac contractility to maintain cardiac output, and are required for normal reactivity to angiotensin II, epinephrine, and noradrenalin.<sup>16</sup> Corticosteroids also lead to an increase in the number and sensitivity of  $\alpha$  and  $\beta$  adrenergic receptors, mediated by an increase in transcription for these receptors. Corticosteroids also maintain blood pressure by decreasing the production of nitric oxide, a major vasodilator and modulator of vascular permeability.<sup>17–25</sup>

In severe sepsis, the number and sensitivity of catechol-amine receptors are altered, due to proinflammatory cyto-kines, which lead to catecholamine dysfunction and refractory hypotension.<sup>26</sup> Prolonged use of exogenous cate-cholamine treatment will also result in a downward regula-tion of catecholamine receptors.<sup>27</sup>

There are in vitro and in vivo data that show corticosteroids help to reverse this process mediated by an increase in tran-scription of  $\alpha$  and  $\beta$  adrenergic receptors.<sup>21,22</sup> In one study, cardiac index and myocardial receptor density of critically ill patients improved after administration of methylpredniso-lone.<sup>28</sup> Other studies also showed reversal of this downward regulatory process with low-dose steroids.<sup>27</sup> These findings are in keeping with the clinical observation of decreased inotropic requirements in patients treated with low-dose steroids.

Corticosteroids have a wide range of action on inflammatory processes.<sup>17–20,29,30</sup> Corticosteroids induce increased expres-sion of receptors for inflammatory cytokines on immune effector cells, including interleukin-1 (IL-1), IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, and interferon- $\gamma$  as well as granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.<sup>31–40</sup> Steroids also stimulate phago-cytosis in monocytes and neutrophils, proliferative responses of T-cells and macrophages, and tissue inflammatory responses to injury.<sup>35,41–44</sup> In one study, endotoxin significantly increased plasma concentrations of IL-6, which has predominately proinflammatory effects, when participants were exposed to an intermediate dose of cortisol.<sup>45,46</sup> This observation explains how a transient increase in plasma cortisol to intermediate stress-associated levels enhances subsequent endotoxin-induced IL-6 production while decreasing IL-10 production, with predominant anti-inflammatory effects.<sup>45,47,48</sup> In con-  
trast, increases in plasma cortisol to higher levels had a substantially lesser effect on the plasma IL-6 response and no significant effect on the plasma IL-10 response.<sup>45</sup> However, there is some evidence that the principal effect of hydrocorti-  
sone is as a mineralocorticoid and not as an anti-inflammatory modulator.<sup>49</sup> Second, other studies found that low-dose hydro-cortisone does have some clinically valuable anti-inflammatory effects and, in addition, enhances neutrophil phagocytosis.<sup>50</sup>

All these effects, considered stimulatory corticosteroids ef-fects, have been observed at lower steroid concentrations, whereas higher steroid concentrations produced no effect or suppressive effects.<sup>51–57</sup> In addition, the concentration of cortisol that is needed to effectively suppress ongoing systemic inflam-mation in vivo remains a matter of controversy.<sup>58</sup>

## Concept of Relative Adrenal Insufficiency

In septic shock, an example of severe acute physical stress, normal or high levels of cortisol are found in blood

samples.<sup>59,60</sup> This observation has traditionally been attrib-uted to stress-induced activation of the hypothalamic–pitui-tary–adrenal (HPA) axis and increased corticotrophin-driven cortisol production.<sup>61</sup> Despite this stress response, patients may have RAI.<sup>10,11,62</sup>

Some studies have observed a paradoxical dissociation between cortisol and corticotrophin levels in stress condi-tions such as septic shock.<sup>63,64</sup> During critical illness, proin-flammatory cytokines could raise the levels of cortisol, and in some studies a paradoxical dissociation was found between cytokine levels and cortisol production.<sup>64,65</sup> Other studies have found reduced cortisol breakdown due to suppressed expression and activity of cortisol-metabolizing enzymes that can contribute to hypercortisolemia and hence corticotro-phin suppression.<sup>66</sup>

These findings suggest cortisol metabolism is more com-plex than previously thought and could show other ways that the organism has to adapt to infection. In septic patients, with an understimulation of the hypothalamus–adrenal axis, the organism tries to adapt by cortisol production and by other pathways, in addition to a less effective elimination. That consideration could imply the acceptance of an RAI.

Reports led to the conviction that cortisol levels would raise according to the illness severity and we can differentiate two different groups in which the prognostic would be worse. One group presents low levels of cortisol despite a septic stress (classical AI) and the other group presents high levels with more severe disease but with a blunted cortisol response after adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation (RAI).<sup>67</sup> This discrepancy is due to a bimodal distribution of mortality in relation to random cortisol levels and could be explained by some degree of corticosteroid tissue resistance, where an impaired function of the corticosteroid receptor may play a role.<sup>68</sup>

Patients with low serum cortisol levels caused by HPA axis failure and patients with very high serum cortisol levels demonstrating maximal stimulation of the axis with possible relative steroid insufficiency have the worst prognosis.<sup>69</sup>

AI appears to be common both in septic and in nonseptic critically ill children; therefore, AI should be considered in hypotensive children even in the absence of known sepsis.<sup>70</sup>

## Diagnosis of Adrenal Insufficiency

The incidence of adrenal dysfunction in critically ill children varies significantly, according to different existing reports, and represents up to 52% of patients.<sup>71–74</sup> The six available pediatric studies focused primarily on children with septic shock.<sup>71–73,75</sup> All six studies used different definitions for the diagnosis of AI, making the results hard to compare and interpret in the broader context of pediatric critical care.<sup>71–76</sup> Indeed, significant variability in cortisol levels has been described, depending on the measurement methods used.<sup>77</sup> However, there is no consensus among pediatric intensive care physicians or pediatric endocrinologists on diagnosis or treatment of AI in pediatric critical illness, even on its own existence.<sup>78</sup> Multiple studies have shown that random cortisol levels alone may be inadequate for the

detection of adrenal dysfunction despite the diurnal variation being lost in septic patients.<sup>72,79–82</sup> In healthy volunteers, basal levels of cortisol were found to be 15 mg/dL in the morning. Basal cortisol levels were found to be higher in patients with fever, infection, severe infection, and septic shock than in healthy volunteers. As happens in stressful situations, administration of 1 µg of ACTH increased cortisol levels above 18 mg/dL. Hence, absolute AI could be diagnosed by basal cortisol levels below 4 mg/dL or ACTH stimulated levels below 18 mg/dL.<sup>67</sup>

Diagnosing RAI is problematic. The cortisol levels found in survivors of septic shock or meningitis are higher than those found in persons with pneumonia or children with fever.<sup>71,83–85</sup> Also, there are some reports that found higher cortisol levels in survivors rather than in nonsurvivors<sup>86</sup>; so when would an impaired response show? Most reports lead to cortisol levels that rise according to the illness severity above 18 mg/dL, and patients with more severe disease would have a blunted cortisol response with an incremental increase under 9 mg/dL after ACTH stimulation.<sup>67</sup> For the moment, the cutoff is most extended in the different studies.<sup>72,80,87–89</sup>

The corticotrophin test is also a matter of discussion. The standard test for the integrity of the HPA axis is the short Synacthen test, performed by administering 250 µg of a synthetic ACTH, measuring cortisol at baseline and at 30 and 60 minutes. This test was developed to assess adrenal response in patients with intrinsic adrenal problems.<sup>69</sup> As 250 µg of Synacthen is the physiological dose, there are concerns that the sensitivity for the diagnosis of AI is not adequate, particularly as adult patients with a normal re-

sponse to this test may still fail to respond adequately to stress.<sup>69,90–92</sup> Several studies suggested that the use of 1 µg instead of 250 µg is more sensitive and specific in the diagnosis of AI.<sup>73,93–102</sup> Even mild degrees of AI would be detected in children using 0.5 µg for each square meter of corporal surface that otherwise goes undetected by a standard dose short Synacthen test.<sup>102</sup>

The diagnosis of AI is based on measurements of total serum cortisol. Only 10% of total cortisol (TC) in the plasma is in the physiologically active unbound form. There is a decrease in cortisol binding capacity in critically ill patients with a subsequent increase in the free fraction.<sup>103</sup> Moreover, studies have described the poor relationship between TC and free cortisol (FC) levels and other issues concerning the dose, timing, and type of corticotropin.<sup>104,105</sup>

Salivary cortisol estimation may offer some advantages over total serum cortisol; it represents the biologically active free fraction of cortisol and is a simple noninvasive technique.<sup>106,107</sup> There is a good correlation between salivary cortisol and free serum cortisol in adult patients with septic shock; however, no consensus exists as to what constitutes the lower limit of salivary cortisol in critically ill children.<sup>108</sup> An evolving consensus suggests that FC, rather than protein-bound cortisol, is responsible for the protean actions of this hormone.<sup>104,109</sup> Normally, cortisol-binding globulin (transcortin) and albumin bind 90% of circulating cortisol. During critical illness, the concentrations of these proteins may decrease by 50%, but individual variation is significant.

Both TC and FC concentrations, as well as FC as a percent of TC, were markedly higher among critically ill children compared with unstressed adult volunteers.<sup>81</sup> Recognizing that concentrations of the cortisol-binding proteins may change considerably with critical illness with sepsis and septic shock, FC concentrations may correspond more closely to illness severity than TC.<sup>104,110</sup>

FC may also be measured directly from saliva samples, eliminating the need for serum or plasma fractionation.<sup>111</sup> Salivary cortisol is in equilibrium and correlates with the free (unbound) fraction of the hormone in the circulation. Current data suggest that real-time FC quantification is possible to ultimately facilitate clinical decision making regarding cortisol replacement therapy for children with critical illness.<sup>81</sup> Gender-specific morning salivary cortisol reference values have been published,<sup>112</sup> but the problem is there are no reference values for the diagnosis of an absolute AI or an RAI. No consensus exists as to what constitutes the lower limit of salivary cortisol in critically ill children. However, in some studies that used a cutoff of 1.3 nmol/L salivary cortisol value, representing 25th centile, absolute AI was diagnosed in 15.7% and RAI in 68.6%.<sup>113</sup> Rates were similar to others.

The role that the corticosteroid tissue resistance plays provides more difficulty since no tests evaluate corticosteroid activity at tissue level.<sup>68</sup> Despite the diagnosis of RAI, this will not mean the adrenal gland function is impaired forever; in fact, adrenal stimulation tests are a measure of adrenal reserve and not necessarily function. This distinction is important in a child with an elevated cortisol level but an inadequate change after a corticotrophin stimulation test. The inadequate response could be a marker of end organ resistance rather than inadequate hormone production,<sup>69,91</sup> so a

low cortisol response to ACTH may be a marker of severe disease and associated mortality.<sup>110,111,114</sup>

Despite these facts, in one study carried on in Canada, the majority of those surveyed about adrenal axis testing (64.8%) stated that they performed random cortisol level testing.<sup>115</sup> This may be related to difficulties conducting an ACTH stimulation test in an acute situation or the lack of clear evidence that ACTH stimulation testing is useful in the face of conflicting studies on the association of the results of adrenal testing with clinically important outcomes.<sup>79,81</sup>

## Studies in Adult and Pediatric Patients

A known fact is that the presence of AI both in adults or in children with sepsis reduces survival and is a marker of bad prognosis.<sup>116</sup> Despite biological plausibility and significant clinical interest, the use of corticosteroids in pediatric shock remains a controversy.<sup>117–119</sup> There are several factors which contribute to the current degree of uncertainty among physicians and health care providers. First, there have been no large randomized clinical trials in children. Second, large adult studies on severe sepsis and shock provided conflicting results.

A 1995 meta-analysis done with adult patients found that a short course of high-dose glucocorticoid therapy provided no advantage for the treatment of septic shock and could have

negative effects.<sup>120</sup> A 2004 meta-analysis found that steroids did not affect mortality from septic shock.<sup>121</sup> However, a subgroup analysis of patients treated with low doses of steroids (300 mg hydrocortisone or equivalent per day) for more than 5 days found that sustained low-dose steroid therapy reduced 28-day mortality. In 2009, the same group of researchers repeated a meta-analysis on the same issue by integrating recent randomized controlled trials.<sup>122</sup> The analysis was restricted only to the response to steroid therapy in an adult population with severe sepsis and septic shock. The results demonstrated long-term, low-dose steroid therapy can increase short-term survival rates. Most large meta-analysis done in adult population found an increase in shock reversal at 7 days with hydrocortisone statistically significant.<sup>123</sup>

The literature on the use of steroids in pediatric shock is limited both in amount and in methodological quality, plus it demonstrates conflicting results.<sup>124</sup> There is very limited evidence on which current guidelines in this area are based, and there is a strong need for a well-designed, pragmatic, randomized controlled trial on the use of steroids in pediatric shock to inform future guidelines.

► Table 1 shows the most relevant studies done, both in pediatric and in adult population, about AI or the use of steroids in septic shock.<sup>10,11,16,75,113,114,125–135</sup>

The two major studies on the use of corticosteroids in septic shock were the study conducted by Annane et al<sup>10</sup> and the CORTICUS study.<sup>11</sup> The first concluded that patients treated with low doses of corticosteroids had better survival and had an earlier withdrawal of inotropic therapy, especially in the group of “no responders” to corticotrophin stimulation. In the study of CORTICUS, no statistically significant difference was found in mortality between the group treated with low doses of corticosteroids and the group treated with placebo, despite being “no responders” to corticotrophin stimulation. Otherwise, patients treated with steroids recovered more quickly from the shock but also had more superinfections.<sup>11</sup> In another study, conducted by de Jong et al,<sup>114</sup> there were four groups according to the response to the corticotrophin test and the treatment with hydrocortisone. The mortality rate was higher in the groups with no response and the groups without treatment, and even higher with combination of both. In the same study, the treatment with hydrocortisone reduced the risk for mortality by an adjusted hazard ratio of 2.5 (95% confidence interval: 1.11–5.56). However, nearly three-quarters of the patients received treatment with corticosteroids.

Subsequent studies have shown conflicting results, although recent meta-analysis concluded that the use of corticosteroids does not significantly affect mortality. These studies, performed mostly in adult populations, show a statistically significant greater reversibility of shock. Even if there is a reduction in mortality, this is not always significant, as the results are contradictory. For this reason, most guidelines cannot recommend one direction over another and maintain certainty.

However, we consider that most of these studies have been performed in adult population, with mortality rates between

30 and 60%, and nosocomial infection rates between 20 and 40%. However, pediatric population is very different than adult and the first exponent is the number of fatalities. The number of overall mortality is three to five times lower in septic pediatric patients, as it is shown in the “PROSSECIP” study.<sup>3</sup>

There are only seven published studies specifically addressing AI in pediatric (not neonatal) critical illness, intensive care, sepsis, or septic shock.<sup>71–76</sup> Six of the seven studies used different definitions of AI, and the two studies that used similar definitions in similar patient populations (meningococcal disease) found differing incidences of AI (4 vs. 17%).<sup>71,73</sup> Furthermore, only two studies correlated the presence of AI by their definition with clinically important outcomes, such as longer duration of inotropes therapy and the presence of catecholamine-resistant shock.<sup>72,75</sup> One interesting study, done by Karagüzel et al,<sup>135</sup> shows the correlation between cortisol and cytokine levels, the presence of AI and its prognosis. In addition, it reveals that the presence of AI is transient, which may encourage for a short hydrocortisone regimen. Despite the various studies, shown in ► Table 1, there is no evidence to recommend or prevent the use of corticosteroids in septic pediatric patients.

## Secondary Effects of Cortisol

Among the detractors of steroid therapy in septic patients, words such as superinfection and hyperglycemia are commonly used regarding other secondary effects of cortisol.

Most meta-analysis shows that low-dose hydrocortisone therapy did not increase the likelihood of superinfection in adult patients with septic shock.<sup>123</sup>

However, meta-analysis of hyperglycemia showed significant results indicating low-dose hydrocortisone increases the incidence of hyperglycemia in patients with septic shock.<sup>123</sup> This means a possible treatment with hydrocortisone also entails strict glucose control.<sup>136–138</sup>

## Use of Corticosteroids

Despite the lack of published studies on the benefits of short-term glucocorticoid use in this patient population with a confirmed diagnosis of adrenal dysfunction, 50.9% of pediatric intensive care specialists would empirically treat hypotensive pediatric patients with corticosteroids. There are very interesting articles that report the use of corticosteroids and beliefs in cases of septic shock; to date, three studies have

assessed the practice of pediatric intensive care physicians in the management of patients with shock or AI.<sup>78,139,140</sup> All three demonstrated variability in physician practices and beliefs, but each had significant limitations including proxy reporting by medical directors,<sup>139</sup> a differing/alternative focus, or a single-center design preventing broad-based conclusions.<sup>78,139,140</sup>

In one study, most (81.4%) of the pediatric intensive care specialists believed that adrenal dysfunction occurs sometimes or often in pediatric intensive care patients, whereas 41.8% of pediatric endocrinologists believed that it rarely or

Table 1 Main studies conducted with the year of publication, sample size, adrenal insufficiency rate, corticotrophin test performed, type of cortisol measurement, type of population included, and main limitations

Studies/Year/Ref. no.	Sample size	AI (%)	ACTH test (µg)	Cortisol measurement	Population	Mortality (%)	Limitations
Annane et al/2002/ <sup>10</sup>	300	75	250	Total	Adult	70	Heterogeneity in time of beginning and dose of steroids
Yildiz et al/2002/ <sup>125</sup>	40			Total	Adult	55	No AI test was performed
Sam et al/2004/ <sup>16</sup>	100	30		Total	Adult	50	Just measured morning basal cortisol
Elsouri et al/2006/ <sup>126</sup>	92	57	250	Total	Adult	53	
Guzman and Guzman /2007/ <sup>127</sup>	13	50	250	Total	Adult		Sampling bias, heterogeneous corticosteroid dose and treatments
de Jong et al/2007/ <sup>114</sup>	218	25	250	Total	Adult	41	Retrospective database
Sprung et al/2008/ <sup>11</sup>	499	47	250	Total	Adult	40	Heterogeneity in the origin of patients and doses of corticosteroids
Bendel et al/2008/ <sup>128</sup>	125	54		Free	Adult	25	No treatment or AI evaluation performed, only measured serum-free cortisol
Lioupart-Pou et al/2008/ <sup>129</sup>	96	65	250	Total	Adult	56	Heterogeneity in the time of the test
Ratanarat et al/2010/ <sup>130</sup>	29		250	Total	Adult	62	Calculation of threshold response in the ACTH test, without calculating AI rate
Slusher et al/1996/ <sup>131</sup>	72			Total	Pediatric	14	Third world setting, no AI test was performed
Pizarro et al/2005/ <sup>5</sup>	57	44	250	Total	Pediatric	39	Heterogeneity between the two groups
Casartelli et al/2007/ <sup>132</sup>	22	77	0.5/1	Total	Pediatric	32	Heterogeneity between the two groups
Sarathi et al/2007/ <sup>133</sup>	30	30	1	Total	Pediatric	50	Heterogeneity between the two groups
Valoor et al/2009/ <sup>134</sup>	38			Total	Pediatric	50	Third world setting, no AI test was performed
Karagüzel et al/2012/ <sup>135</sup>	74	28	1	Total	Pediatric	3	Good study with cytokine correlation and nonseptic controls. Low mortality
Singh et al/2013/ <sup>113</sup>	51	69	1	Free	Pediatric	63	Just calculated AI rate

Abbreviations: ACTH, adrenocorticotrophic hormone; AI, adrenal insufficiency.

never occurs in this population.<sup>78</sup> Another study stated that steroids are regularly used in 19 pediatric intensive care units in Canada (76%). Only one unit has a written protocol for the application of steroids. Sixteen (84%) units who use steroids gave as their main indication persistent hypotension despite the use of inotropes.<sup>139</sup> Physicians stated that they were more likely to prescribe steroids for septic shock than for shock following cardiac surgery or trauma.<sup>115</sup> However, the majority of clinicians (74.2%) admitted to using steroids in patients with fluid and/or vasoactive drug-dependent shock secondary to diagnoses other than sepsis.<sup>115</sup>

There is only one study on the number of doctors that perform adrenal testing and the type of testing conducted. Thirty-six percent of respondents reported they rarely or never conducted adrenal axis testing before giving steroids to patients in shock, whereas 37.1% of respondents stated they often or always conducted such testing prior to starting steroids.<sup>115</sup> The most frequent type of adrenal axis testing reported as being performed was a random cortisol level (61.4%), with 50.0% reporting conducting low-dose (0.5–1.0 µg) ACTH testing (respondents were asked to select all applicable answers).<sup>115</sup>

## Actual Recommendations

The 2009 American College of Critical Care Medicine Surviving Sepsis Guidelines stated “the committee continues to maintain equipoise on the question of adjunctive steroid therapy for pediatric sepsis pending prospective randomized clinical trials.”<sup>13</sup>

Low-dose hydrocortisone therapy can improve shock reversal in patients with sepsis; the therapy has no significant impact on 28-day mortality rate. The new International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock suggest that it is not advisable to use intravenous hydrocortisone as a treatment for adult septic shock patients if adequate fluid resuscitation and catecholamine therapy can restore hemodynamic stability. If hemodynamic stability cannot be maintained, the guidelines suggest intravenous hydrocortisone, despite the available evidence not supporting the argument that low-dose hydrocortisone should be used as a routine treatment in adult patients with septic shock. Although the evidence is not clear, most of the clinical practice guidelines agreed that children are more likely to have AI. They also recommend the administration of hydrocortisone in patients with AI confirmed by a corticotrophin test or suspected in cases of shock refractory to inotropic treatment. However, the limitations of this test for diagnosing critical illness-related corticosteroid insufficiency and the benefit of corticosteroids in both responders and nonres-

ponders suggest that this test should not be used to select patients likely to derive benefit from corticosteroids.<sup>13,68,141</sup>

Even adult guidelines now recommend the administration of prolonged hydrocortisone and fludrocortisone therapy for any adult with dopamine-resistant septic shock.<sup>10</sup>

In the words of the leading researchers on the use of corticosteroids in septic shock: “Unfortunately, until further quality studies provide answers to the present uncertainties,

clinicians will be forced to rely on their expertise in providing the art of medicine and not only the science of medicine.”<sup>142</sup>

## References

- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39(2):165–228
- Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med* 2010;36(2):222–231
- Vila Pérez D, Jordan I, Esteban E, et al. Prognostic factors in pediatric sepsis study, from the Spanish Society of Pediatric Intensive Care. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(2):152–157
- Angus DC, Burgner D, Wunderink R, et al. The PIRO concept: P is for predisposition. *Crit Care* 2003;7(3):248–251
- Vincent JL, Opal S, Torres A, Bonten M, Cohen J, Wunderink R. The PIRO concept: I is for infection. *Crit Care* 2003;7(3):252–255
- Gerlach H, Dhainaut JF, Harbarth S, Reinhart K, Marshall JC, Levy M. The PIRO concept: R is for response. *Crit Care* 2003;7(3): 256–259
- Vincent JL, Wendon J, Groeneveld J, Marshall JC, Streat S, Carlet J. The PIRO concept: O is for organ dysfunction. *Crit Care* 2003;7(3): 260–264
- Opal SM. Concept of PIRO as a new conceptual framework to understand sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(3, Suppl): S55–S60
- Siami S, Bailly-Salin J, Polito A, et al. Osmoregulation of vasopressin secretion is altered in the postacute phase of septic shock. *Crit Care Med* 2010;38(10):1962–1969
- Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288(7):862–871 Erratum in: *JAMA* 2008;300(14):1652. Chaumet-Riffaut, Philippe [corrected to Chaumet-Riffaut, Philippe]
- Sprung CL, Annane D, Keh D, et al; CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358(2):111–124
- Toma A, Stone A, Green RS, Gray S. Steroids for patients in septic shock: the results of the CORTICUS trial. *CJEM* 2011;13(4): 273–276
- Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009;37(2):666–688
- Hollenberg SM, Weinberger C, Ong ES, et al. Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. *Nature* 1985–1986;318(6047):635–641
- Pilkis SJ, Granner DK. Molecular physiology of the regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis. *Annu Rev Physiol* 1992; 54:885–909
- Sam S, Corbridge TC, Mokhlesi B, Comellas AP, Molitch ME. Cortisol levels and mortality in severe sepsis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60(1):29–35
- Carlet J. From mega to more reasonable doses of corticosteroids: a decade to recreate hope. *Crit Care Med* 1999;27(4):672–674
- Matot I, Sprung CL. Corticosteroids in septic shock: resurrection of the last rites? *Crit Care Med* 1998;26(4):627–630
- Meduri GU, Kanangat S. Glucocorticoid treatment of sepsis and acute respiratory distress syndrome: time for a critical reappraisal. *Crit Care Med* 1998;26(4):630–633
- Schumer W. Controversy in shock research. Pro: The role of steroids in septic shock. *Circ Shock* 1981;8(6):667–671

- 21 Sakaue M, Hoffman BB. Glucocorticoids induce transcription and expression of the alpha 1B adrenergic receptor gene in DTT1 MF-2 smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1991;88(2):385–389
- 22 Collins S, Caron MG, Lefkowitz RJ. Beta-adrenergic receptors in hamster smooth muscle cells are transcriptionally regulated by glucocorticoids. *J Biol Chem* 1988;263(19):9067–9070
- 23 Matsumura M, Kakishita H, Suzuki M, Banba N, Hattori Y. Dexamethasone suppresses iNOS gene expression by inhibiting NF-kappaB in vascular smooth muscle cells. *Life Sci* 2001;69(9): 1067–1077
- 24 Redington AE, Meng QH, Springall DR, et al. Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclo-oxygenase-2 in the airway epithelium of asthmatic subjects and regulation by corticosteroid treatment. *Thorax* 2001;56(5):351–357
- 25 Fujii E, Yoshioka T, Ishida H, Irie K, Muraki T. Evaluation of iNOS-dependent and independent mechanisms of the microvascular permeability change induced by lipopolysaccharide. *Br J Pharmacol* 2000;130(1):90–94
- 26 Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;332(20):1351–1362
- 27 Barnes PJ. Beta-adrenergic receptors and their regulation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(3):838–860
- 28 Saito T, Takanashi M, Gallagher E, et al. Corticosteroid effect on early beta-adrenergic down-regulation during circulatory shock: hemodynamic study and beta-adrenergic receptor assay. *Intensive Care Med* 1995;21(3):204–210
- 29 Putterman C. Corticosteroids in sepsis and septic shock: has the jury reached a verdict? *Isr J Med Sci* 1989;25(6):332–338
- 30 Kawamura T, Inada K, Nara N, Wakusawa R, Endo S. Influence of methylprednisolone on cytokine balance during cardiac surgery. *Crit Care Med* 1999;27(3):545–548 [Erratum in: *Crit Care Med* 1999;27(7):1404]
- 31 Shieh JH, Peterson RH, Moore MA. Cytokines and dexamethasone modulation of IL-1 receptors on human neutrophils in vitro. *J Immunol* 1993;150(8, Pt 1):3515–3524
- 32 Wieggers GJ, Reul JM. Induction of cytokine receptors by glucocorticoids: functional and pathological significance. *Trends Pharmacol Sci* 1998;19(8):317–321
- 33 Spriggs MK, Lioubin PJ, Slack J, et al. Induction of an interleukin-1 receptor (IL-1R) on monocytic cells. Evidence that the receptor is not encoded by a T cell-type IL-1R mRNA. *J Biol Chem* 1990; 265(36):22499–22505
- 34 Snyers L, De Wit L, Content J. Glucocorticoid up-regulation of high-affinity interleukin 6 receptors on human epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87(7):2838–2842
- 35 Wieggers GJ, Labeur MS, Stec IE, Klinkert WE, Holsboer F, Reul JM. Glucocorticoids accelerate anti-T cell receptor-induced T cell growth. *J Immunol* 1995;155(4):1893–1902
- 36 Paterson RL, Or R, Domenico JM, Delespesse G, Gelfand EW. Regulation of CD23 expression by IL-4 and corticosteroid in human B lymphocytes. Altered response after EBV infection. *J Immunol* 1994;152(5):2139–2147
- 37 Pietzko D, Zohlh ofer D, Graeve L, et al. The hepatic interleukin-6 receptor. Studies on its structure and regulation by phorbol 12-myristate 13-acetate-dexamethasone. *J Biol Chem* 1993;268(6): 4250–4258
- 38 Franchimont D, Galon J, Vacchio MS, et al. Positive effects of glucocorticoids on T cell function by up-regulation of IL-7 receptor alpha. *J Immunol* 2002;168(5):2212–2218
- 39 Strickland RW, Wahl LM, Finbloom DS. Corticosteroids enhance the binding of recombinant interferon-gamma to cultured human monocytes. *J Immunol* 1986;137(5):1577–1580
- 40 Hawrylowicz CM, Guida L, Paleolog E. Dexamethasone up-regulates granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor expression on human monocytes. *Immunology* 1994;83(2): 274–280 [Erratum in: *Immunology* 1994;83(4):681]
- 41 van der Goes A, Hoekstra K, van den Berg TK, Dijkstra CD. Dexamethasone promotes phagocytosis and bacterial killing by human monocytes/macrophages in vitro. *J Leukoc Biol* 2000; 67(6):801–807
- 42 Freischlag JA, Colburn MD, Qui ones-Baldrich WJ, Moore WS. Alteration of neutrophil (PMN) function by heparin, dexamethasone, and enalapril. *J Surg Res* 1992;52(5):523–529
- 43 Lloberas J, Soler C, Celada A. Dexamethasone enhances macrophage colony stimulating factor- and granulocyte macrophage colony stimulating factor-stimulated proliferation of bone marrow-derived macrophages. *Int Immunol* 1998;10(5): 593–599
- 44 Dinkel K, MacPherson A, Sapolsky RM. Novel glucocorticoid effects on acute inflammation in the CNS. *J Neurochem* 2003; 84(4):705–716
- 45 Yeager MP, Rassias AJ, Pioli PA, et al. Pretreatment with stress cortisol enhances the human systemic inflammatory response to bacterial endotoxin. *Crit Care Med* 2009;37(10):2727–2732
- 46 Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther* 2006;8(Suppl 2):S3
- 47 Lauw FN, Pajkrt D, Hack CE, Kurimoto M, van Deventer SJ, van der Poll T. Proinflammatory effects of IL-10 during human endotoxemia. *J Immunol* 2000;165(5):2783–2789
- 48 Pajkrt D, Camoglio L, Tiel-van Buul MC, et al. Attenuation of proinflammatory response by recombinant human IL-10 in human endotoxemia: effect of timing of recombinant human IL-10 administration. *J Immunol* 1997;158(8):3971–3977
- 49 Druce LA, Thorpe CM, Wilton A. Mineralocorticoid effects due to cortisol inactivation overload explain the beneficial use of hydrocortisone in septic shock. *Med Hypotheses* 2008;70(1):56–60
- 50 Kaufmann I, Briegel J, Schliephake F, et al. Stress doses of hydrocortisone in septic shock: beneficial effects on opsonization-dependent neutrophil functions. *Intensive Care Med* 2008; 34(2):344–349
- 51 Lim HY, M ller N, Herold MJ, van den Brandt J, Reichardt HM. Glucocorticoids exert opposing effects on macrophage function dependent on their concentration. *Immunology* 2007; 122(1):47–53
- 52 Calandra T, Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): a glucocorticoid counter-regulator within the immune system. *Crit Rev Immunol* 1997;17(1):77–88
- 53 Yeager MP, Pioli PA, Wardwell K, et al. In vivo exposure to high or low cortisol has biphasic effects on inflammatory response pathways of human monocytes. *Anesth Analg* 2008;107(5):1726–1734
- 54 Warren MK, Vogel SN. Opposing effects of glucocorticoids on interferon-gamma-induced murine macrophage Fc receptor and Ia antigen expression. *J Immunol* 1985;134(4):2462–2469
- 55 Eastman HB, Fawcett TW, Udelsman R, Holbrook NJ. Effects of perturbations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis on the acute phase response: altered C/EBP and acute phase response gene expression in lipopolysaccharide-treated rats. *Shock* 1996; 6(4):286–292
- 56 Dhabhar FS, McEwen BS. Enhancing versus suppressive effects of stress hormones on skin immune function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(3):1059–1064
- 57 Matsusue S, Walser M. Healing of intestinal anastomoses in adrenalectomized rats given corticosterone. *Am J Physiol* 1992;263 (1, Pt 2):R164–R168
- 58 Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348(8):727–734
- 59 Mesotten D, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. The altered adrenal axis and treatment with glucocorticoids during critical illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4(9): 496–505
- 60 Widmer IE, Puder JJ, König C, et al. Cortisol response in relation to the severity of stress and illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(8):4579–4586
- 61 Vermees I, Beishuizen A. The hypothalamic-pituitary-adrenal response to critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15(4):495–511



- 62 Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J Clin Endocrinol Metab* 1946;6:117–230
- 63 Vermes I, Beishuizen A, Hampsink RM, Haanen C. Dissociation of plasma adrenocorticotropin and cortisol levels in critically ill patients: possible role of endothelin and atrial natriuretic hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(4):1238–1242
- 64 Bornstein SR, Engeland WC, Ehrhart-Bornstein M, Herman JP. Dissociation of ACTH and glucocorticoids. *Trends Endocrinol Metab* 2008;19(5):175–180
- 65 Bornstein SR, Chrousos GP. Clinical review 104: Adrenocorticotropic (ACTH)- and non-ACTH-mediated regulation of the adrenal cortex: neural and immune inputs. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(5):1729–1736
- 66 Aneja R, Carcillo JA. What is the rationale for hydrocortisone treatment in children with infection-related adrenal insufficiency and septic shock? *Arch Dis Child* 2007;92(2):165–169
- 67 Aneja R, Carcillo JA. What is the rationale for hydrocortisone treatment in children with infection-related adrenal insufficiency and septic shock? *Arch Dis Child* 2007;92(2):165–169
- 68 Marik PE. Critical illness-related corticosteroid insufficiency. *Chest* 2009;135(1):181–193
- 69 Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem. *Chest* 2002;122(5):1784–1796
- 70 Hebbar K, Rigby MR, Felner EI, Easley KA, Fortenberry JD. Neuroendocrine dysfunction in pediatric critical illness. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10(1):35–40
- 71 Riordan FA, Thomson AP, Ratcliffe JM, Sills JA, Diver MJ, Hart CA. Admission cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels in children with meningococcal disease: evidence of adrenal insufficiency? *Crit Care Med* 1999;27(10):2257–2261
- 72 Hatherill M, Tibby SM, Hilliard T, Turner C, Murdoch IA. Adrenal insufficiency in septic shock. *Arch Dis Child* 1999;80(1):51–55
- 73 Bone M, Diver M, Selby A, Sharples A, Addison M, Clayton P. Assessment of adrenal function in the initial phase of meningococcal disease. *Pediatrics* 2002;110(3):563–569
- 74 Menon K, Clarson C. Adrenal function in pediatric critical illness. *Pediatr Crit Care Med* 2002;3(2):112–116
- 75 Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, Carcillo JA. Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med* 2005;33(4):855–859
- 76 Ando M, Park IS, Wada N, Takahashi Y. Steroid supplementation: a legitimate pharmacotherapy after neonatal open heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;80(5):1672–1678, 1678
- 77 Cohen J, Ward G, Prins J, Jones M, Venkatesh B. Variability of cortisol assays can confound the diagnosis of adrenal insufficiency in the critically ill population. *Intensive Care Med* 2006; 32(11):1901–1905
- 78 Menon K, Lawson M. Identification of adrenal insufficiency in pediatric critical illness. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8(3):276–278
- 79 Menon K, Ward RE, Lawson ML, Gaboury I, Hutchison JS, Hébert PC; Canadian Critical Care Trials Group. A prospective multicenter study of adrenal function in critically ill children. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(2):246–251
- 80 Briegel J, Schelling G, Haller M, Mraz W, Forst H, Peter K. A comparison of the adrenocortical response during septic shock and after complete recovery. *Intensive Care Med* 1996;22(9): 894–899
- 81 Zimmerman JJ, Donaldson A, Barker RM, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network. Real-time free cortisol quantification among critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12(5):525–531
- 82 Naito Y, Fukata J, Tamai S, et al. Biphasic changes in hypothalamic-pituitary-adrenal function during the early recovery period after major abdominal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73(1): 111–117
- 83 Schein RM, Sprung CL, Marcial E, Napolitano L, Chernow B. Plasma cortisol levels in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1990;18(3):259–263
- 84 Nickels DA, Moore DC. Serum cortisol responses in febrile children. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8(1):16–20
- 85 Singh UK, Jana UK. Serum prolactin and cortisol in children with some paroxysmal disorders. *Indian J Pediatr* 1994;61(1):57–61
- 86 Joosten KF, de Kleijn ED, Westerterp M, et al. Endocrine and metabolic responses in children with meningococcal sepsis: striking differences between survivors and nonsurvivors. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(10):3746–3753
- 87 Bouachour G, Tiro P, Gouello JP, Mathieu E, Vincent JF, Alquier P. Adrenocortical function during septic shock. *Intensive Care Med* 1995;21(1):57–62
- 88 Moran JL, Chapman MJ, O’Fathartaigh MS, Peisach AR, Pannall PR, Leppard P. Hypocortisolemia and adrenocortical responsiveness at onset of septic shock. *Intensive Care Med* 1994; 20(7):489–495
- 89 McWhinney PH, Patel A, Walker E. Adrenal failure in fulminant meningococcal septicaemia: a clinical reality. *Scand J Infect Dis* 1990;22(6):755–756
- 90 Streeten DH. What test for hypothalamic-pituitary-adrenocortical insufficiency? *Lancet* 1999;354(9174):179–180
- 91 Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 2003;31(1):141–145
- 92 Streeten DH, Anderson GH Jr, Bonaventura MM. The potential for serious consequences from misinterpreting normal responses to the rapid adrenocorticotropin test. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(1):285–290
- 93 Richards ML, Caplan RH, Wickus GG, Lambert PJ, Kiskan WA. The rapid low-dose (1 microgram) cosyntropin test in the immediate postoperative period: results in elderly subjects after major abdominal surgery. *Surgery* 1999;125(4):431–440
- 94 Broide J, Soferman R, Kivity S, et al. Low-dose adrenocorticotropin test reveals impaired adrenal function in patients taking inhaled corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(4):1243–1246
- 95 Mayenknecht J, Diederich S, Bähr V, Plöckinger U, Oelkers W. Comparison of low and high dose corticotropin stimulation tests in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(5):1558–1562
- 96 Rasmuson S, Olsson T, Hagg E. A low dose ACTH test to assess the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44(2):151–156
- 97 Tordjman K, Jaffe A, Grazas N, Apter C, Stern N. The role of the low dose (1 microgram) adrenocorticotropin test in the evaluation of patients with pituitary diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(4):1301–1305
- 98 Abdu TA, Elhadd TA, Neary R, Clayton RN. Comparison of the low dose short synacthen test (1 microg), the conventional dose short synacthen test (250 microg), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(3):838–843
- 99 Crowley S, Hindmarsh PC, Holownia P, Honour JW, Brook CG. The use of low doses of ACTH in the investigation of adrenal function in man. *J Endocrinol* 1991;130(3):475–479
- 100 Crowley S, Hindmarsh PC, Honour JW, Brook CG. Reproducibility of the cortisol response to stimulation with a low dose of ACTH(1-24): the effect of basal cortisol levels and comparison of low-dose with high-dose secretory dynamics. *J Endocrinol* 1993;136(1):167–172
- 101 Thaler LM, Blevins LS Jr. The low dose (1-microg) adrenocorticotropin stimulation test in the evaluation of patients with suspected central adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(8):2726–2729
- 102 Agwu JC, Spoudeas H, Hindmarsh PC, Pringle PJ, Brook CG. Tests of adrenal insufficiency. *Arch Dis Child* 1999;80(4):330–333

- 103 Beishuizen A, Thijs LG, Vermes I. Patterns of corticosteroid-binding globulin and the free cortisol index during septic shock and multitrauma. *Intensive Care Med* 2001;27(10):1584–1591
- 104 Hamrahan AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 2004;350(16): 1629–1638
- 105 Arafah BM. Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(10):3725–3745
- 106 Törnhaage CJ. Salivary cortisol for assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Neuroimmunomodulation* 2009; 16(5):284–289
- 107 Gozansky WS, Lynn JS, Laudenslager ML, Kohrt WM. Salivary cortisol determined by enzyme immunoassay is preferable to serum total cortisol for assessment of dynamic hypothalamic— pituitary—adrenal axis activity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63(3):336–341
- 108 Estrada-Y-Martin RM, Orlander PR. Salivary cortisol can replace free serum cortisol measurements in patients with septic shock. *Chest* 2011;140(5):1216–1222
- 109 Loriaux L. Glucocorticoid therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350(16):1601–1602
- 110 Ho JT, Al-Musalhi H, Chapman MJ, et al. Septic shock and sepsis: a comparison of total and free plasma cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):105–114
- 111 Arafah BM, Nishiyama FJ, Tlaygeh H, Hejal R. Measurement of salivary cortisol concentration in the assessment of adrenal function in critically ill subjects: a surrogate marker of the circulating free cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8):2965–2971
- 112 Patel RS, Shaw SR, Macintyre H, McGarry GW, Wallace AM. Production of gender-specific morning salivary cortisol reference intervals using internationally accepted procedures. *Clin Chem Lab Med* 2004;42(12):1424–1429
- 113 Singh SN, Rathia SK, Awasthi S, Singh A, Bhatia V. Salivary cortisol estimation to assess adrenal status in children with fluid unre-sponsive septic shock. *Indian Pediatr* 2013;50(7):681–684
- 114 de Jong MF, Beishuizen A, Spijkstra JJ, Groeneveld AB. Relative adrenal insufficiency as a predictor of disease severity, mortality, and beneficial effects of corticosteroid treatment in septic shock. *Crit Care Med* 2007;35(8):1896–1903
- 115 Menon K, McNally JD, Choong K, et al. A survey of stated physician practices and beliefs on the use of steroids in pediatric fluid and/ or vasoactive infusion-dependent shock. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14(5):462–466
- 116 Knighton JD, Woodcock TE, Hough M. Adrenal failure in the critically ill. *Br J Anaesth* 1999;82(1):152–153
- 117 Briegel J, Forst H, Haller M, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999;27(4): 723–732
- 118 Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26(4):645–650
- 119 Oppert M, Reinicke A, Gräf KJ, Barckow D, Frei U, Eckardt KU. Plasma cortisol levels before and during “low-dose” hydrocortisone therapy and their relationship to hemodynamic improvement in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2000; 26(12):1747–1755
- 120 Cronin L, Cook DJ, Carlet J, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995;23(8):1430–1439
- 121 Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2004;329(7464):480
- 122 Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA* 2009;301(22):2362–2375
- 123 Wang C, Sun J, Zheng J, et al. Low-dose hydrocortisone therapy attenuates septic shock in adult patients but does not reduce 28-day mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 2014;118(2):346–357
- 124 Menon K, McNally D, Choong K, Sampson M. A systematic review and meta-analysis on the effect of steroids in pediatric shock. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14(5):474–480
- 125 Yildiz O, Doganay M, Aygen B, Güven M, Keleştimur F, Tutuû A. Physiologic-dose steroid therapy in sepsis [ISRCTN36253388]. *Crit Care* 2002;6(3):251–259
- 126 Elsouiri N, Bander J, Guzman JA. Relative adrenal insufficiency in patients with septic shock; a close look to practice patterns. *J Crit Care* 2006;21(1):73–77
- 127 Guzman JA, Guzman CB. Adrenal exhaustion in septic patients with vasopressor dependency. *J Crit Care* 2007;22(4):319–323
- 128 Bendel S, Karlsson S, Pettilä V, Loisa P, Varpula M, Ruokonen E; Finnsepsis Study Group. Free cortisol in sepsis and septic shock. *Anesth Analg* 2008;106(6):1813–1819
- 129 Llompert-Pou JA, Raurich JM, Ibáñez J, Riesco M, Ayestarán JI. Immediate hemodynamic response to steroid treatment in septic shock [in Spanish]. *Med Intensiva* 2008;32(8):385–390
- 130 Ratanarat R, Promsin P, Srivijitkamol A, Leemingsawat C, Perm-pikul C. Diagnosis of corticosteroid insufficiency in Thai patients with septic shock. *J Med Assoc Thai* 2010;93(Suppl 1):S187–S195
- 131 Slusher T, Gbadero D, Howard C, et al. Randomized, placebo-controlled, double blinded trial of dexamethasone in African children with sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(7):579–583
- 132 Casartelli CH, Garcia PC, Branco RG, Piva JP, Einloft PR, Tasker RC. Adrenal response in children with septic shock. *Intensive Care Med* 2007;33(9):1609–1613
- 133 Sarthi M, Lodha R, Vivekanandhan S, Arora NK. Adrenal status in children with septic shock using low-dose stimulation test. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8(1):23–28
- 134 Valoor HT, Singhi S, Jayashree M. Low-dose hydrocortisone in pediatric septic shock: an exploratory study in a third world setting. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10(1):121–125
- 135 Karagüzel G, Atay S, Değer O, İmamoğlu M, Ökten A, Karagüzel G. The effects of three specific conditions related to critical care on adrenal function in children. *Intensive Care Med* 2012;38(10):1689–1696
- 136 Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, Devries JH. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2010;38(3):838–842
- 137 Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006;105(2):244–252
- 138 Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al; American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009;32(6):1119–1131
- 139 Hildebrandt T, Mansour M, Al Samsam R. The use of steroids in children with septicemia: review of the literature and assessment of current practice in PICUs in the UK. *Paediatr Anaesth* 2005; 15(5):358–365
- 140 Benken ST, Hutson TK, Gardiner RL, Wheeler DS. A single-center review of prescribing trends and outcomes of corticosteroid replacement therapy in critically ill children with septic shock. *Open Crit Care Med J* 2010;3:51–56
- 141 Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al; American College of Critical Care Medicine. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008;36(6):1937–1949
- 142 Bauer W, Ball J, Grounds M. Unanswered questions from Corticus and pragmatic suggestions. *Crit Care* 2008;12(4):426, discussion 426

## 13.6. Annex 6. Taula comparativa entre pacients interns i externs.

	<b>Pacients interns</b>	<b>Pacients externs</b>	
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b><i>P</i></b>
Total	325 (88,3)	43 (11,3)	
Sexe (nen)	183 (57,0)	30 (69,8)	0,138
Edat menor a un any	166 (51,9)	24 (57,1)	0,623
Malaltia de base	104 (32,0)	15 (34,9)	0,730
Malaltia nosocomial	77 (23,7)	13 (30,2)	0,349
Xoc sèptic	171 (52,9)	30 (69,8)	0,052
Fallida multiorgànica	139 (42,9)	20 (46,5)	0,744
1 disfunció orgànica	72 (32,1)	12 (30,8)	
2 disfuncions orgàniques	73 (32,6)	12 (30,8)	
3 disfuncions orgàniques	46 (20,5)	8 (20,5)	0,867
4 disfuncions orgàniques	22 (9,8)	5 (12,8)	
5-6 disfuncions orgàniques	11 (5,9)	2 (5,1)	
	<b>Pacients interns Mediana (RIQ)</b>	<b>Pacients externs Mediana (RIQ)</b>	<b><i>P</i></b>
Edat (en mesos)	13,4 (2,6-53,2)	18,6 (2,2-52,9)	0,659
PRISM (punts)	9 (4-15)	15 (4-24)	0,167
Nombre de disfuncions orgàniques	2 (1-3)	2 (1-3)	0,839

RIQ: rang interquartil.



