



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Disseny i validació d'una eina pel reconeixement i estratificació precoç de la sèpsia i xoc sèptic en pediatria

Anna Solé Ribalta

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) i a través del Dipòsit Digital de la UB (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) y a través del Repositorio Digital de la UB (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) service and by the UB Digital Repository (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.

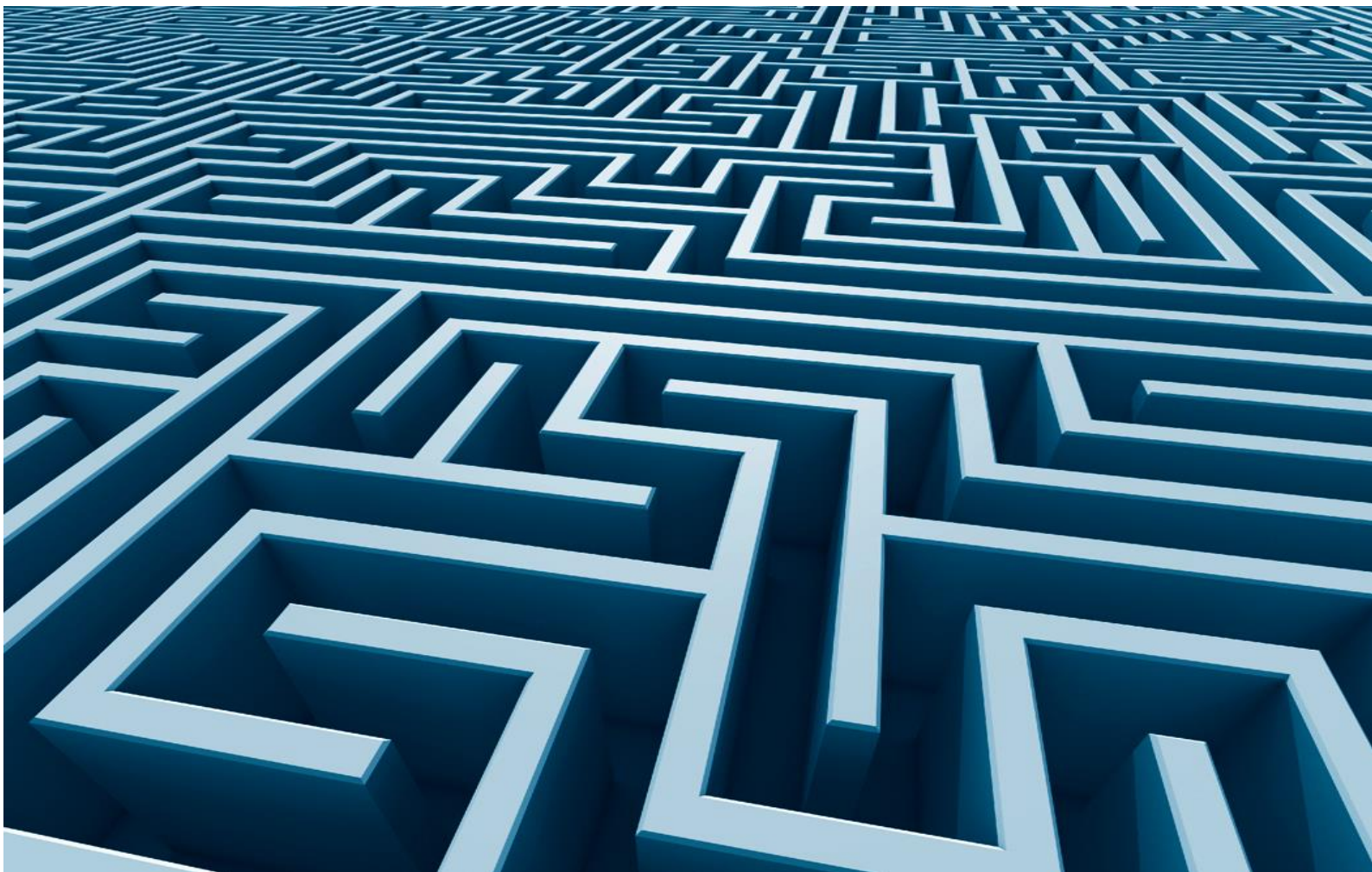


UNIVERSITAT DE
BARCELONA



SÈPSIA EN PEDIATRIA

DISSENY I VALIDACIÓ D'UNA EINA PEL RECONeixEMENT I ESTRATIFICACIÓ PRECOÇ DE LA SÈPSIA I XOC SÈPTIC EN PEDIATRIA



ANNA SOLÉ RIBALTA

2022



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



Memòria de tesi doctoral presentada per Anna Solé Ribalta per optar al grau de
doctora per la Universitat de Barcelona

**DISSENY I VALIDACIÓ D'UNA EINA PEL RECONeixEMENT I
ESTRATIFICACIÓ PRECOÇ DE LA SÈPSIA I XOC SÈPTIC EN
PEDIATRIA**

Aquest treball ha estat realitzat sota la direcció de la Dra. Iolanda Jordan (Unitat de
Cures Intensives Pediàtriques) a l'Hospital Sant Joan de Déu (Universitat de Barcelona)

Programa de Doctorat de Medicina i Recerca Translacional

Línia de recerca: Fisiopatologia de les malalties pediàtriques

Barcelona, juny del 2022

Informe de la directora de la tesi

La directora de la tesi, Dra. Iolanda Jordan Garcia (DNI 38091626S), professora agregada de pediatria de la Universitat de Barcelona i metge adjunt de la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques de l'hospital Sant Joan de Déu de Barcelona,

CERTIFICA que la Tesi Doctoral titulada: **DISSENY I VALIDACIÓ D'UNA EINA PEL RECONeixEMENT I ESTRATIFICACIÓ PRECOÇ DE LA SÈPSIA I XOC SÈPTIC EN PEDIATRIA** presentada per l'Anna Solé Ribalta per l'obtenció del grau de Doctora en Medicina de la Universitat de Barcelona, compleix amb tots els requisits administratius i acadèmics per ser sotmesa a la seva defensa davant de la corresponent comissió, i

CERTIFICA que els articles presentats en aquesta tesi:

Article 1: *Quantification of a qualitative sepsis code: laying the foundations for the automation revolution.*

Article 2: *Diagnostic and prognostic value of procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin in septic paediatric patients.*

Article 3: *New multivariable prediction model PEdiatric SEpsis Recognition and Stratification (PESERS score) shows excellent discriminatory capacity.*

Article 4: *Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for neonatal and pediatric refractory septic shock: more than 15 years of learning.*

Pertanyen tots a una mateixa temàtica, que la doctoranda és la primera autora de les 4 publicacions i que no formen part de cap altre tesi doctoral. Els articles 2, 3 i 4 han estat publicats en revistes indexades del primer o segon quartil de la seva àrea de coneixement. L'article 1 es troba actualment en procés de revisió en un revista indexada situada al primer quartil. Certifico que la participació de la doctoranda ha estat fonamental i decisiva en el disseny, l'anàlisi i la interpretació de les dades, i la redacció dels treballs presentats.



Dra. Iolanda Jordan García

Barcelona, 21 de juny del 2022

*No pots aturar les onades
però pots aprendre a fer surf*

Agraïments

Als meus pares, per facilitar-me tenir l'educació que m'ha portat fins aquí.

Al meu germà, exemple de la vida d'investigador i molt més.

A la Ioli. Una persona que sap créixer i fer créixer als del seu voltant amb respecte i entusiasme.

La millor mentora que he pogut tenir en l'àmbit de la investigació i la clínica.

Als meus companys de l'Hospital Sant Joan de Déu, tant de la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques com de la Unitat de Transport Pediàtrica i Neonatal, en especial a l'Eli per introduir-me en el món de la sèpsia i a la Sara per estar sempre disposada a donar un cop de mà.

A tots els pacients i famílies que han participat als estudis, per la seva indispensable col·laboració.

Gràcies a tots!

Índex

Índex de figures	xiii
Glossari d'abreviatures	xv
Enumeració d'articles que componen la tesi	xvii
1 Introducció	1
1.1 Història de la sèpsia	1
1.2 Evolució dels criteris diagnòstics	4
1.3 El paper dels biomarcadors en la sèpsia	14
1.3.1 Biomarcadors clàssics d'inflamació	16
1.3.2 Adrenomedulina	22
1.3.3 Enfocament multi-biomarcador	26
1.4 Predicció del pronòstic de sèpsia	27
1.5 Tractament hemodinàmic de la sèpsia: de l'administració de fluids a la ECMO . . .	31
1.6 La transició digital de la sanitat	33
2 Justificació	35
3 Hipòtesis	39
4 Objectius	41

5	Material, mètodes i resultats	43
6	Discussió conjunta	99
6.1	El futur	109
7	Conclusions	111
8	Bibliografia	113

Índex de figures

1.1	Definicions de la Conferència de consens sobre sèpsia i insuficiència orgànica del 1991.	5
1.2	Criteria de diagnòstic de sèpsia de la Conferència internacional de definicions de sèpsia del 2001.	7
1.3	Definicions de síndrome de resposta inflamatòria sistèmica, infecció, sèpsia, sèpsia greu i xoc sèptic en pediatria segons la Conferència internacional de consens sobre la sèpsia pediàtrica del 2005.	8
1.4	Valors de constant vitals i variables de laboratori per grups d'edat segons la Conferència internacional de consens sobre la sèpsia pediàtrica del 2005.	9
1.5	Criteria de disfunció orgànica en pediatria segons la Conferència internacional de consens sobre la sèpsia pediàtrica del 2005.	10
1.6	<i>Sequential Organ Failure Assessment Score</i> (SOFA score).	12
1.7	<i>Quick Sequential Organ Failure Assessment Score</i> (qSOFA score).	12
1.8	Codi Sèpsia interhospitalari.	14
1.9	Estructura tridimensional de Proteïna C-reactiva humana	17
1.10	Representació esquemàtica de la secreció de proteïna C reactiva i procalcitonina durant la inflamació.	18
1.11	Cinètica de biomarcadors de la inflamació.	19
1.12	Representació esquemàtica de la síntesi de procalcitonina	20

1.13	Mediadors específics, vies metabòliques i òrgans responsables de la producció de procalcitonina en resposta a infeccions bacterianes en comparació amb condicions fisiològiques normals	21
1.14	Biosíntesi de l'adrenomedulina	24
1.15	Funcions de l'adrenomedulina.	25
1.16	<i>Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score</i> (P-MODS score).	28
1.17	<i>Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 score</i> (PELOD-2 score).	29
1.18	<i>Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score</i> (P-SOFA score).	30
1.19	Esquema de circuit d'ECMO veno-venosa (esquerra) i veno-arterial (dreta).	32
6.1	Aplicació pràctica en pacient individual del Codi Sèpsia Quantificat i l'escor PESERS.	103

Glossari d'abreviatures

- ADM: adrenomedulina
- Ang: angiopoietina
- AUC: *area under curve*, àrea sota la corba
- CALC-1: *calcitonin gene-related peptide 1*, pèptid 1 relacionat amb el gen de la calcitonina
- CT-pro-ET-1: pro-endotelina-1 C-terminal
- ECMO: oxigenació per membrana extracorpòria
- Es: especificitat
- IC: interval de confiança
- IL: interleucina
- INT α : interferó alpha
- INT γ : interferó gamma
- MR-pro-ADM: regió mitja de la pro-adrenomedulina
- PCR: proteïna C reactiva
- PCT: procalcitonina
- PELOD *score*: *Pediatric Logistic Organ dysfunction score*
- PESERS *score*: *PEdiatric SEpsis Recognition and Stratification*
- P-MODS *score*: *Pediatric-multiple organ dysfunction score*
- PRISM III: *Pediatric Risk of Mortality III*
- PRR: *pattern recognition receptor*, receptor de reconeixement de patró
- pSOFA *score*: *Pediatric Sequential Organ Failure Assessment score*
- qSOFA *score*: *Quick Sequential Organ Failure Assessment score*
- SDRA: síndrome del distrés respiratori agut
- SRIS: síndrome de resposta inflamatòria sistèmica
- Se: sensibilitat
- SOFA *score*: *Sequential Organ Failure Assessment score*

- SSC: *Surviving Sepsis Campaign*, Campanya Sobreviure la Sèpsia
- suPAR: receptor activador del plasminògeno de tipus uroquinasa soluble
- TNF α : factor de necrosis tumoral alpha
- UCI: unitat de cures intensives
- UCIP: unitat de cures intensives pediàtriques
- VPN: valor predictiu negatiu
- VPP: valor predictiu positiu

Enumeració d'articles que componen la tesi

Tesi en format de compendi d'articles que inclou 4 articles per respondre a 4 objectius:

1. **Article 1** que respon a **Objectiu 1**. **Solé-Ribalta A**, Balaguer, M, Bobillo-Pérez S, Girona-Alarcón M, Guitart C, Esteban E, Jordan I. Quantification of a qualitative sepsis code: laying the foundations for the automation revolution. Manuscrit en revisió.
2. **Article 2** que respon a **Objectiu 2**. **Solé-Ribalta A**, Bobillo-Pérez S, Valls A, Girona-Alarcón M, Launes C, Cambra FJ, Jordan I, Esteban E. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin in septic paediatric patients. *Eur J Pediatr.* 2020;179(7):1089-96.
Factor d'impacte 2020: **3.183 Q1** en àrea de coneixement *PEDIATRICS*
3. **Article 3** que respon a **Objectiu 3**. **Solé-Ribalta A**, Launes C, Felipe Villalobos A, Balaguer M, Luaces C, Garrido R, Bobillo-Pérez S, Girona-Alarcón M, Valls A, Cambra FJ, Esteban E, Jordan I. New multivariable prediction model PEdiatric SEpsis Recognition and Stratification (PESERS score) shows excellent discriminatory capacity. *Acta Paediatr.* 2022;111(6):1209-19.
Factor d'impacte 2020: **2,299 Q2** en àrea de coneixement *PEDIATRICS*
4. **Article 4** que respon a **Objectiu 4**. **Solé A**, Jordan I, Bobillo S, Moreno J, Balaguer M, Hernández-Platero L, Segura S, Cambra FJ, Esteban E, Rodríguez-Fanjul J. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for neonatal and pediatric refractory septic shock: more than 15 years of learning. *Eur J Pediatr.* 2018;177(8):1191-1200.
Factor d'impacte 2018: **2.188 Q2** en àrea de coneixement *PEDIATRICS*

1

Introducció

1.1 Història de la sèpsia

Les malalties infeccioses han perseguit al ser humà des dels seus inicis. Les primeres mencions de sèpsia daten de l'antiguitat i el nom deriva del mot grec *σηψις*. La primera vegada que es fa servir el terme sèpsia en un context mèdic va ser fa 2.700 anys en els poemes de Homer (segle VIII a.C.), i també s'ha trobat en escrits de Hipòcrates (segle IV a.C.), metge de l'antiga Grècia que va ser ben conegut pel concepte de desregulació dels humors del cos com a causa de malaltia i per ser el primer en explorar les propietats antisèptiques de substàncies com l'alcohol del vinagre o del vi. En ambdós textos el terme es refereix a una putrefacció o descomposició perillosa i pudenta del cos. Posteriorment Galè (120-199 a.C.), a cavall entre les cultures grega i romana, va destacar per la seva devoció per les infeccions greus, i va escriure sobre les flebotomies, el drenatge d'abscessos i l'ús de medicacions per curar malalties. La seva col·lecció de medicines "*apotheca*" va ser el precursor de les farmàcies actuals. Galè va ser el primer en descriure la curació per segona intenció de les ferides i també va teoritzar que la formació de pus era essencial per la curació dels teixits, el que ell va anomenar "*laudable pus*", teoria que va ser intocable fins que Leonardo DaVinci

i Andreas Vesalius ho van qüestionar el segle XV. Sobre la base de les teories de la putrefacció dels grecs, els romans van creure que la sèpsia era el resultat de la producció de vapor pútrids de criatures invisibles. Aquesta teoria va ser el motor de les iniciatives de salut pública dels romans, canalitzant aigües fecals fora de la civilització i creant sistemes de subministrament d'aigua neta. Desafortunadament encara ignoraven la transmissió de les malalties infeccioses per contacte (1).

Marcus Terentius en el seu llibre "*De re rustica libri III*" va ser el primer en expressar la noció del contagi aeri. Posteriorment Hiernymus Fracastorius en "*de contagione et contagiosis morbis*" (any 1546) va descriure tres tipus de contagi: la transmissió per contacte directe, indirecte per fòmits i la transmissió des de la distància, aèria. Més endavant va proposar que aquesta transmissió era deguda a cossos minúsculs amb capacitat per replicar-se i multiplicar-se (2). No va ser fins el segle XVII que el dogma de la teoria de la generació espontània exposada per Galè, va ser refutat per Francisco Redi i els seus experiments sobre la putrefacció de la carn i les mosques, i per Leeuwenhoek amb el seu microscopi i la visualització de "*anumacules*" com esferes, varetes i espirals (cocs, bacils i espiroquetes); obrint així camí perquè altres científics consolidessin la teoria dels gèrmens. Joseph Lister, Ignaz Semmelweiss, Louis Pasteur i Robert Koch van ser tots metges del segle XIX que van contribuir amb avenços fonamentals per descobrir l'origen de la sèpsia. Semmelweiss va fer la connexió entre parts assistits per estudiants que prèviament feien autòpsies i la febre puerperal. Instituint el rentat de mans a la seva maternitat va fer baixar dràsticament les sèpsies puerperals. No obstant, el concepte del rentat de mans no va ser vist amb bons ulls per la comunitat mèdica en aquell moment. Amb els seus experiments sobre la fermentació, Pasteur va demostrar que la putrefacció requeria d'organismes vius, desaprovant definitivament la teoria de la generació espontània i proposant formalment la teoria dels gèrmens a la comunitat científica (3). Lister, posicionat com a professor de cirurgia a Glasgow, va observar que la sèpsia de la ferida tenia lloc en aquells pacients amb ferides obertes i que, per tant, els agents infecciosos entraven a l'organisme per discontinuïtats de la pell. Al afegir àcid carbònic als apòsits de les ferides, Lister va poder reduir significativament la taxa de sèpsia post cirurgia del seu hospital (4). A la mateixa època, Robert Koch, pare de la microbiologia moderna, va postular, després dels seus

experiments amb ovelles i àntrax, que per establir que un agent era el causant d'una malaltia l'agent s'havia d'aïllar, fer créixer en un medi de cultiu, infectar un hoste sa i aïllar-se una altre vegada d'aquest nou infectat. També se li reconeix a Koch demostrar que el vapor esterilitza millor que els desinfectants químics (3).

Fins a l'acceptació de la teoria dels gèrmens, el tractament de les infeccions no es va entendre com una prioritat. El desenvolupament dels antibiòtics moderns se li atribueix a Alexander Fleming amb el descobriment fortuït de la penicil·lina quan alguns dels seus cultius van ser contaminats amb *Penicillium notatum*. El mateix Fleming va fer, posteriorment, aportacions sobre les resistències bacterianes.

Des de l'inici de les descripcions de les malalties infeccioses hi va haver l'interrogant sobre la causa de la mort. Semblava poc aprovable que un inòcul petit pogués produir una condició tan seriosa o inclús la mort. I així va començar la recerca sobre els mecanismes d'acció dels agents patològics. A Ludwing Bieger (1849-1919) se'l considera el descobridor de les exotoxines de la diftèria, i a Richard Pfeiffer (1858-1955) el de la endotoxina del còlera (5). No obstant això, amb la generalització dels antibiòtics moderns aquesta va passar a ser una explicació incompleta de la patogènia de la sèpsia, atès que molts pacients amb aquesta malaltia morien tot i la erradicació de l'agent causal. Per tant, els investigadors van suggerir la possibilitat que el determinant de la patogènia fos l'hoste enlloc del germen (6). El 1972, Lewis Thomas va proposar que la resposta del sistema immune enfront dels microorganismes durant una infecció podia ser tan forta que es convertís en nociva per a nosaltres mateixos. Roger Bone va encunyar el terme síndrome de resposta inflamatòria sistèmica (SIRS) per descriure aquells pacients que presentaven evidència clínica d'aquest fenomen (7). Des d'aquell moment s'han realitzat diversos estudis clínics per tal d'avaluar l'eficàcia de diversos agents que poguessin disminuir els efectes adversos d'aquesta resposta inflamatòria; no obstant això, cap ha tingut els resultats esperats (8).

Sobre les bases científiques dels descobriments anteriors, els avanços en la biologia molecular i genètica actuals han permès entendre una mica més la fisiopatologia de la sèpsia, i les esperances

estan actualment posades en què les ciències òmiques (transcriptòmica, metabolòmica, proteòmica, etc.) ens permetin conèixer quins pacients són més susceptibles de desenvolupar una sèpsia (9).

1.2 Evolució dels criteris diagnòstics

La sèpsia és una síndrome sense una prova de diagnòstic estàndard validada i la seva identificació recau en els criteris diagnòstics de les diferents definicions que han anat apareixent al llarg dels anys, i que recullen característiques clíniques que poden ser identificades i mesurades en pacients.

Conferència de consens sobre sèpsia i insuficiència orgànica del 1991

El 1991 va tenir lloc la primera conferència de consens per unificar les definicions de sèpsia i trastorns relacionats. L'objectiu era poder classificar pacients, tant per beneficis clínics com d'investigació. En aquesta conferència es va incorporar el concepte de síndrome de resposta inflamatòria sistèmica com a terme per descriure les troballes complexes que resulten d'una activació generalitzada de la resposta immune que podia tenir lloc en un pacient com a conseqüència d'una sèpsia, però també com a conseqüència d'un traumatisme, isquèmia, etc. També van encunyar el terme síndrome de disfunció multiorgànica entès com el contínuum de gravetat de disfunció orgànica i la naturalesa dinàmica del procés, i van diferenciar entre aquella disfunció orgànica que podia ser deguda a un insult directe, d'aquella que podia ser deguda a una infecció a distància. En aquesta conferència es van diferenciar els termes bacterièmia, sèpsia, sèpsia greu i xoc sèptic (figura 1.1). La sèpsia va quedar definida com a la presència d'infecció i dos o més dels 4 criteris de SRIS (temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$; freqüència cardíaca >90 batecs per minut; hiperventilació evidenciada per freqüència respiratòria >20 respiracions per minut o $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg; i leucòcits $>12.000/\text{mm}_3$ o $<4.000/\text{mm}_3$ o $>10\%$ de neutròfils en banda). S'anomenà sèpsia greu a la sèpsia associada a hipoperfusió o disfunció multiorgànica, i xoc sèptic quan la sèpsia induïa hipotensió tot i la ressuscitació adequada amb fluids (10) (11).

Definicions

Infecció: fenomen microbià caracteritzat per una resposta inflamatòria per la presència de microorganismes, o la invasió de teixits de l'hoste normalment estèrils per part d'aquests organismes.

Bacterèmia: presència de bacteris viables a la sang.

Síndrome de resposta inflamatòria sistèmica (SIRS): la resposta inflamatòria sistèmica a una varietat d'insults clínics greus. La resposta es manifesta per dues o més de les condicions següents: (1) temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$; (2) freqüència cardíaca > 90 batecs per minut; (3) freqüència respiratòria > 20 respiracions per minut o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg; i recompte de glòbuls blancs $> 12.000/\text{mm}_3$, $< 4.000/\text{mm}_3$ o $> 10\%$ de formes immadures (bandes).

Sèpsia: resposta sistèmica a la infecció, manifestada per dues o més de les condicions següents com a conseqüència de la infecció: (1) temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$; (2) freqüència cardíaca > 90 batecs per minut; (3) freqüència respiratòria > 20 respiracions per minut o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg; i recompte de glòbuls blancs $> 12.000/\text{mm}_3$, $< 4.000/\text{mm}_3$ o $> 10\%$ de formes immadures (bandes).

Sèpsia greu: sèpsia associada a disfunció d'òrgans, hipoperfusió o hipotensió. Les anomalies d'hipoperfusió i perfusió poden incloure, entre d'altres, l'acidosi làctica, l'oligúria o una alteració aguda de l'estat mental.

Xoc sèptic: hipotensió induïda per sèpsia malgrat una reanimació adequada amb líquids juntament amb la presència d'anomalies de la perfusió que poden incloure, entre d'altres, acidosi làctica, oligúria o una alteració aguda de l'estat mental. Els pacients que reben agents inotròpics o vasopressors poden no tenir hipotensió en el moment en què es mesuren les anomalies de la perfusió.

Hipotensió induïda per sèpsia: una pressió arterial sistòlica < 90 mmHg o una reducció de ≥ 40 mmHg de la basal en absència d'altres causes d'hipotensió.

Síndrome de disfunció multiorgànica (MODS): presència de fallida d'òrgans en un pacient greument malalt, de manera que l'homeòstasi no es pot mantenir sense intervenció.

Figura 1.1: Definicions de sèpsia de la Conferència de consens sobre sèpsia i insuficiència orgànica del 1991. Traduït de Bone i col. 1992. (10)

Conferència internacional de definicions de sèpsia del 2001

La segona conferència tenia com a objectius identificar punts forts i dèbils de les definicions anteriors, millorar-les, i identificar metodologies per augmentar la precisió i fiabilitat del diagnòstic de sèpsia. El document reflexa que, després de la revisió de les definicions del 1991 per un grup d'experts, no es va trobar suficient suport per canviar-les. La conferència va aportar, això sí, una llista ampliada de signes i símptomes clínics presents per identificar la sèpsia en pacients a peu de llit, un pas més en el repte de diagnosticar la sèpsia(12)(figura 1.2).

Excepte per certes especificacions en quant a l'edat en el llistat de criteris diagnòstics en la conferència de consens de l'any 2001, hi havia escasses referències a la literatura pel que fa a les definicions de SIRS, infecció i sèpsia en pediatria.

Criteris diagnòstics de sèpsia
Infecció ^a documentada o sospitosa, i alguns dels següents: ^b
Variabls generals
Febre (temperatura central > 38,3°C)
Hipotèrmia (temperatura central < 36°C)
Freqüència cardíaca > 90 batecs per minut o > 2 DS per sobre del valor normal per l'edat
Taquipnea
Alteració de l'estat mental
Edema important o balanç positiu de líquids (>20mL/kg en 24h)
Hiperoglucèmia (glucosa plasmàtica > 120mg/mL o 7,7 mmol/L) en absència de diabetis
Variabls inflamatòries
Leucocitosis (> 12.000 leucòcits/mm ³)
Leucopènia (<4.000 leucòcits/mm ³)
> 10% de formes leucocitàries immadures (bandes)
Proteïna C reactiva en plasma > 2 DS per sobre del valor normal
Procalcitonina en plasma > 2 DS per sobre del valor normal
Variabls hemodinàmiques
Hipotensió arterial ^b (pressió arterial sistòlica < 90 mmHg, pressió arterial mitja < 70, o una disminució de > 40 mmHg de la pressió arterial sistòlica en adults o < 2 DS per sota del valor normal per edat)
SvO ₂ > 70% ^b
Índex cardíac > 3,5 L/min per m ²
Variabls de disfunció orgànica
Hipoxèmia arterial (PaO ₂ /FiO ₂ < 300)
Oligúria aguda (< 0,5 ml/kg i h d'orina o 45 mmol/L durant almenys 2h)
Increment de creatinina > 0,5 mg/dL
Anomalies de la coagulació (INR > 1,5 o TTPa > 60 seg.)
Ili paralític (absència de moviments intestinals)
Trombocitopènia (recompte plaquetar < 100.000/mm ³)
Hiperbilirrubinèmia (bilirrubina total en plasma > 4 mg/dL o 70 mmol/L)
Variabls de perfusió tissular
Hiperlactacidèmia (> 1 mmol/L)
Disminució de l'ompliment capil·lar o petèquies/equímosis

^aLa infecció es defineix com un procés patològic induït per un microorganisme; ^b SvO₂ > 70% és normal en nens (normalment, 75-80%), i CI 3,5-5,5 és normal en nens; per tant, CAP DELS DOS s'ha d'utilitzar com a signes de sèpsia en nounats o nens; els criteris de diagnòstic de la sèpsia en la població pediàtrica són signes i símptomes d'inflamació en context d'infecció amb hiper- o hipotèrmia (temperatura rectal >38,5 o <35 °C), taquicàrdia (pot estar absent en pacients hipotèrmics) i almenys un dels següents indicadors de disfunció orgànica: alteració de l'estat mental, hipoxèmia, augment del nivell de lactat sèric o polsos dèbils

Figura 1.2: Criteris de diagnòstic de sèpsia de la Conferència internacional de definicions de sèpsia del 2001. Traduït de Levy i col. 2003. (12)

Conferència internacional de consens sobre la sèpsia pediàtrica del 2005

La conferència de consens de 2005 va reunir 20 experts amb l'objectiu de definir uns criteris pediàtrics pel contínuum de la sèpsia(13). Van definir 6 grups d'edat per reflectir els canvis fisiològics que tenen lloc a diferents períodes de la vida. Donat que els criteris de SIRS van ser desenvolupats per adults, se'n van definir de nous per als pacients pediàtrics (figures 1.3 i 1.4).

Definicions de síndrome de resposta inflamatòria sistèmica (SIRS), infecció, sèpsia, sèpsia greu i xoc sèptic
<p>SIRS</p> <p>La presència d'almenys dos dels quatre criteris següents, un dels quals ha de ser la temperatura anormal o el recompte de leucòcits:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura central > 38,5°C o < 36°C • Taquicàrdia definida com a freqüència cardíaca mitjana > 2 DS per sobre del valor normal per edat en absència d'estímuls externs, fàrmacs crònics o estímuls dolorosos; o elevació persistent inexplicable durant un període de temps de 0,5 a 4 hores o bé, per a nens menors d'1 any: bradicàrdia, definida com una freqüència cardíaca mitjana <10è percentil per a l'edat en absència d'estímul vagal extern, fàrmacs beta-bloquejants, o cardiopatia congènita; o depressió persistent inexplicable durant un període de temps de 0,5 hores. • Freqüència respiratòria mitjana > 2 SD per sobre del normal per a l'edat o necessitat de ventilació mecànica per a un procés agut no relacionat amb una malaltia neuromuscular subjacent o amb anestèsia general. • Recompte de leucòcits elevat o disminuït per l'edat (no secundari a leucopènia induïda per quimioteràpia) o > 10% de neutròfils immadurs.
<p>Infecció</p> <p>Una infecció sospitosa o provada (per cultiu positiu, tinció o reacció en cadena de la polimerasa) causada per qualsevol patògen, o bé una síndrome clínica associada a una alta probabilitat d'infecció. L'evidència d'infecció inclou resultats positius en exàmens clínics, imatges o proves de laboratori (per exemple, glòbuls blancs en un líquid corporal normalment estèril, radiografia de tòrax compatible amb pneumònia, erupció petequíal o purpúrica o purpura fulminans).</p>
<p>Sèpsia</p> <p>SIRS en presència o com a resultat d'una infecció sospitosa o provada.</p>
<p>Sèpsia greu</p> <p>Sèpsia més un dels següents: disfunció cardiovasculars, o bé síndrome de destret respiratori agut O dues o més disfuncions d'òrgans.</p>
<p>Xoc sèptic</p> <p>Sèpsia i disfunció cardiovascular</p>

Figura 1.3: Definicions de síndrome de resposta inflamatòria sistèmica, infecció, sèpsia, sèpsia greu i xoc sèptic en pediatria segons la Conferència internacional de consens sobre la sèpsia pediàtrica del 2005. Traduït de Goldstein i col. 2005. (13)

Constants vitals i variables de laboratori específiques per edat					
Grup d'edat	Freqüència cardíaca (bpm)		Freqüència respiratòria (rpm)	Recompte leucocitari ($10^3/\text{mm}^3$)	Pressió arterial sistòlica (mmHg)
	Taquicàrdia	Bradicàrdia			
0 dies a 1 setmana	>180	<100	>50	>34	<65
1 setmana a 1 mes	>180	<100	>40	>19,5 o <5	<75
1 mes a 1 any	>180	<90	>34	>17,5 o <5	<94
2-5 anys	>140	-	>22	>15,5 o <5	<100
6-12 anys	>130	-	>18	>13,5 o <4,5	<105
13 a < 18 anys	>110	-	>14	>11 o <4,5	<117

Figura 1.4: Valors de constant vitals i variables de laboratori per grups d'edat segons la Conferència internacional de consens sobre la sèpsia pediàtrica del 2005. Traduït de Goldstein i col. 2005(13)

Per a la sèpsia pediàtrica es va mantenir el requisit de SIRS, proporcionant més especificacions sobre les definicions d'insuficiència orgànica (figura 1.5). La diferència principal és que, pel diagnòstic de SIRS pediàtric, es requereix l'alteració de la temperatura o del recompte de leucòcits, i que els valors de freqüència cardíaca i respiratòria, de leucòcits i de pressió arterial sistòlica patològics canvien amb l'edat. També que la bradicàrdia pot ser un signe de SIRS, però únicament en els nounats. No hi va haver canvis en els criteris per definir infecció ni tampoc en la definició de sèpsia (SIRS + infecció). La definició de sèpsia greu va ser sèpsia associada a: disfunció cardiovascular o síndrome del destret respiratori agut (SDRA) o bé dos o més disfuncions orgàniques (respiratòria, renal, neurològica, hematològica o hepàtica).

Per definir la disfunció orgànica es van fusionar criteris extrets de diferents escales en pediatria (*Pediatric Logistic Organ dysfunction score (PELOD score)*, *Pediatric-multiple organ dysfunction score (P-MODS score)* i *Multiple Organ System Failure score*).

La definició de xoc sèptic era problemàtica pel fet que la hipotensió és un signe tardà de xoc en pediatria. Pel que el xoc sèptic es va definir com la presència de taquicàrdia amb signes de pobre perfusió perifèrica que inclou: polsos perifèrics dèbils, alteració de la recapil·larització, cutis

Criteris de disfunció orgànica
<p>Disfunció cardiovascular</p> <p>Malgrat l'administració de bolus de líquid intravenós isotònic ≥ 40 ml/kg en 1 hora</p> <ul style="list-style-type: none"> Disminució de la pressió arterial (hipotensió) $< 5^{\text{è}}$ percentil per a l'edat o pressió arterial sistòlica < 2 SD per sota del límit normal per a l'edat o bé Necessitat de fàrmacs vasoactius per mantenir la pressió arterial en un rang normal (dopamina > 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o dobutamina, epinefrina o norepinefrina a qualsevol dosi) o bé Dos dels següents: Acidosi metabòlica inexplicada: excés de bases $> 5,0$ mEq/L Augment del lactat arterial > 2 vegades el límit superior de la normal Oligúria: producció d'orina $< 0,5$ ml/kg/h Temps d'ompliment capil·lar allargat: > 5 seg. Diferència de temperatura central/perifèrica > 3 °C
<p>Disfunció respiratòria^a</p> <ul style="list-style-type: none"> $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$ en absència de cardiopatia cianòtica o malaltia pulmonar preexistent o bé $\text{PaCO}_2 > 65$ torr o 20 mmHg sobre la PaCO_2 basal o bé Necessitat demostrada^b o $> 50\%$ FIO_2 per mantenir la saturació $\geq 92\%$ o bé Necessitat de ventilació mecànica invasiva o no invasiva^c
<p>Disfunció neurològica</p> <ul style="list-style-type: none"> Glasgow ≤ 11 o bé Canvi agut de l'estat mental amb una disminució del Glasgow ≥ 3 punts de la puntuació basal
<p>Disfunció hematològica</p> <ul style="list-style-type: none"> Recompte de plaquetes $< 80.000/\text{mm}^3$ o una disminució del 50% en el recompte de plaquetes des del valor més alt registrat durant els darrers 3 dies (per a pacients amb hematologia/oncologia crònica) o bé INR > 2
<p>Disfunció renal</p> <ul style="list-style-type: none"> Creatinina sèrica > 2 vegades el límit superior de la normalitat per a l'edat o augment de 2 vegades de la creatinina basal
<p>Disfunció hepàtica</p> <ul style="list-style-type: none"> Bilirubina total > 4 mg/dL (no aplicable al nou-nat) o bé ALT 2 vegades el límit superior de la normalitat per a l'edat

La síndrome destret respiratori agut ha d'incloure una relació $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200$ mm Hg, infiltrats bilaterals, inici agut i cap evidència d'insuficiència cardíaca esquerra. La lesió pulmonar aguda es defineix de manera idèntica, excepte que la relació $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ ha de ser ≤ 300 mm Hg; La necessitat desmostrada suposa que es va provar el requeriment d'oxigen disminuint el cabal amb un augment posterior del cabal si cal; en pacients postoperatoris, aquest requisit es pot complir si el pacient ha desenvolupat un procés inflamatori o infecció agut als pulmons que impedeix l'extubació.

Figura 1.5: Criteris de disfunció orgànica en pediatria segons la Conferència internacional de consens sobre la sèpsia pediàtrica del 2005. Traduït de Goldstein i col. 2005. (13)

reticular o fredor d'extremitats, o disminució de la diüresis; sent la hipotensió no necessària però confirmatòria per determinar el xoc. Aquestes són les úniques definicions existents actualment per ajudar al diagnòstic de sèpsia en pediatria (13).

Les definicions del tercer Consens internacional per a la sèpsia i el xoc sèptic (Sèpsia-3) del 2016

El 2016 es va fer una nova revisió dels criteris diagnòstics per adults donades les limitacions identificades en les anteriors: un excessiu focus posat a la inflamació, que la sèpsia és un contínuum que compren des de la sèpsia al xoc sèptic, l'escassa sensibilitat i especificitat dels criteris SIRS, les múltiples definicions utilitzades a la literatura i que el terme sèpsia greu era redundant. La conferència de consens del 2016 distingeix entre definicions i criteris clínics. Exposa que la definició anterior de la sèpsia (2 o més criteris de SIRS) no és útil donat que molts pacients amb criteris de SIRS hospitalitzats no acaben tenint ni una infecció i que alguns pacients amb infecció i disfunció orgànica no compleixen 2 criteris de SIRS. En aquest tercer consens internacional, doncs, hi ha un canvi de paradigma i la sèpsia la defineixen com un disfunció orgànica amenaçant per la vida causada per la desregulació de la resposta de l'hoste en resposta a una infecció. En quant a criteris clínics, actualment no existeix una prova per reflectir la desregulació de la resposta de l'hoste, però sí que hi ha signes i símptomes físics, i paràmetres de laboratori que són indicatius d'inflamació i de disfunció orgànica i que es poden recollir en escores.

L'escore més conegut per avaluar la disfunció orgànica és el *Sequential Organ Failure Assessment Score* (SOFA *score*) (figura 1.6). La disfunció orgànica es representa com a un increment de dos punts o més en aquest escore, que a la vegada s'associa a una mortalitat hospitalària del 10%.

Els components del SOFA necessiten una analítica sanguínia i per tant pot ser que no identifiquin immediatament la disfunció orgànica. Aquest fet fa que acabi sent un escore només utilitzat en unitats de cures intensives (UCI). Per fer un cribratge de sèpsia en altres entorns, com l'extra hospitalari, urgències o planta, s'han identificat 3 variables que ofereixen una potencia semblant al SOFA en la UCI però per un entorn fora de la UCI. Aquestes variables es recullen en el que

Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score					
Sistema	Puntuació				
	0	1	2	3	4
Respiratori					
<i>PaO₂/FiO₂</i> (mmHg)	≥400	<400	<300	<200 amb suport respiratori	< 100 amb suport respiratori
Coagulació					
<i>Plaquetes (x10³/mm³)</i>	≥150	<150	<100	<50	<20
Hepàtic					
<i>Bilirrubina (mg/dL)</i>	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Cardiovascular					
Pressió arterial mitja ≥70	Pressió arterial mitja <70	Dopamina <5 µg/kg/min o dobutamina a qualsevol dosi	Dopamina 5,1-15 o epinefrina ≤0,1 o norepinefrina ≤0,1 µg/kg/min	Dopamina > 15 o epinefrina > 0,1 o norepinefrina > 0,1 µg/kg/min	
Sistema nerviós central					
<i>Glasgow</i>	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
<i>Creatinina (mg/dL)</i>	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	>5,0
<i>Producció d'orina (ml/dia)</i>				<500	<200

Figura 1.6: *Sequential Organ Failure Assessment Score* (SOFA score). Traduït de Opal i col. 2016. (14)

s'ha anomenat *quick SOFA* (qSOFA), i són: l'alteració neurològica, la pressió arterial sistòlica igual o menor de 100 mmHg i una freqüència respiratòria igual o superior a 22 respiracions per minut)(figura 1.7).

Criteris qSOFA (Quick SOFA)
Freqüència respiratòria ≥22/min
Alteració de l'estat mental
Pressió arterial sistòlica ≤100 mmHg

Figura 1.7: *Quick Sequential Organ Failure Assessment Score* (qSOFA score). Traduït de Opal i col. 2016. (14)

El qSOFA proporciona criteris simples per identificar a peu de llit els pacients amb sospita d'infecció que és probable que tinguin mala evolució sense requerir una analítica.

El xoc sèptic es defineix com un subgrup dins els pacients sèptics en els que l'alteració circulatoria i metabòlica són suficientment greus com per incrementar notablement la mortalitat intrahospitalària (> 40%). El pacient amb xoc sèptic es pot identificar clínicament com aquell que requereix vasopressors per mantenir una pressió arterial mitja igual o major 65 mmHg, i que presenta un lactat major de 2 mmol/L una vegada optimitzada la volèmia.

Surviving sepsis campaign: Directrius internacionals per a la gestió del xoc sèptic i la disfunció d'òrgans associada a la sèpsia en nens 2020

Paral·lelament a les Conferències de consens, s'han anat publicant diverses guies clíniques de la *Surviving Sepsis Campaign* (SSC). Ni el Consens internacional del 2016 ni les guies de la SSC del mateix 2016 van fer cap aportació referent a les definicions i criteris diagnòstics pediàtrics (15).

Finalment el 2020 es van publicar les guies pediàtriques de la SSC pel maneig del pacient amb sèpsia i xoc sèptic. En aquest document ja no es parla de sèpsia, sèpsia greu i xoc sèptic, sinó únicament de sèpsia associada a disfunció orgànica i xoc sèptic, igual que en adults, no obstant, el grup de treball encara està preparant les noves definicions pediàtriques. Referent al cribratge i diagnòstic de la sèpsia en pediatria, en aquesta publicació es recomana que cada centre implementi un cribratge sistemàtic per al reconeixement del xoc sèptic i altres disfuncions d'òrgans associades a la sèpsia. Aquestes eines de cribratge han d'estar basades en les constants vitals i l'exploració física àgil en primera instància, per evitar la demora que poden generar les proves diagnòstiques complementàries.

El Codi Sèpsia ajuda en aquesta tasca al personal de diferents institucions sanitàries de molts països del món. A nivell local, l'any 2015 s'aprova a Catalunya la instrucció 11/2015 de 8 d'octubre "Ordenació i configuració del model organitzatiu i dispositius per a l'atenció inicial a pacients amb sèpsia greu: Codi Sèpsia (16). Un codi dissenyat per societats científiques amb el suport governamental per sensibilitzar, promoure la detecció precoç i facilitar l'atenció inicial i la coordinació interhospitalària dels pacients sèptics de manera homogènia a tot Catalunya. Es tracta d'una eina manual i qualitativa que en població pediàtrica avalua la taquipnea, la taquicàrdia o estat de

perfusió, l'alteració del nivell de consciència i la presència de petèquies o equimosis (figura 1.8).

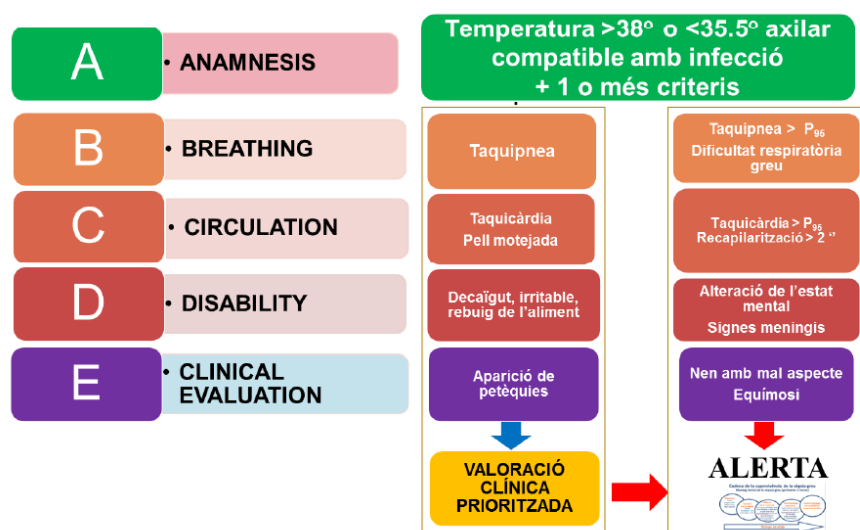


Figura 1.8: Codi Sèpsia interhospitalari. Extret de Arróliga i col. 2015. (17)

1.3 El paper dels biomarcadors en la sèpsia

Un biomarcador es podria definir, a grans trets, com una característica que pot ser mesurada i interpretada.

En la Conferència de consens del 2005 es va establir que els biomarcadors potser algun dia serien més objectius que les variables fisiològiques pel diagnòstic de sèpsia, però que encara que alguns biomarcadors eren sensibles, en general eren poc específics i que cap era prou robust per afegir a les definicions en aquell moment(13).

En la última dècada s'han publicat varies revisions sobre biomarcadors en el camp de la sèpsia(18)(19)(20).

La resposta de biomarcadors i mediadors inflamatoris a una infecció té variabilitat individual i en el temps. A més, la resposta de cada pacient depèn del lloc de la infecció, el patògen que la causa, la predisposició genètica de l'hoste i la seva condició de base, però la conclusió general sembla ser que tenen utilitat. L'alteració dels biomarcadors durant la resposta a una infecció fa possible

el seu ús en el diagnòstic, el pronòstic (estratificació del risc) i la monitorització de la resposta terapèutica.

S'han identificat una gran varietat de biomarcadors de sèpsia i infecció bacteriana invasora en lactants i nens sèptics que podem classificar en citoquines/quimioquines, marcadors de dany endotelial, reguladors del to vascular, d'estrès oxidatiu, cèl·lules o biomarcadors cel·lulars, i índexs de perfil metabòlic(19).

Entre les quimioquines o citoquines destaquen IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-27, IL-35, factor de necrosis tumoral alpha ($TNF\alpha$) i interferó gamma ($INT\gamma$). Encara que la mesura d'aquests mediadors proinflamatoris teòricament pot reflectir la resposta sistèmica subjacent, el seu rendiment com a biomarcadors és variable, la seva mesura no és automàtica, és cara, i no necessàriament són superiors a la proteïna C reactiva (PCR) o la procalcitonina (PCT) que estan àmpliament disponibles.

La sèpsia afecta l'endoteli vascular alterant-ne la permeabilitat i coagulació. L'excés d'activació de la coagulació ja es coneix des de fa molts anys, i en quant a biomarcadors de dany endotelial l'angiopoietin-2 (Ang-2) és la més coneguda i prometedora amb valor predictiu negatiu major del 80% per pacients sèptics. La relació Ang-2/Ang-1 està significativament elevada en pacients pediàtrics amb sèpsia greu i xoc sèptic, pel que es suggereix com a biomarcador precoç(21).

Quan té lloc una resposta inflamatòria, les isoformes solubles de les molècules d'adhesió de reclutament de leucòcits es desprenen de la superfícies cel·lulars i s'acumulen a la circulació. Una d'aquestes isoformes solubles és el CD64 dels neutròfils. S'ha suggerit que, durant la fase aguda de la infecció, l'expressió de CD64 en neutròfils es correlaciona amb patrons metabòlics d'estrès precoç. Aquestes troballes semblen diferenciar els nens sèptics d'aquells amb SIRS per trauma, fent del CD64 dels neutròfils un marcador prometedor en el diagnòstic de sèpsia amb un punt de tall de 50,7% pel diagnòstic de sèpsia per nounats i lactants (sensibilitat de 70% i especificitat de 69%)(22)(23). El receptor activador del plasminògen de tipus uroquinasa soluble (suPAR) sembla ser un biomarcador útil pel diagnòstic (sensibilitat del 96%, especificitat del 57,5% a un nivell de

tall de 8,6 ng/ml) i també com a predictor del risc de mortalitat.

Igualment s'ha proposat l'ús de biomarcadors associats amb la regulació del to vascular en el diagnòstic o pronòstic de la sèpsia. Entre aquests s'inclou la regió mitja de la pro-adrenomedulina (MR-pro-ADM), precursor inactiu de l'adrenomedulina (ADM) que, pel paper prioritari en aquesta tesi, es discuteix en un apartat a part. També es coneix el protagonisme de la pro-endotelina-1 C-terminal (CT-pro-ET-1); el fragment precursor més estable de l'endotelina-1. Si bé es poden trobar valors alts de CT-pro-ET-1 en nens amb infecció greu o sèpsia (> 105 pmol/L), encara no s'ha demostrat que sigui un predictor útil.

El lactat ha estat el biomarcador d'estrès oxidatiu més estudiat amb un punt de tall entre 2-3 mmol/L, i sembla ser el biomarcador més útil per estratificació del pacient sèptic pediàtric(24)(25)(26).

Així mateix s'ha analitzat l'elevació de la ferritina amb punts de talls molt variables a la literatura i, tot i ser un biomarcador molt inespecífic d'inflamació, s'ha associat a mal pronòstic en pacients sèptics pediàtrics (27)(28).

Finalment, en l'àmbit del perfil metabòlic, Mickiewicz i col·laboradors van realitzar un extens llistat de mediadors de proteïnes metabòliques i inflamatòries, definint 14 metabòlits (manosa, propilenglicol, colina, alanina, taurina, acetat i tres mediadors de proteïnes), com a eina útil per diferenciar nens amb sèpsia que requereixen hospitalització a la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques (UCIP), dels que poden tractar-se fora de la UCIP. No obstant el desenvolupament d'aquests panells encara està en procés i es tracta d'una tecnologia cara (29).

1.3.1 Biomarcadors clàssics d'inflamació

Proteïna C reactiva

La proteïna C reactiva és una proteïna de fase aguda no específica que pertany al grup de les pentraxines, una família de proteïnes pentamèriques molt conservada(30)(figura 1.9).

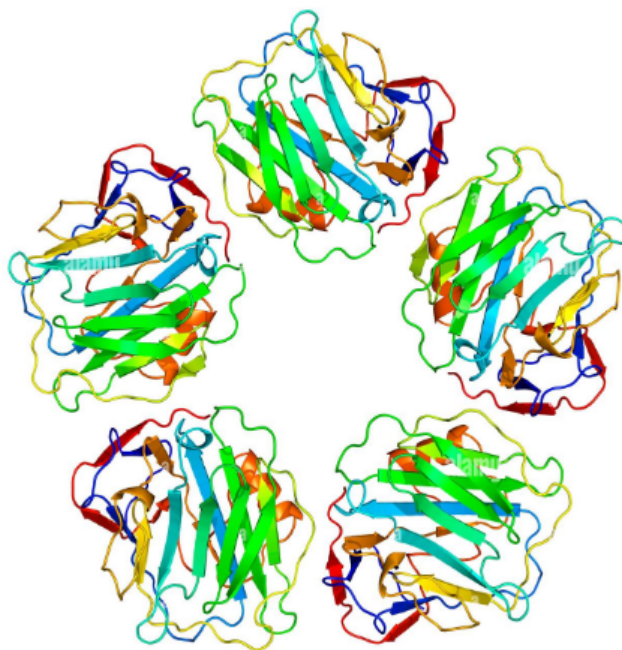


Figura 1.9: Estructura tridimensional de Proteïna C-reactiva humana (PCR). La PCR se sintetitza com un polipèptid de 206 aminoàcids que es pleguen per formar un pentàmer d'estructura simètrica. Extret de Du Clos 2013. (30)

La PCR, principalment secretada pel fetge, s'uneix als polisacàrids, especialment a la fosfocolina. Les fosfocolines són components de la membrana cel·lular que el sistema immunitari detecta després d'un dany a les cèl·lules. Així, tant les cèl·lules infectades i lisades per virus, com les cèl·lules danyades per causes diferents a la infecció, seran detectades pel sistema immunitari i reconegudes per la PCR. Els bacteris opsonitzats per PCR són fagocitats mitjançant els receptors CD16, CD32 i CD64. La PCR també pot activar la cascada del complement (figura 1.10).

La PCR és un biomarcador que s'ha utilitzat durant dècades per identificar condicions infeccioses i inflamatòries. És un dels biomarcadors que fa més temps que s'utilitza en la sèpsia en pediatria, està extensament establert, té un baix cost, alta disponibilitat arreu del món i és fàcil d'interpretar. S'incrementa a les 4-6 hores després de l'exposició a un trigger inflamatori (infecció o no), doble el seu valor cada 8 hores i té un pic a les 36-50 hores (figura 1.11).

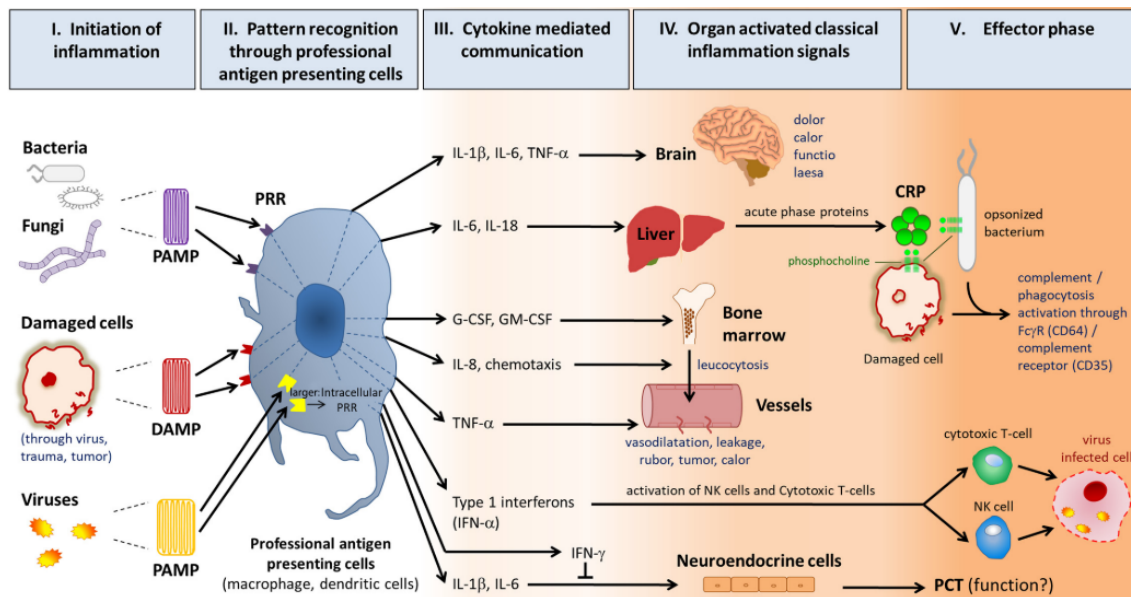


Figura 1.10: Representació esquemàtica de la secreció de PCR i PCT durant la inflamació. Al fetge, la IL-1 β i IL-6 condueixen a l'alliberament de proteïnes de fase aguda CRP i PCT entre d'altres. En les infeccions per virus, els PAMP (àcids nucleics virals) són reconeguts predominantment per PRR (pattern recognition receptor) i la seva activació condueix a la secreció d'interferons de tipus I (per exemple, interferó- α) i interferó- γ en lloc d'IL-1, IL-6 o TNF- α . Els interferons de tipus I activen les cèl·lules T citotòxiques i les cèl·lules natural killer per lisar les cèl·lules infectades pel virus. La PCR funciona com un PRR soluble i opsonitza microorganismes que després poden ser fagocitats. A diferència de la PCR, es desconeix la funció exacte de la PCT. L'alliberament de PCT és induïda per IL-1 o estimulada per el sistema nerviós central tant de cèl·lules neuroendocrines com normals en la resposta inflamatòria. L'interferó- γ , que es produeix principalment en infeccions per virus, inhibeix la producció de PCT. Extret de Niehues T. 2018.(31)

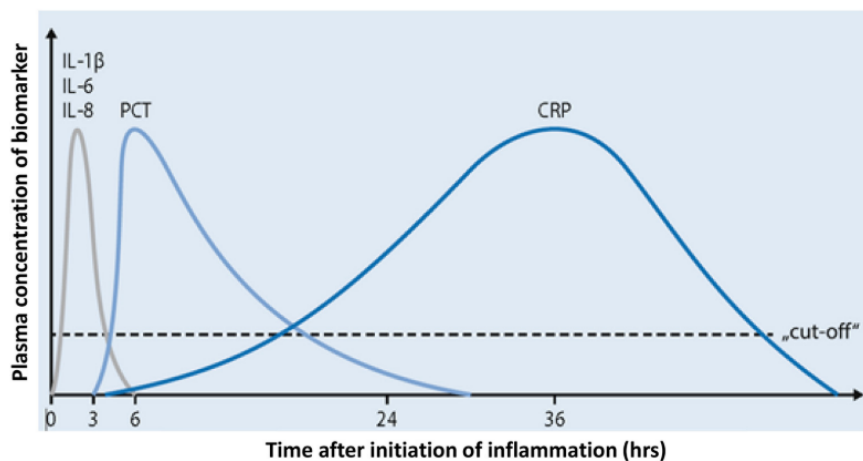


Figura 1.11: Cinètica de biomarcadors de la inflamació. Entre 4 i 6 hores després d'una infecció, la concentració de PCR comença a augmentar arribant al pic de concentració a les 36 hores. En canvi, la PCT ja augmenta a les 3 hores de l'insult, i arriba al seu punt màxim després de 6 hores. Extret de Niehues. 2018.(31)

El seus nivells són alts en infeccions bacterianes però és poc específica per discriminar entre condicions inflamatòries d'origen bacterià, víric i no infeccions. A causa de la seva pobra especificitat, s'ha d'utilitzar en combinació amb altres biomarcadors i en conjunt amb l'avaluació clínica del pacient.

Els estudis en nounats i nadons petits indiquen que nivells de PCR de menys de 10 mg/L són útils per excloure el diagnòstic d'infecció i/o sospita de sèpsia)(32)(33). Respecte el seu ús en el diagnòstic de sèpsia, en una determinació puntual sembla que la seva sensibilitat i especificitat per diferenciar entre una infecció bacteriana severa i una de benigne o una de no bacteriana és limitat (77 i 79% respectivament), encara que millora amb determinacions seriades. El punt de tall de la majoria d'articles inclosos en aquesta revisió sistemàtica per detectar infeccions bacterianes greus és de 40 mg/L (34). Diaz et al. va trobar que una PCR superior a 30 mg/L no va identificar més del 80% dels nadons amb infecció bacteriana invasiva (35). No obstant, en un altre estudi de cohorts retrospectiu, la PCR es va validar com a predictor independent d'infecció bacteriana greu, superior als leucòcits totals i al recompte absolut de neutròfils. Un valor de tall de 13,3 mg/L

assegurava tant la sensibilitat com l'especificitat del 80% per diferenciar infecció bacteriana greu (36).

Encara que poc específica, la PCR té característiques que la fan útil en el pacient crític. Els seus nivells s'afecten molt poc per l'ús de corticoides, l'estat d'immunosupressió, la disfunció renal o les tècniques de depuració extrarenal (37).

Procalcitonina

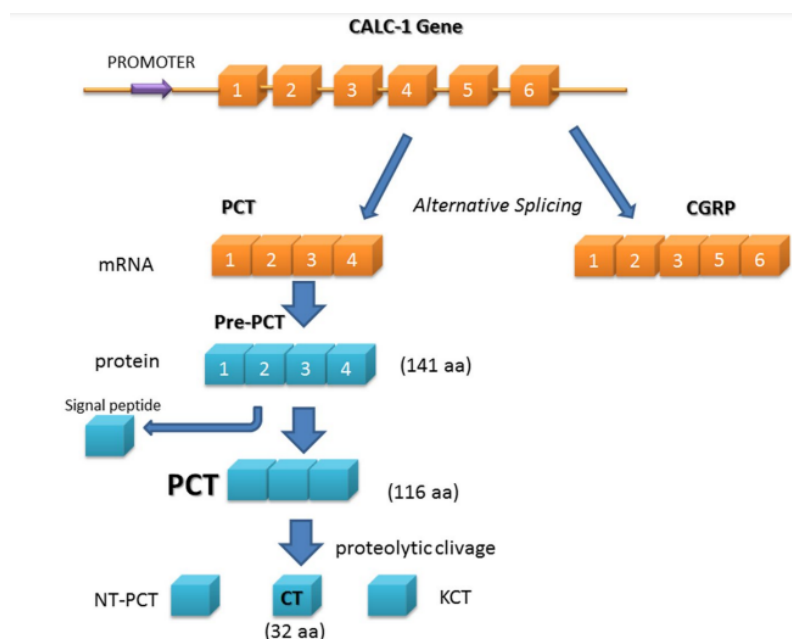


Figura 1.12: Representació esquemàtica de la síntesi de procalcitonina. L'ARNm de PCT es produeix mitjançant la divisió del gen CALC-1 en el gen del pèptid relacionat amb el gen de la calcitonina (CGRP) i la ARNm de la PCT. La traducció de l'ARNm condueix a la síntesi d'una proteïna de 141 aminoàcids, anomenada pre-PCT, que es divideix en PCT i pèptid senyal. CALC-1: polipèptid alfa-1 relacionat amb la calcitonina; CT: calcitonina; NT-PCT: PCT N-terminal; KCT: katalcalcitonina. Extret de Mangogna i col. 2019. (38).

La procalcitonina és un aminoàcid de 116 pèptids, precursor de la hormona calcitonina (figura 1.12), sense activitat hormonal, que normalment es secreta per les cèl·lules C neuroendocrines de

la tiroides, amb uns nivells sèrics mínims en pacients sans (39). Durant una infecció sistèmica, s'indueix l'expressió del gen de la PCT (calcitonin gene-related peptide 1 [CALC-1]) a diferents òrgans, incrementant els nivells de PCT. A més, les endotoxines en una infecció bacteriana també incrementen la secreció de PCT per molts altres teixits, augmentant així considerablement els seus nivells sèrics (40). La PCT s'atenua per l'interferó gamma secretat durant infeccions víriques, per tant la seva presència es relaciona amb infeccions bacterianes (41)(figura 1.10) (figura 1.13).

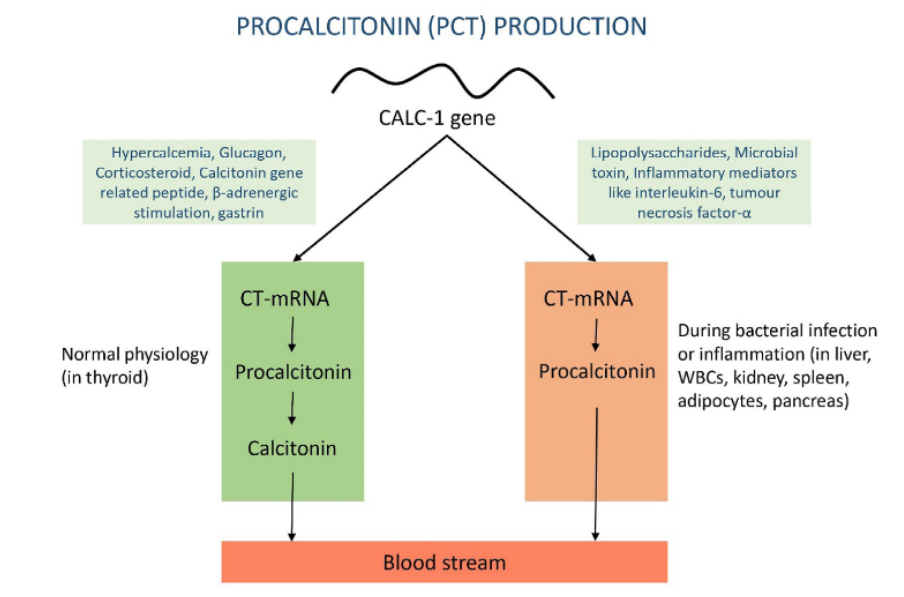


Figura 1.13: Mediadors específics, vies metabòliques i òrgans responsables de la producció de procalcitonina en resposta a infeccions bacterianes en comparació amb condicions fisiològiques normals. Extret de Sahu i col. 2021. (42)

Els principals avantatges respecte la PCR són: una cinètica més favorable amb pic a les 6 hores (figura 1.11) i l'especificitat per la infecció bacteriana. No obstant la PCT és mínimament dependent de la funció renal, el cost de la seva determinació és relativament elevat, i Kryptor, l'únic mètode per la seva mesura, no està disponible en tots els centres, especialment manca en països en desenvolupament (18).

La PCT sembla un bon biomarcador per diagnosticar, monitoritzar i estratificar els pacients crí-

tics entre els quals s'inclouen els sèptics (43)(44). És el biomarcador més estudiat en la darrera dècada des que es va caracteritzar el seu increment en el pacient amb sèpsia (45) i el seu ús en pacients febrils en el departament d'urgències (46). Per aquest motiu, la PCT s'ha considerat un biomarcador fidedigne per diferenciar sèpsia de SIRS no causada per infecció.

Rey i col. va demostrar una millor àrea sota la corba de PCT que de PCR per sèpsia i va relacionar els seus nivells amb la gravetat (47). Nivells de PCT menors de 0,5 ng/ml són suggestius d'inflamació sense infecció, un valor de PCT igual o $>$ d'1 ng/ml té una sensibilitat del 70% i una especificitat del 68% per predir infeccions bacterianes invasives (48) i nivells entre 1.0 - 2.5 ng/ml són suggestius de sèpsia (41)(49). Diversos estudis han demostrat que la PCT presenta un gradient d'acord amb la gravetat general de la infecció bacteriana en nens (50)(51). No obstant, individualment no sembla discriminar entre pacients sèptics i pacients amb xoc sèptic. Per exemple, en un estudi amb 646 nens tractats en una UCIP, els pacients amb xoc sèptic bacterià van mostrar nivells mitjans de PCT més alts que els pacients amb infeccions bacterianes sense xoc (7,16 versus 1,51 ng/ml). Tanmateix, els rangs interquartílics es van solapar considerablement en el rang de 2 a 4 ng/ml (2,21 a 42,28 ng/ml en pacients amb xoc i de 0,41 a 4,04 ng/ml en pacients sense xoc) (52). De la mateixa manera, Van der Kaay i col. va trobar que els nivells de PCT a l'ingrés a la UCIP eren significativament més alts en nens amb malaltia meningocòccica que tenien xoc sèptic que en nens amb sèpsia sense xoc (270 versus 64 ng/ml; $p < 0,01$), però amb una notable superposició en els intervals dels grups (6 a 672 ng/ml per a xoc sèptic versus 21 a 284 ng/ml per a sèpsia sense xoc) (53). Per tant, la capacitat pronòstica en un pacient sèptic d'una sola mesura de PCT pot ser limitada. Les determinacions seriades dels nivells de PCT probablement proporcionen informació pronòstica més precisa que una única determinació.

1.3.2 Adrenomedulina

Recentment, s'han descrit nous biomarcadors circulants fàcilment mesurables com una eina addicional per a la classificació de la gravetat dels pacients sèptics i la predicció de la mortalitat en pacients crítics. L'adrenomedulina s'inclou entre aquests nous biomarcadors. L'ADM es va

detectar per primera vegada a les cèl·lules de feocromocitoma(54). El locus gènic, que forma part del gen de la calcitonina, es localitza al cromosoma 11. És un pèptid compost per 52 aminoàcids. Després del seu alliberament, l'ADM s'elimina ràpidament del sèrum (vida mitja de 22 minuts), per la qual cosa és difícil mesurar-ne els nivells sèrics. Les seves molècules precursors són la pre-pro-adrenomedulina, que consta de 185 aminoàcids, i la pro-adrenomedulina, que conté 164 aminoàcids. El 2004, Struck i col. va descobrir una porció més estable de 52 aminoàcids, la regió mitjana de la pro-adrenomedulina, que es sintetitza amb l'ADM, reflecteix directament els nivells de degradació de l'ADM activa, té l'avantatge d'una vida mitja més llarga i manca d'unió a proteïnes, cosa que la fa més fàcil d'analitzar i més adequada per a la pràctica diària (55) (figura 1.14).

L'ADM s'allibera de diversos teixits endotelials com la medulla suprarenal, pulmons, ronyons, òrgans gastrointestinals, múscul llis i cor (57).

La seva producció i secreció s'estimulen mitjançant processos inflamatoris i s'ha demostrat en els darrers anys que les citocines i altres mediadors inflamatoris com la lipopolisacariasa el factor de necrosis tumoral, la interleuquina-1 i les endotoxines bacterianes indueixen la seva expressió gènica.

L'ADM té diverses propietats (58)(59) (figura 1.15). Alliberada de les cèl·lules endotelials, actua com un potent vasodilatador augmentant la síntesi d'òxid nítric, té efectes natriurètics i redueix la permeabilitat endotelial (60). També s'ha vist que juga un paper clau a l'hora d'iniciar precoçment la resposta hiperdinàmica en pacients sèptics i amb xoc sèptic(61). El fet que l'expressió gènica de l'ADM sigui estimulada per les endotoxines i les citocines bacterianes, i que la seva proteïna d'unió sigui el factor H del complement, ens permet suposar que l'ADM té un paper antibacterià i una regulació a la baixa del citoquines proinflamatòries (62).

Des del seu descobriment s'han publicat molts articles de diferents camps de la medicina però sobretot la investigació en pediatria s'ha focalitzat en les malalties infeccioses i patologia cardiovascular (veure apartat 10: altres articles científics).

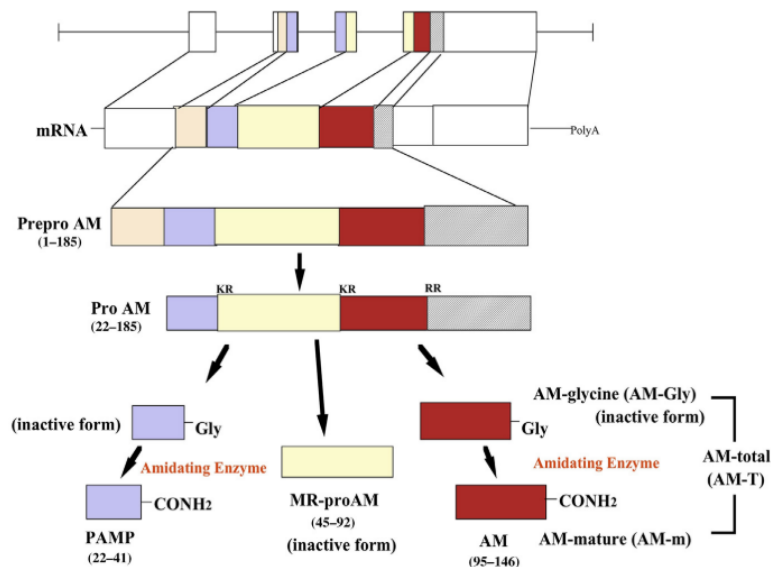


Figura 1.14: Biosíntesi de l'adrenomedulina (ADM). El pèptid pro-ADM N-terminal 20 (PAMP) i la regió mitja de l'ADM (MR-proADM) es sintetitzen a partir del mateix precursor ADM (prepro-ADM: 185 aminoàcids). L'eliminació del pèptid senyal produeix pro-ADM. A continuació, la pro-ADM es processa en ADM estès amb glicina (ADM-Gly), PAMP estès amb glicina i la regió mitja de l'ADM. ADM-Gly i PAMP estès amb glicina són formes intermèdies inactives d'ADM i PAMP. A continuació, l'ADM-Gly i el PAMP estès amb glicina es converteixen en ADM madur actiu (ADM-m) i PAMP amb una estructura d'amida C-terminal mitjançant amidació enzimàtica. $ADM\text{-total} = (ADM\text{-madura}) + (ADM\text{-glicina})$. Extret de Nishikimi i col. 2018. (56)

En una cohort heterogènia de 254 pacients pediàtrics crítics reclutats de dues unitats de cures intensives pediàtriques, la MR-proADM va demostrar una excel·lent precisió per a la detecció de pacients amb puntuacions de risc de mortalitat més altes i més d'una fallida orgànica amb una àrea sota la corba (AUC) de 0,866 (95% IC 0,810-0,821) i 0,922 (0,887-0,957) respectivament. Pel que fa a la subcohort de pacients sèptics (n=40), l'AUC va ser encara excel·lent (0,869 i 0,901) amb punts de tall similars, 0,80 nmol/L (sensibilitat (Se) 88% especificitat (Es) 70%, valor predictiu positiu (VPP) 23%, valor predictiu negatiu (VPN) 95%) per a la predicció d'una puntuació alta en puntuacions de risc de mortalitat i 0,81 nmol/L (Se 90% Es 74%, VPP 50%, VPN 96%) per a la predicció de més d'una fallida orgànica (47).

Tissue or cell type	Bioactivity
Platelet	cAMP elevation
Vasculature	Vasodilation and hypotension Inhibition of endothelin secretion Inhibition of VSMC proliferation Stimulation of nitric oxide synthesis
Heart	Increase in cardiac output and stroke index Inhibition of protein synthesis
Kidney	Diuresis and natriuresis
Lung	Pulmonary vasodilation Bronchodilation
CNS	Inhibition of salt appetite Inhibition of water drinking
Adrenal cortex	Inhibition of aldosterone secretion
Pituitary	Inhibition of ACTH secretion Inhibition of vasopressin secretion
Pancreas	Inhibition of insulin secretion
Tumor cells	Proliferation of tumor cells
The others	Inhibition of apoptosis Inhibition of septic shock
Uterus and ovary	Inhibition of spontaneous periodic contraction
Embryo	Development of vitelline vessels

Figura 1.15: Funcions de l'adrenomedulina. Imatge extreta de Eto 2001. (59)

Jordan i col. el 2014 va investigar la utilitat pronòstica de MR-proADM en 95 pacients pediàtrics sèptics ingressats a la UCIP i va trobar que els nivells de MR-proADM eren significativament més elevats en aquells pacients amb necessitat de ventilació mecànica i fàrmacs vasoactius, tot i que no es van observar diferències en pacients que tenien o no insuficiència renal. Es va trobar una correlació positiva entre la puntuació de *Pediatric Risk of Mortality III* (PRISM III) i els nivells de MR-proADM a l'ingrés ($R = 0,447$; $p < 0,001$). La MR-proADM va ser més alta en casos de mortalitat intrahospitalària (la mostra tenia una mortalitat del 10,5%) amb un AUC de 0,77, lleugerament inferior a l'AUC de PRISM III (0,78), i un punt de tall òptim de 2,2 nmol/L. Aquest biomarcador va mostrar també un millor valor predictiu positiu que la PCT i la PCR (31 vs 21,6 vs 15,8% respectivament) amb valors predictius negatius molt similars. En l'estudi multivariant, PRISM III i MR-proADM es van identificar com a variables predictives independents de la mortalitat

hospitalària, per la qual cosa els autors proposen el seu ús combinat (63).

Lan J i col. van explorar el paper de MR-proADM en el diagnòstic precoç de la sèpsia infantil en una mostra sanguínia extreta durant la primera hora d'ingrés. Els autors van veure que l'efecte diagnòstic de MR-proADM en nens amb sèpsia era millor que el de PCT (AUC 0,869 i 0,757, respectivament). El seu efecte de detecció combinat va ser millor que la prova única. Els nivells de MR-proADM i PCT també van augmentar gradualment en relació amb la gravetat de la sèpsia i en relació amb el grup amb SIRS i el grup control (64).

En general, el rendiment de l'ADM en la sèpsia i pacient crític pediàtric sembla ser útil per a l'estratificació, la predicció de la disfunció orgànica i la mortalitat, amb punts de tall consistents.

1.3.3 Enfocament multi-biomarcador

La utilitat futura de qualsevol biomarcador probablement depèn de descobrir com combinar-lo de manera òptima amb altres dades clíniques i amb altres biomarcadors.

Chen i col. va desenvolupar un model multi-biomarcadors per predir el risc de mortalitat en pediatria (MRMFPS: *Mortality Risk Model For Pediatric Sepsis*). El model inclou 6 variables (pèptid natriurètic cerebral, albúmina, bilirubina total, dímer D, nivells de lactat i ventilació mecànica en 24 hores) i va obtenint una AUC de 0.844 (0.816-0.873) en el grup de validació (65).

El model de risc PERSEVERE-II (*Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model*) proposat per Wong i col·laboradors com a revisió del seu primer model PERSEVERE, inclou lligand 3 de quimiocina C-C, interleuquina 8, proteïna de xoc tèrmic 70 kDa 1B, granzima B, metalopeptidasa de matriu 8 i plaquetes a l'ingrés, i es proposa com una eina pronòstica de pacients pediàtrics sèptics amb una àrea sota la corba de 0.79 (0.71–0.88)(66). El model presentat per Hur i col., que inclou pèptid natriurètic B, PCT i lipocalina associada a la gelatinassa dels neutròfils, es va veure útil com a eina diagnòstica i pronòstica per pacients crítics de totes les edats amb sospita de sèpsia (67). Molt similar a l'escore proposat per Gibot i col. que inclou l'índex de polimorfonuclears CD64 juntament amb els nivells sèrics de PCT i sTREM-1 en el diagnòstic de sèpsia en el pacient crític

(68). Downes va proposar la combinació de nivells baixos de PCR i proteïna amiloide A o PCR i PCT per descartar l'origen bacterià de la sèpsia i així guiar la teràpia antibiòtica a les unitats d'intensius (69). Lamping va suggerir la combinació de quatre paràmetres clínics (temps d'estada a la UCIP fins a l'aparició de SIRS/sèpsia, via central, temperatura central, nombre d'episodis de SIRS/sèpsia abans del diagnòstic) i quatre paràmetres de laboratori (interleucina-6, recompte de plaquetes, PCT i PCR) per distingir sèpsia de SIRS d'altre origen(70). Gómez i col·laboradors ha validat recentment Step-by-step que inclou paràmetres com l'edat, PCT PCR i el recompte de neutròfils per determinar el risc dels lactants febrils de tenir una malaltia bacteriana invasiva (71). Finalment Tavladaki va proposar un model metabòlic (HSP72, HSP72a, PCR, lactat, resistina i adiponectina) amb resultats prometedors (sensibilitat > 75%)(72).

La majoria d'aquest models parlen però de pronòstic i no de diagnòstic i tots ells inclouen biomarcadors poc accessibles i molt costosos.

1.4 Predicció del pronòstic de sèpsia

El síndrome de disfunció multiorgànica es caracteritza per una disfunció progressiva de dos o més òrgans després d'un insult a l'homeòstasi de l'organisme. Un dels factors de risc que predisposen al seu desenvolupament és la infecció. Per aquest motiu, els escores de gravetat que s'utilitzen en sèpsia són els mateixos que s'han desenvolupat per al pacient crític.

L'escala P-MODS va ser desenvolupada a partir de variables que poguessin definir disfunció orgànica en nens crítics per intentar predir mortalitat a UCIP (73)(figura 1.16).

Té en compte l'àcid làctic com a predictor de disfunció cardiovascular, la PaO_2/FiO_2 (disfunció respiratòria), bilirubina total (disfunció hepàtica), fibrinogen (disfunció hematològica) i BUN (*blood urea nitrogen*) (disfunció renal). AUC de l'escore per discriminar la mortalitat a UCI va ser de 0,78. A mesura que la puntuació augmenta també ho fa la mortalitat. La puntuació mínima (0)

Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score (P-MODS)					
Puntuació	0	1	2	3	4
Lactat (mmol/L)	<1	1-2	2-5	5-7,5	>7,5
PaO₂/FiO₂	>150	150-100	100-75	75-50	<50
Bilirrubina mg/dL	<0,5	0,5-2	2-5	5-10	>10
Fibrinògen µmol/L	>4,4	4,4-3,7	3,70-3	3-2,2	<2,2
BUN mg/dL	<20	20-40	40-60	60-80	>80

Figura 1.16: *Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score (P-MODS score)*. Traduït de Graciano i col. 2005 (73)

es va associar a una mortalitat de < 5% i la màxima a una mortalitat de > 70%.

Novament per pacients crítics i ingressats a la UCI pediàtrica l'escala de puntuació PRISM III té una excel·lent capacitat de discriminació per risc de mortalitat intrahospitalària: PRISM III-12 (variables de les primeres 12 hores d'ingrés) AUC 0,941 +/- 0,021; PRISM III-24 (variables de les primeres 24 hores de l'ingrés) 0,944 +/- 0,021(74).

PELOD-2, l'actualització de l'escala PELOD (75) també és una escala de puntuació creada utilitzant mortalitat com a variable dependent (figura 1.17). Inclou la valoració de 10 variables corresponent a l'avaluació de 5 disfuncions orgàniques. Té en compte el pitjor valor de períodes de 24 hores i té bona capacitat de discriminació amb una AUC 0.934 per la predicció de mortalitat hospitalària en nens malalts crítics (76).

Com s'ha comentat prèviament, l'escala de puntuació SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) es va seleccionar com a sistema de puntuació per quantificar la disfunció orgànica en les definicions de sèpsia del consens internacional Sepsis-3.

El grup de treball de Sepsis-3 va validar la puntuació SOFA en pacients adults amb sospita d'infecció i va trobar que el sistema SOFA era comparable o superior a altres sistemes de puntuació per discriminar la mortalitat hospitalària (77). Les definicions de Sepsis-3 estan àmpliament adoptades i, per extensió, l'ús de la puntuació SOFA en pacients amb infecció confirmada o sospitosa. Una de les principals limitacions de la puntuació SOFA és que es va desenvolupar per a pacients adults

Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 Score (PELOD-2)							
Disfuncions orgàniques i variables	Puntuació						
	0	1	2	3	4	5	6
Neurològic							
<i>Glasgow</i>	≥11	5-10			3-4		
<i>Reacció pupilar</i>	reactives					Fixes	
Cardiovascular							
<i>Lactat (mmol/L)</i>	< 5	5-10,9			≥11		
<i>Pressió arterial mitja (mmHg)</i>							
0 a <1 mes	≥46		31-45	17-30			≤16
1-11 mesos	≥55		39-54	25-38			≥24
12-23 mesos	≥60		44-59	31-43			≥30
24-59 mesos	≥62		46-61	32-44			≥30
60-143 mesos	≥65		49-64	36-48			≥35
≥ 144 mesos	≥67		52-66	38-51			≥37
Renal							
<i>Creatinina (μmol/L)</i>							
0 a <1 mes	≤69		≥70				
1-11 mesos	≤22		≥23				
12-23 mesos	≤34		≥35				
24-59 mesos	≤50		≥51				
60-143 mesos	≤58		≥59				
≥ 144 mesos	≤92		≥93				
Respiratori							
<i>PaO₂/FIO₂</i>	≥61		≤60				
<i>PaCO₂</i>	≤58	59-94		≥95			
<i>Ventilació invasiva</i>	No			Si			
Hematològic							
<i>Recòmpte leucòcits (x10⁹/L)</i>	>2		≤2				
<i>Recòmpte plaquetar (x10⁹/L)</i>	≥142	77-141	≤76				

Figura 1.17: *Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 score* (PELOD-2 score). Traduït de Le-teurtre i col. (76)

i conté variables que varien significativament amb l'edat, la qual cosa la fa inadequada per als nens. Travis J. Matics va adaptar i validar una versió pediàtrica de la puntuació SOFA (pSOFA) per a nens crítics (78) (figura 1.18). La puntuació màxima del pSOFA va tenir una excel·lent discriminació per a la mortalitat hospitalària, amb un AUC de 0,94 (interval de confiança (IC) del 95%, 0,92-0,95). El tall pSOFA òptim per discriminar la mortalitat va ser una puntuació superior a 8 punts. El rendiment del pSOFA va ser similar al rendiment de PELOD i PELOD-2 (AUC, 0,93 vs 0,94; IC del 95%, 0,91-0,95 vs 0,92-0,95; $P > 0,20$) i millor que el P-MODS Score (AUC, 0,91; CI 95%, 0,098; $P = 0,001$). La puntuació pSOFA també va tenir una excel·lent discriminació de

la mortalitat hospitalària en el subgrup de pacients amb sospita d'infecció o infectats (AUC, 0,92; IC del 95%, 0,91-0,94). Utilitzant les definicions adaptades de Sepsis-3, els pacients considerats sèptics van tenir una mortalitat del 12.1% i els considerants de tenir un xoc sèptic van tenir una mortalitat del 32.3%. Ser diagnosticat de sèpsia va augmentar significativament la probabilitat de morir a l'hospital (odds ratio, 18; IC del 95%, 11-28).

Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score					
Variables	Puntuació				
	0	1	2	3	4
Respiratori					
<i>PaO₂/FiO₂</i> (mmHg)	≥400	300-399	200-299	100-199 amb suport respiratori	< 100 amb suport respiratori
<i>SpO₂/FiO₂</i>	≥292	264-291	221-264	148-220 amb suport respiratori	<148 amb suport respiratori
Coagulació					
<i>Plaquetes (x10³/mm³)</i>	≥150	100-149	50-99	20-49	<20
Hepàtic					
<i>Bilirrubina (mg/dL)</i>	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Cardiovascular					
<i>PAM per grup d'edat o infusió vasoactiva, mm Hg o µg/kg/min</i>					
<1 mes	≥46	<46	Dopamina <5 o dobutamina a qualsevol dosi	Dopamina 5,1-15 o epinefrina ≤0,1 o norepinefrina ≤0,1	Dopamina > 15 o epinefrina > 0,1 o norepinefrina > 0,1
1-11 mesos	≥55	<55			
12-23 mesos	≥60	<60			
24-59 mesos	≥62	<62			
60-143 mesos	≥65	<65			
144-216 mesos	≥67	<67			
> 216 mesos	≥70	<70			
Sistema nerviós central					
<i>Glasgow</i>	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
<i>Creatinina (mg/dL)</i>					
<1 mes	<0,8	0,8-0,9	1-1,1	1,2-1,5	≥1,6
1-11 mesos	<0,3	0,3-0,4	0,5-0,7	0,8-1,1	≥1,2
12-23 mesos	<0,4	0,4-0,5	0,6-1	1,1-1,4	≥1,5
24-59 mesos	<0,6	0,6-0,8	0,9-1,5	1,6-2,2	2,3
60-143 mesos	<0,7	0,7-1	1,1-1,7	1,8-2,5	≥2,6
144-216 mesos	<1	1-1,6	1,7-2,8	2,0-4,1	≥4,2
>216 mesos	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	≥5

Figura 1.18: *Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score* (P-SOFA score). Traduït de Matics i col. (79)

Una versió del SOFA ajustat per edat segons els punts de tall del PELOD-2 ha estat avaluada també en pacients pediàtrics ingressats per infecció en UCIs Australianes i de Nova Zelanda. Les variables

es recollien durant les primeres 24 hores. Per a la mortalitat hospitalària, la discriminació dels resultats va ser significativament més alta per a SOFA ajustat per edat (AUC 0,829; 0,791–0,868) que qSOFA ajustat per edat (qSOFA tenint en compte punts de tall del PELOD quant a freqüència respiratòria i pressió arterial) (AUC 0,739; 0,695–0,784 $p < 0,001$) i comparable amb PELOD-2 (AUC 0,816, $p = 0,970$). Un augment de ≥ 2 punts en el SOFA ajustat per edat es va associar amb un augment brut de la mortalitat de l'1,9 al 7,6%(80).

Aquests escores són útils per predir l'evolució d'un grup ampli de pacients i poblacions, però la seva utilitat respecte al pacients individuals, per poder realitzar una medicina personalitzada, sembla limitada.

1.5 Tractament hemodinàmic de la sèpsia: de l'administració de fluids a la ECMO

Les guies de la Surviving Sepsis Campaign de 2020 són la última actualització de les recomanacions pel tractament de la sèpsia en pediatria. La ressuscitació amb embolades de líquid de 10-20 ml/kg (cristal·loides balancejats preferentment) pot ser adequada fins a 40-60ml/kg durant la primera hora, sempre valorant si és necessari o no una nova embolada segons si s'ha restaurat o no la hemodinàmica i si han aparegut o no signes de sobre càrrega hídrica. En aquells pacients que no es vegi un clara resposta a la infusió de líquids inicial, s'han de valorar l'inici precoç de la teràpia vasoactiva, enlloc d'insistir en l'aport de volum. Pel que fa la teràpia farmacològica vasoactiva, tant l'adrenalina com la noradrenalina són considerades de primera línia. El xoc refractari a catecolamines es pot presentar amb diverses combinacions, altes o baixes, de despesa cardíaca i resistències vascular, i això en determinarà si el més adequat és ajustar la dosi de fàrmac que ja s'està administrant i/o afegir un altre fàrmac vasoactiu. No hi ha consens a la literatura de si s'hauria d'associar també un inodilatador. En cas de xoc sèptic refractari a fluids i catecolamines tant l'administració com la no administració d'hidrocortisona sembla adequada, no obstant en

la nostra pràctica clínica és habitual administrar-ne. Finalment es recomana valorar utilitzar oxigenació per membrana extracorpòria (ECMO) veno-venosa en nens amb SDRA induïda per sèpsia i hipòxia refractària, i ECMO veno-arterial com a teràpia en nens amb xoc sèptic si existeix refractarietat a tots els altres tractaments (figura 1.19).

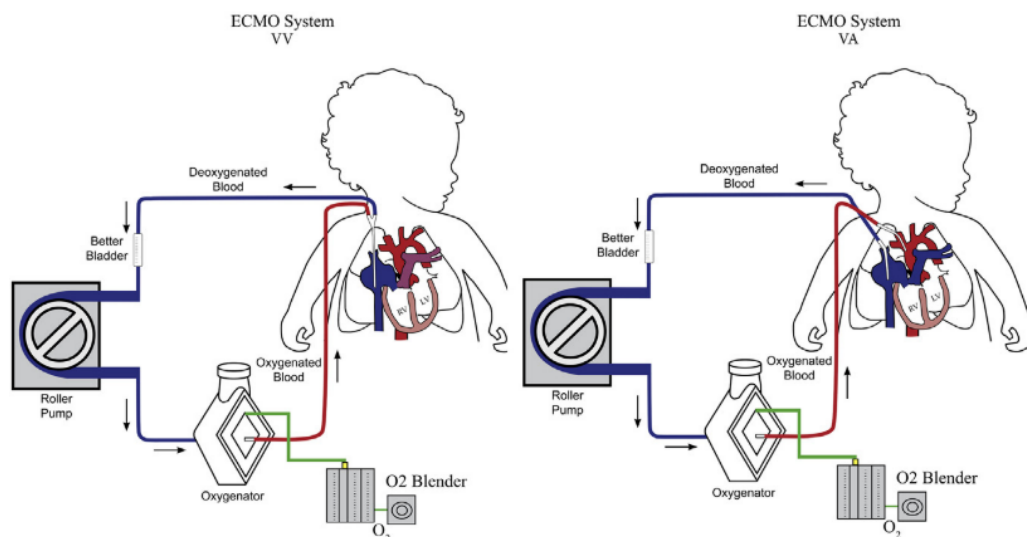


Figura 1.19: Esquema de circuit d'ECMO veno-venosa (esquerra) i veno-arterial (dreta). Extret de Gehrman i col. 2015. (81)

Respecte aquesta tècnica, que es va introduir fa més de 40 anys per donar suport a pacients amb insuficiència cardiovascular i/o respiratòria greu però reversible, i refractària a la teràpia mèdica convencional, encara queden incògnites per resoldre com és ara el moment òptim per iniciar el seu ús, o la selecció de pacients que se'n beneficiaran. Els pacients pediàtrics i adults amb sèpsia tenen, històricament, una supervivència més baixa ($\leq 50\%$) que els nounats (80%). Informes recents suggereixen que l'ECMO veno-arterial es pot associar a una millora de la supervivència, i aquesta s'ha establert com una teràpia viable per al xoc sèptic refractari en nounats i nens (82)(83)(84). Durant la última dècada ha augmentat el seu ús en sèpsia pediàtrica (85)(86) i sembla ser que les estratègies per maximitzar el flux per revertir el xoc i la disfunció orgànica poden tenir un paper important (87)(88)(89), tant és així que centres experimentats en ECMO estan reportant taxes de supervivència que s'aproximen al 75% (87)(88).

1.6 La transició digital de la sanitat

Una part de la medicina és anticipar i reduir el risc en funció de les dades actuals i històriques dels pacients. La història clínica informatitzada i el registre electrònic de constants vitals ja són habituals en l'entorn hospitalari i han permès progressos en el control dels pacients i una millora en la presa de decisions clíniques.

L'Organització Mundial de la Salut (OMS) defineix eHealth com: "...l'ús rendible i segur de tecnologies de la informació i la comunicació en suport de la salut i els camps relacionats amb la salut, inclòs sanitat, vigilància sanitària i educació sanitària, coneixement i recerca". Per tant, és un concepte molt ampli, però un dels objectius principals d'eHealth, és la creació i implementació d'eines electròniques automàtiques com escores i algorismes, per al reconeixement i estratificació de malalties, o per detectar el risc de mala evolució d'algunes patologies. Aquest plantejament podria representar una millora important en l'atenció personalitzada del pacient.

L'enfocament actual és detectar clínicament la malaltia conjuntament amb eines de cribratge o escores manuals que apliquen infermeres o metges. Aquest enfocament requereix temps, és menys objectiu, i només es realitza en fases puntuals durant l'atenció al pacient. Tenir puntuacions automatitzades i algorismes predictius per generar alertes en entorns sanitaris pot ser especialment valuós en situacions agudes i crítiques, on la vida d'un pacient pot dependre de rebre les intervencions adequades en un moment determinat. Aquestes alertes generades automàticament també poden ser proactives i ajudar a identificar els pacients amb més probabilitat de requerir una intervenció ràpida (90).

2

Justificació

La sèpsia és encara freqüent i difícil de detectar a l'inici d'un síndrome febril. Per tant cal seguir endavant amb la recerca en sistemes de detecció, diagnòstic i pronòstic.

Des de la implementació de l'eina de cribatge actual, el Codi Sèpsia, s'ha incrementat la consciència de la sèpsia entre el personal sanitari amb el conseqüent augment de detecció i inici precoç del tractament. Malgrat tot, és possible la seva millora amb la quantificació i ponderació de les variables que inclou, fent-lo més objectiu, i així facilitar també la seva adhesió com a eina automàtica en el sistema sanitari informatitzat.

Durant les últimes dècades, s'han identificat una gran varietat de biomarcadors en sèpsia i infecció bacteriana. Alguns d'ells, com el percentatge de neutròfils immadurs i la proteïna C reactiva, relacionats amb inflamació, la procalcitonina, relacionada amb inflamació durant infecció bacteriana o el lactat com a marcador d'estrés oxidatiu, han estat ben estudiats i se'n coneixen els avantatges i limitacions. L'adrenomedulina, és un biomarcador més recent amb efecte vasodilatador, metabòlic i immune, i s'han relacionat principalment amb el pronòstic de pacients adults sèptics. Respecte estudis publicats en pediatria, la seva elevació sembla que també podria estar relacionada

amb el pronòstic de pacients crítics, entre ells els pacients sèptics. No obstant, hi ha escassa menció a la literatura sobre el seu paper en el diagnòstic de la sèpsia.

La sèpsia és una síndrome sense una prova de diagnòstic estàndard validada, i la seva identificació recau en els criteris diagnòstics de les diferents definicions que han anat apareixent al llarg dels anys i que recullen característiques que poden ser identificades i mesurades en pacients. L'última actualització de les definicions i criteris diagnòstics en pediatria va ser l'any 2005 a la Conferència Internacional de Consens sobre la Sèpsia Pediàtrica, i estan basats en els criteris de resposta inflamatòria sistèmica.

Per altre banda, el pronòstic de la sèpsia, i del pacient crític pediàtric en general, ha estat clàssicament assessorat per escores o escales de gravetat. Les més conegudes i utilitzades són el PRISM III, PELOD-2 i recentment el pSOFA. Aquestes escales de puntuació són adaptacions de models per pacients adults, prediuen la mortalitat però no altres tipus de morbiditats, utilitzen dades de les primeres 24 hores d'ingrés que indiquen fallida orgànica, i estan dissenyades per avaluar poblacions i no pacients individuals. L'objectiu, per poder fer una medicina d'atenció individualitzada, hauria de ser la predicció de la fallida orgànica abans que es faci patent, tenint així marge per revertir-la o bé evitar-la. Per tant, hem de perseguir poder establir el pronòstic del pacient sèptic en el moment que es sospita la sèpsia.

Per afrontar el repte del diagnòstic de sèpsia i la seva estratificació o predicció del pronòstic precoç, és necessari l'anàlisi de la combinació ideal de constants vitals, signes clínics i biomarcadors en sang tant aviat com es sospiti la sèpsia.

De la mateixa manera que és difícil predir l'evolució a sèpsia d'un pacient febril en un primer moment, també és difícil, una vegada arribat al punt de la fallida multiorgànica, identificar els pacients amb capacitat de revertir la situació amb tècniques de suport "convencional" d'aquells que requeriran tècniques més invasives com l'oxigenació per membrada extracorpòria. Durant els últims anys la supervivència dels pacients sèptics pediàtrics sotmesos a ECMO ha augmentat. La major experiència dels centres mèdics de referència d'ECMO, la millora de l'equipament necessari

per implantar aquest suport, així com la possibilitat d'aplicar alts fluxos durant la teràpia en pacients sèptics, són els factors identificats que expliquen l'augment de supervivència. No obstant, els estudis identificant factors pacient-depenents predictors de resultats positius o negatius de pacients sèptics que s'està pensant en el suport ECMO, són encara escassos.

3

Hipòtesis

La quantificació del Codi Sèpsia, que és una eina clínica qualitativa, per a poder-la convertir en una eina de cribratge quantitativa, facilitarà el seu ús diari, valorarà els pacients de forma més objectiva i es podrà incorporar al sistema informatitzat dels centres sanitaris.

La troballa de nivells plasmàtics d'adrenomedulina elevats a l'inici d'un quadre febril es relacionarà amb l'evolució a sèpsia i el pitjor pronòstic d'aquests pacients.

El disseny d'un escore multi paramètric que combini variables clíniques (incloses les del Codi Sèpsia) i analítiques, per aplicar-se en pacients amb activació del Codi Sèpsia, permetrà diferenciar els pacients sèptics d'aquells que es presentin amb una clínica similar per altres causes. L'escore permetrà estratificar els pacients sèptics de forma precoç, identificant els pacients més greus per facilitar la presa de decisions clíniques i terapèutiques més adequades per millorar la supervivència. L'anàlisi de l'experiència del nostre centre dels nens sotmesos a oxigenació per membrana extracorpòria per sèpsia permetrà entendre millor quins haurien de ser els criteris d'inclusió de pacients en aquesta teràpia.

4

Objetius

A partir de les hipòtesis de treball, es plantegen els següents objectius:

1. Quantificar el Codi Sèpsia existent com a eina de cribatge de pacients pediàtrics que consulten per febre a urgències o que en desenvolupen quan estan ingressats a l'hospital.
2. Avaluar l'ús de l'adrenomedulina com a biomarcador en la sèpsia pediàtrica en comparació a la procalcitonina.
 - 2.1. Comparar la utilitat d'ambdós biomarcadors en relació al diagnòstic de sèpsia.
 - 2.2. Comparar la utilitat d'ambdós biomarcadors en relació al pronòstic de sèpsia.
 - 2.3. Comparar el valor pronòstic de l'adrenomedulina amb escores de risc validats.
3. Desenvolupar un escore pel reconeixement i estratificació de la sèpsia en pediatria amb la combinació de signes clínics, antecedents de risc, constants vitals ajustades per l'edat i biomarcadors en sang.
 - 3.1. Determinar la seva utilitat en el diagnòstic de sèpsia.
 - 3.2. Determinar la seva utilitat en l'estratificació del pacient sèptic.

4. Descriure els pacients sèptics sotmesos a ECMO dels últims 15 anys i analitzar els possibles factors predictors de pronòstic per millorar la seva indicació.

5

Material, mètodes i resultats

Article 1

Objectiu 1 Quantificar el Codi Sèpsia existent com a eina de cribratge de pacients pediàtrics que consulten per febre a urgències o que en desenvolupen quan estan ingressats a l'hospital.

Article *Quantification of a qualitative sepsis code: laying the foundations for the automation revolution.*

Resum Objectiu: quantificar una eina de cribratge qualitativa pel reconeixement precoç de la sèpsia en nens que consulten a urgències amb febre o en desenvolupen durant l'ingrés hospitalari. Mètodes: estudi observacional prospectiu que inclou pacients febrils menors de 18 anys. El diagnòstic de sèpsia va ser el resultat principal. Es va realitzar una anàlisi multivariable amb 4 variables clíniques (freqüència cardíaca, freqüència respiratòria, l'alteració neurològica i mala perfusió cutània). Es van identificar els punts de tall, la relació de probabilitats i els coeficients d'aquestes variables. L'eina quantificada es va extreure a partir dels coeficients. Es va obtenir l'àrea sota corba (AUC) i es va realitzar una validació interna mitjançant *k-fold cross validation*. Resultats: es van incloure 266 pacients. La regressió multivariable va confirmar l'associació independent de les 4 variables amb el resultat principal. L'eina de cribratge quantificada va obtenir una AUC excel·lent, 0,825 (IC del 95% 0, 772-0, 878, $p < 0, 001$), per a la predicció de sèpsia. Conclusions: Hem quantificat amb èxit una eina de cribratge de sèpsia i el model resultant té un excel·lent poder discriminatori.

Quantification of a qualitative sepsis code: laying the foundations for the automation revolution

Anna Solé-Ribalta MD ^{abc}, Mònica Balaguer PhD ^{ab}, Sara Bobillo-Pérez PhD ^{ab}, Mònica Girona Alarcón MD ^{abc}, Elisabeth Esteban PhD ^{abc}, Iolanda Jordan PhD ^{abd}

Affiliations

a Paediatric Intensive Care Unit Service, Hospital Sant Joan de Déu, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

b Immunological and Respiratory Disorders in the Paediatric Critical Patient Research Group, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain.

c Paediatric Emergency Transport Team, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain.

d Paediatric Infectious Diseases Research Group, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Hospital Sant Joan de Déu, CIBERESP, Barcelona, Spain.

Corresponding author:

Iolanda Jordan Garcia

Passeig de Sant Joan de Déu, 2, 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spain

(+34) 932 53 21 00

yolanda.jordan@sjd.es

Conflicts of interest/Competing interests: None of the authors have conflicts of interest to disclose.

Funding: No funding was secured for this study.

This study has not been previously presented at a scientific conference or similar meeting.

ABSTRACT

Objective: To quantify a qualitative screening tool for the early recognition of sepsis in children with fever either visiting the emergency department or already admitted to hospital.

Methods: Prospective observational study including febrile patients under 18 years of age. Sepsis diagnosis was the main outcome. A multivariable analysis was performed with 4 clinical variables (heart rate, respiratory rate, disability, and poor skin perfusion). The cut-off points, odds ratio, and coefficients of these variables were identified. The quantified tool was then obtained from the coefficients. The area under curve (AUC) was obtained and internal validation was performed using k-fold cross-validation.

Results: 266 patients were included. The multivariable regression confirmed the independent association of the 4 variables with the outcome. The quantified screening tool yielded an excellent AUC, 0.825 (95%CI 0.772-0.878, $p < 0.001$), for sepsis prediction.

Conclusions: We successfully quantified a sepsis screening tool and the resulting model has an excellent discriminatory power.

Keywords:

Sepsis, paediatric, screening, automatic

INTRODUCTION

Approximately 5-10% of pediatric emergency department (ED) visits involve febrile patients (1). Hospitalised patients are also subject to the possibility of becoming febrile. Despite this, only a small minority of patients being seen for or presenting fever will develop sepsis. The identification of this life-threatening infection at its earliest point of presentation in febrile children remains difficult, but any delay in recognising this condition gives rise to significantly worsened outcomes (2)(3).

Our group developed the PEdiatric SEpsis Recognition and Stratification score (PESERS score)(4), a quantitative score to diagnose and stratify sepsis in children at the time of fever onset, which has an excellent discriminatory power. Nevertheless, this score, which includes clinical and analytical variables, was designed to be used in patients that have triggered a screening tool and therefore have suspected sepsis. A screening test based only on clinical variables that needs minimum technological support is required to first select the patients who require further evaluation, so that the PESERS score can then be applied to them. This is also a recommendation present in the latest Surviving Sepsis Campaign guidelines (5). Another necessary characteristic of a screening test is the possibility of being quantitative. This both avoids personal subjectivity and allows it to be included in the computerised health system as an electronic/automatic tool. The computerization of patient care systems and the use of electronic health records in most hospitals has helped clinicians provide better and faster care to patients. It seems logical that the next step in pediatric sepsis management is the implementation of electronic/automatic screening tools and scores in clinical practice.

In 2016, our institution implemented a sepsis code, which was designed as a government initiative (6). It is a manual qualitative screening tool to increase awareness,

promote early detection, and facilitate initial care and interhospital coordination to treat septic patients in a homogeneous manner throughout the region of Catalonia. The four variables of the sepsis code (heart rate, respiratory rate, mental status, and appearance), when quantified in the PESERS score, showed to be independent predictors of sepsis. Since pediatric patients have age-specific parameters and not all parameters in the sepsis code have the same weight in predicting sepsis, a first step of statistically quantifying these variables is mandatory.

Our aim was to quantify weights and validate these four clinical variables as a screening tool for sepsis in patients with fever being seen in the emergency department or already admitted to hospital.

PATIENTS AND METHODS

This is a prospective observational study carried out at a tertiary hospital. Patients younger than 18 years old being seen at the emergency department or who were already admitted to hospital with fever were included. Patients transferred from other medical centres for whom supportive/antibiotic treatment had already been started, those with missing data, and those who did not agree to participate in the study were excluded. Sepsis, using the definitions established by the international pediatric sepsis consensus conference (Goldstein 2005)(7), was recorded as the main outcome.

This study and its database were approved by the Hospital Sant Joan de Déu ethics committee and by the institutional review board.

The sample size was estimated accepting an alpha risk of 5% and requiring a power greater than 90% in a two-tailed test using the Ene 2 programme.

The four variables of the sepsis code (heart rate, respiratory rate, mental status, and appearance) were considered predictor variables. Categorical variables were indicated as frequency (n) and percentage (%), whereas continuous variables were summarised as median and interquartile range (IQR) because they were not normally distributed. Age-dependent variables (heart rate and respiratory rate) were analysed as percentiles and eight age groups were defined for this analysis (8)(9). The comparison of categorical variables was performed using the χ^2 test or Fisher's exact test. Continuous variables were compared with the Mann-Whitney U test. Probability (p) values of less than 0.05 were considered statistically significant.

All variables were entered into a multiple forward stepwise logistic regression model. Optimal cut-off points that maximised the weighted combination of sensitivity (Se) and specificity (Sp) (thus maximising the Youden index) were calculated (80%) for heart and respiratory rate. The coefficients and odds ratio with corresponding 95% confidence interval (CI) were obtained for all variables. The punctuation of the quantified score was obtained from the coefficients of the multivariable logistic regression. The discrimination of the model was measured using the area under the receiver operating characteristic curve, and k-fold cross-validation was used for internal validation.

RESULTS

A total of 266 patients were included, 172 with sepsis and 94 without sepsis. The median age of the participants was 37.2 months (IQR 4.2-127.8) and 143 (53.8%) were male. No differences between groups (sepsis/non-sepsis) were found as regards baseline characteristics.

The bivariate analyses revealed that all four variables were predictive for sepsis ($p < 0.05$). The multivariable logistic regression was then performed with these four

variables. The cut-offs designed for heart rates were the 90th and 95th percentiles and for respiratory rate this was the 97th percentile. The multivariable logistic regression is shown in Table 1. The punctuation of the quantified sepsis code was performed with the coefficients of the multivariable analysis (Table 2).

The area under the curve (AUC) of the model's score for sepsis prediction was 0.904 (95% CI 0.866-0.942), $p < 0.001$. After correcting for the optimism bias with 10-fold cross-validation, the model yielded an AUC of 0.825 (95% CI 0.772-0.878), $p < 0.001$.

For sepsis recognition, a cut-off value of 3 points for the model yielded a sensitivity of 88%, specificity of 62%, positive predictive value (PPV) of 81%, and negative predictive value (NPV) of 73%.

When a cut-off point of 6 was taken into account, patients with shock were identified with a sensitivity of 90%, specificity of 45%, PPV of 55% and NPV of 85%.

DISCUSSION

We successfully quantified a qualitative clinical code into a quantified scoring model with four clinical variables: heart rate, respiratory rate, central nervous system alteration, and capillary refill. These 4 variables had already demonstrated their consistency in severe illness in children and adults (10)(11). The punctuation of the present model ranges from 0 to 8 points and has a good discriminatory power.

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) (12) proposed the quick Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score (qSOFA) to screen for sepsis in settings other than the ICU, such as outside the hospital, in the emergency room, or in the ward. To design qSOFA, 3 variables were identified (neurological alteration, systolic blood pressure, and respiratory rate) as a simplification

and to eliminate the analytical variables of the Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score (SOFA). qSOFA offered similar discriminatory power in out-of-UCI settings to SOFA in the ICU. In our previous study developing the PESERS score, respiratory and heart rate, neurological alteration, and capillary refill time were identified as independent predictors of sepsis, so the present quantified code could become a simplified version of PESERS score, as qSOFA is for SOFA.

When fever due to an infection appears, it is difficult to predict if the child is going to have a life-threatening disease or just a localised infection. Clinicians have to know how to distinguish between those patients whose condition is not a concern and those who need to be evaluated more closely. Diagnostic tests such as a blood test entail a delay in time, so the very first impression has to be based on vital signs and a quick physical examination. The sepsis code has helped health care personnel in this task since 2016 in our centre. To be able to improve the evolution of a health system that is moving towards the automation of processes, we think that studies like this one are required. Other groups have already successfully implemented an electronic sepsis screening tool that is as accurate as the manual process, with the capability of improving the timely detection of patients at risk of sepsis without disrupting routine clinical workflows (13). Once validated, the present screening tool could be included in the electronic health programmes of hospitals as an automatic tool, or it could be included in a mobile phone as an application, much like a calculator.

Some limitations have to be acknowledged in the study. Firstly, data on the performance of the traditional sepsis code have not been registered in the electronic health records during these years, so a comparison between both screening tools will be more difficult and indirect, taking into account variables such as mortality or days of hospitalisation for septic patients. The Goldstein 2005 definitions have been used to identify septic

patients, and a problem with using systemic inflammatory response syndrome (SIRS)-based criteria is that they are very broad and will likely include a high number of patients that are not really severely ill. Nevertheless, since this model is intended to be a screening tool to identify patients that need to be more closely evaluated and there is no more broadly accepted definition than this one, we found it appropriate for our purposes.

In conclusion, we successfully quantified a clinical qualitative screening tool using four clinical variables and the resulting model has an excellent discriminatory power. Once validated, the screening tool is ready to be included in the electronic health programmes of hospitals.

Conflicts of interest/Competing interests: None of the authors have conflicts of interest to disclose.

REFERENCES

1. Benito Fernández J, Luaces Cubells C, Gelabert Colomé G, Anso Borda I. Actualización del sistema de codificación diagnóstica de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría [*Update to the Diagnostic Codification System from the Spanish Society of Paediatric Emergency Medicine*]. *An Pediatr*. 2015;82(6):442.e1-442.e7.
2. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018;6(3):223–30.
3. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al.

- Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Intensive Care Med.* 2020;64(Suppl 1):10–67.
4. A Solé-Ribalta, C Launes, A Felipe Villalobos, M Balaguer, C Luaces, R Garrido, et al. New multivariable prediction model PEdiatric SEpsis Recognition and Stratification (PESERS score) shows excellent discriminatory capacity. *Acta Paediatr.* 2022; in press
 5. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2020;21(2):e52–106.
 6. Yébenes JC, Lorenzo C, Esteban E, Espinosa L, Badia JM, Capdevila JA, et al. Interhospital Sepsis Code in Catalonia (Spain): Territorial model for initial care of patients with sepsis. *Med Intensiva.* 2020;44(1):36–45.
 7. 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.
 8. O’Leary F, Hayen A, Lockie F, Peat J. Defining normal ranges and centiles for heart and respiratory rates in infants and children: A cross-sectional study of patients attending an Australian tertiary hospital paediatric emergency department. *Arch Dis Child.* 2015;100(8):733–7.
 9. Fleming S, Thompson M, Stevens R, Heneghan C, Plüddemann A, Maconochie I, et al. Normal Ranges of Heart Rate and Respiratory Rate in Children from

Birth to 18 Years of Age - Supplementary webappendix. *Lancet*.

2011;6736(10):1011–8.

10. Thompson M, Coad N, Harnden A, Mayon-White R, Perera R, Mant D. How well do vital signs identify children with serious infections in paediatric emergency care? *Arch Dis Child*. 2009;94(11):888–93.
11. Fleming S, Gill P, Jones C, Taylor JA, Van Den Bruel A, Heneghan C, et al. The diagnostic value of capillary refill time for detecting serious illness in children: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(9):1–15.
12. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(8):801–10.
13. Lloyd JK, Ahrens EA, Clark D, Dachenhaus T, Nuss KE. Automating a manual sepsis screening tool in a pediatric emergency department. *Appl Clin Inform*. 2018;9(4):803–8.

Table 1: Multivariable logistic regression

Variables and cut-off	Coefficient	Odds ratio (95%CI)	p	Score punctuation
Heart rate				
<90 th percentile		1		
90 th -95 th percentile	0.465	1.592 (0.592-4.283)	0.047	1
>95 th percentile	1.592	4.916 (1.641-14.723)	0.004	3
Respiratory rate				
<97 th percentile		1		
≥97 th percentile	0.729	2.074 (1.074-6.380)	0.043	1
Disability*				
No		1		
Yes	0.559	1.720 (1.012-2.904)	0.047	1
Poor skin perfusion or petechiae**				
No		1		
Yes	1.406	4.079 (1.745-9.538)	0.001	3

*/** See Table 2 for definitions.

Table 2: Quantified screening tool

Variables	Points			
	0	1	2	3
Heart rate (beats/minute)				
0-1w	<180	180-185		>185
1w-1mo	<180	180-185		>185
1-3mo	<175	175-185		>185
4-11mo	<175	175-185		>185
12-23mo	<165	165-175		>175
24-59mo	<140	140-150		>150
60-143mo	<120	120-130		>130
>144mo	<110	110-120		>120
Respiratory rate (breaths/minute)				
0-1w	<64	≥64		
1w-1mo	<63	≥63		
1-3mo	<63	≥63		
4-11mo	<55	≥55		
12-23mo	<45	≥45		
24-59mo	<35	≥35		
60-143mo	<27	≥27		
>144mo	<25	≥25		
Disability*	No	Yes		
Poor skin perfusion or petechiae**	No			Yes

w: week, mo: month(s).

* Defined as neurological dysfunction, neurological impairment, alteration in the Glasgow or APVU scales, disorientation.

** Defined as an alteration in the capillary refill, presence of petechiae or ecchymosis, paleness, or acrocyanosis.

Article 2

Objectiu 2 Avaluar l'ús de l'adrenomedulina com a biomarcador en la sèpsia pediàtrica en comparació a la procalcitonina.

Objectiu 2.1 Comparar la utilitat d'ambdós biomarcadors en relació al diagnòstic de sèpsia.

Objectiu 2.2 Comparar la utilitat d'ambdós biomarcadors en relació al pronòstic de sèpsia.

Objectiu 2.3 Comparar el valor pronòstic de l'adrenomedulina amb escores de risc validats.

Article *Diagnostic and prognostic value of procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin in septic paediatric patients.*

Resum El diagnòstic precoç de la sèpsia i l'estratificació de la seva gravetat a l'ingrés és fonamental per millorar els resultats dels pacients i garantir l'ús òptim dels recursos sanitaris. Per avaluar el potencial diagnòstic de la porció mitja de la proadrenomedulina (MRproADM) en pacients pediàtrics sèptics en comparació amb la procalcitonina (PCT), i per avaluar la utilitat d'una única determinació de MR-proADM com a eina de predicció de gravetat i d'estratificació, es va realitzar un estudi observacional prospectiu. Es van incloure setanta-tres pacients pediàtrics amb sospita de sèpsia. Es va realitzar una única anàlisi de sang al moment inicial per analitzar biomarcadors d'infecció. Els valors de PCT van ser significativament més elevats en pacients sèptics en comparació amb pacients no sèptics ($p = 0,03$) amb un AUC de 0,748 ($p = 0,003$). Els nivells de MR-proADM van augmentar significativament en pacients amb sèpsia severa ($p = 0,048$), amb un AUC de 0,729 ($p = 0,013$). La MR-proADM va mostrar una correlació positiva amb els escores de gravetat pSOFA, PRISMIII i PELOD-2. Els nivells de MR-proADM van ser significativament més

alts en pacients que necessitaven fàrmacs vasoactius ($p = 0,02$) o que van presentar una disfunció renal ($p = 0,004$). Conclusió: la PCT sembla ser superior a la MR-proADM en el diagnòstic de sèpsia. La determinació dels nivells plasmàtics de MR-proADM a la fase inicial de la sèpsia podria ser una eina útil per a l'estratificació de la sèpsia i la predicció de la morbiditat abans que es produeixi una insuficiència orgànica. Els resultats actuals s'han de confirmar amb estudis de major mida mostral.



Diagnostic and prognostic value of procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin in septic paediatric patients

Anna Solé-Ribalta^{1,2} · Sara Bobillo-Pérez^{1,2} · Anna Valls³ · Monica Girona-Alarcón^{1,2,4} · Cristian Launes^{5,6} · Francisco José Cambra^{1,2} · Iolanda Jordan^{1,2,5} · Elisabeth Esteban^{1,2,4}

Received: 3 June 2019 / Revised: 16 January 2020 / Accepted: 17 January 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Abstract

Early diagnosis of sepsis and its severity stratification at admission is critical to improve patient outcomes and to ensure the optimal use of health care resources. In order to assess the diagnostic potential of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) in septic paediatric patients in comparison with procalcitonin (PCT), and to evaluate the usefulness of a single early determination of MR-proADM as a stratification and severity prediction tool, a prospective observational study was conducted. Seventy-three paediatric patients with a suspicion of sepsis were included. A single blood test was carried out at initial time to analyse infection biomarkers. PCT values were significantly higher in septic patients in comparison with non-septic patients ($p = 0.03$) with an AUC of 0.748 ($p = 0.003$). Levels of MR-proADM significantly increased in patients with severe sepsis ($p = 0.048$), with an AUC of 0.729 ($p = 0.013$). MR-proADM showed a positive correlation with pSOFA, PRISM III, and PELOD-2 severity scores. Levels of MR-proADM were significantly higher in patients who required vasoactive drugs ($p = 0.02$) or presented renal dysfunction ($p = 0.004$).

Conclusion: PCT appeared to be superior to MR-proADM in diagnosing sepsis. Determining MR-proADM plasma levels at the initial phase of sepsis could be a useful tool for sepsis stratification and morbidity prediction before organ failure occurs. The present results need to be assessed with larger sample size studies.

Communicated by Nicole Ritz

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00431-020-03587-7>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Iolanda Jordan
ijordan@sjdhospitalbarcelona.org

Anna Solé-Ribalta
asole@sjdhospitalbarcelona.org

Sara Bobillo-Pérez
sbobillo@fsjd.org

Anna Valls
Avalls@sjdhospitalbarcelona.org

Monica Girona-Alarcón
claunes@sjdhospitalbarcelona.org

Cristian Launes
claunes@sjdhospitalbarcelona.org

Francisco José Cambra
Fjcambra@sjdhospitalbarcelona.org

Elisabeth Esteban
eesteban@sjdhospitalbarcelona.org

¹ Paediatric Intensive Care Unit Service, Hospital Sant Joan de Déu, University of Barcelona, Passeig de Sant Joan de Déu number 2, 08950 Barcelona, Esplugues de Llobregat, Spain

² Immunological and Respiratory Disorders in the Paediatric Critical Patient Research Group, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

³ Biochemistry Laboratory at the Hospital Sant Joan de Déu, University of Barcelona, Barcelona, Spain

⁴ Paediatric Emergency Transport Team, Hospital de Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

⁵ Paediatric Infectious Diseases Research Group, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Hospital Sant Joan de Déu, CIBERESP, Barcelona, Spain

⁶ Department of Paediatrics, Hospital Sant Joan de Déu, University of Barcelona, Barcelona, Spain

What is Known:

- CRP and PCT are already included in clinical practice to assess sepsis and estimate disease severity, although their sensitivity and specificity are lower than desired.
- ADM is a protein that has immune and vascular modulation actions, and its blood levels are increased in adult and paediatric sepsis.
- ADM is a promising tool for early diagnosis and prognostic assessment in adult sepsis.

What is New:

- PCT appeared to be superior to MR-proADM in diagnosing paediatric sepsis.
- MR-proADM plasma levels could be a useful tool for paediatric sepsis stratification and morbidity prediction.

Keywords Sepsis · Adrenomedullin · Procalcitonin · Paediatric · Diagnosis · Stratification

Abbreviations

ACCM	American College of Critical Care Medicine
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II
AUC	Area under the curve
CRP	C-reactive protein.
GNB	Gram-negative bacilli
GNC	Gram-negative cocci
GNCB	Gram-negative cocci-bacilli
GPC	Gram-positive cocci
ICU	Intensive care unit
IQR	Interquartile ranges
L	Litre
LH+	Likelihood ratio
LOS	Length of hospitalization
ml	Millilitre
MR-proADM	Mid-regional pro-adrenomedullin
MV	Mechanical ventilation
ng	Nanogram
nmol	Nanomol
NPV	Negative predictive value
PCT	Procalcitonin
PELOD-2	Paediatric Logistic Organ Dysfunction Score-2
PICU	Paediatric Intensive Care Unit
PPV	Positive predictive value
PRISM III	Paediatric Risk of Mortality Score III
pSOFA	paediatric Sequential Organ Failure Assessment
ROC	Receiver operating characteristic
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score
Se	Sensitivity
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SP	Specificity
TRACE	Time-Resolved Amplified Cryptate Emission

Introduction

Sepsis is still a frequent and life-threatening condition in children worldwide [1, 2], and a leading cause of mortality in hospitalized patients. Early diagnosis of sepsis and its severity stratification at admission is critical to improve patient outcomes and to ensure the optimal use of health care resources.

A novel approach to assess infection, diagnose sepsis, and estimate disease severity entails the use of biomarkers. C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) levels are already included in the usual clinical practice. Although PCT seems to be superior to CRP in detecting acute bacterial infection, its sensitivity and specificity is lower than desired. New hopes are focused on other biological markers, such as adrenomedullin.

Adrenomedullin (ADM) is a protein that has immune, metabolic, and vascular modulation actions. Blood levels of this molecule are increased in adult and paediatric sepsis [3, 4] and it plays a role in inducing hyperdynamic circulation during the early stages of sepsis [5–7]. In 2004, Struck et al. [8] discovered a more stable mid-region portion of 52 amino acids, mid-region pro-adrenomedullin (MR-proADM), that directly reflects the levels of degradation of active ADM and is easier to analyse.

Studies on the usefulness of MR-proADM in paediatric infection are few and controversial. In 2013, Benito et al. found that MR-proADM levels had poor usefulness in predicting invasive bacterial infection [9]. On the other hand, Oncel suggests MR-proADM, in combination with other acute phase reactants, as a novel approach in diagnosing neonatal sepsis [10]. Studies on adults regarding sepsis diagnostics are also few in number, but it seems that MR-proADM could play a role; its measurement, combined with that of PCT, could increase post-test diagnostic probabilities [11, 12].

The prognostic value of MR-proADM has been widely studied in adults. In 2006, Christ-Crain et al. concluded, after assessing 53 patients admitted to an ICU for sepsis, that levels of MR-proADM upon ICU admission could predict the patient's condition with a precision similar to APACHE II and SAPS II [4]. Suberviola et al. claimed that MR-proADM was a better tool for predicting in-hospital death than CRP or PCT in patients admitted to the ICU [12].

The Paediatric Risk of Mortality Score III (PRISM III), Paediatric Logistic Organ Dysfunction Score-2 (PELOD-2), and possibly the recent adaptation of the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) in paediatric patients (pSOFA) [13] are currently the gold standard for risk assessment in critically ill children. However, risk scores are probably better at predicting the evolution of groups of patients than individual risk [14]. Biomarkers are a promising tool that could assess individual mortality risk among septic children, before organ failure is patent. The results of the study carried out at our Paediatric Intensive Care Unit (PICU) suggested that MR-proADM is a good predictor of severity and mortality in children with sepsis [15]. Moreover, a positive correlation with risk score levels has been suggested [16].

Taking the aforementioned data into account, the objectives of this study were to assess the diagnostic role of MR-proADM, comparing it with PCT, in septic paediatric patients and to evaluate a single early determination of MR-proADM as a stratification and severity prediction tool. The present study is interesting and important as it addresses the diagnostic and prognostic role of PCT and MR-proADM in paediatric sepsis.

Patients and methods

A prospective observational study was conducted at a tertiary hospital, from December 2016 to February 2018.

Our centre has developed a Sepsis Code, intended for general health care workers, that gives guidelines for the initial management of a suspected sepsis case, as the new guidelines of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) recommend [17]. This document follows the code format approved by the Catalan Department of Health (October 2015) (Paediatric Sepsis Code). Patients in whom the code is activated are admitted to the PICU.

Inclusion criteria: patients younger than 16 years of age from the emergency room, general hospitalization ward, or already admitted in PICU, in whom the Sepsis Code was activated. Sepsis Code was activated when a patient had a core temperature greater than 38.5 °C or less than 35.5 °C and a suspicion of infection, plus one or more of the following criteria:

- Tachypnea or respiratory distress
- Tachycardia or mottled, cold, or pale skin
- Irritability, food rejection, altered mental status, fainting, or meningeal signs
- Petechiae or ecchymosis

Patients whose legal guardians did not accept participation were excluded.

Epidemiological, clinical, analytical, and microbiological data were collected from each patient.

A single blood sample was collected at the time the Sepsis Code was activated, to determine PCT and MR-proADM. Serum levels of PCT were determined by immunofluorescence, using Time-Resolved Amplified Cryptate Emission (TRACE) and a KRYPTOR analyser (Brahms). PCT's limit of detection was 0.06 ng/mL and a value of < 0.5 ng/mL was considered normal. Measuring MR-ProADM was carried out using the KRYPTOR platform (ThermoFisher) automated immunofluorescence measurement procedure at the laboratory of our centre. The samples were collected in a tube with K3-EDTA and centrifuged after being split into two 250- μ L aliquots; these were then identified with an alphanumeric code and were stored frozen at – 80 °C until processed. The detection limit for MR-ProADM was 0.23 nmol/L, and a value of < 0.55 nmol/L was considered normal.

The study was approved by the hospital ethics committee and it was executed in accordance with the Declaration of Helsinki. Oral and written information was offered to all participants that met the inclusion criteria. Parents or legal guardians were required to sign the informed consent document before their children were included.

Statistical analysis

For the statistical analysis, patients were divided into different groups:

- No infection: final diagnosis other than infection
- Localized infection: proven infection caused by any pathogen (positive culture, tissue stain, or polymerase chain reaction test) that does not meet sepsis criteria.
- Sepsis: as defined by Goldstein 2005 [18]

Septic patients were further divided into sepsis, severe sepsis, and septic shock groups, also according to Goldstein 2005 definitions [18].

Firstly, an analysis and comparison of biomarkers between septic and non-septic patients was carried out in order to determine their potential in sepsis diagnosis. Then their role in sepsis stratification (sepsis, severe sepsis, and septic shock) was evaluated, including correlations with severity scores (pSOFA, PELOD-2, and PRISM III). Finally, prediction of morbidity was evaluated. Morbidity variables were as follows: need for mechanical ventilation (MV) and vasopressor drugs, presence of organ dysfunction (according to Goldstein criteria), days of PICU stay, and total length of hospitalization stay (LOS).

The results are expressed as counts and percentages for categorical variables, means and standard deviations for normal continuous variables, and medians and interquartile ranges (IQR 25–75) for non-normally distributed continuous variables. A comparison of biomarker levels between groups was performed using Student's *t* test or the

Table 1 Epidemiological, microbiological and clinical characteristics of the sample and divided by groups (no infection, localized infection and sepsis). Results are expressed as counts and percentage (in parenthesis) for categorical variables and median and interquartile range (25–75) for non-normally distributed continuous variables. A Mann-Whitney *U* test or Fisher's exact test, depending on the variable, was performed to compare between groups (^asepsis and no sepsis (no

infection + localized infection), ^bno infection and localized infection, ^clocalized infection and sepsis, ^dno infection and sepsis). *GPC*: gram-positive cocci; *GNB*: gram-negative bacilli; *GNCB*: gram-negative cocci-bacilli; *GNC*: gram-negative cocci. *pSOFA*: paediatric Sequential Organ Failure Assessment; *PELOD-2*: Paediatric Logistic Organ Dysfunction Score-2; *PRISM III*: Paediatric Risk of Mortality Score III

	All patients	No sepsis		Sepsis	<i>p</i> value ^a	<i>p</i> value ^b	<i>p</i> value ^c	<i>p</i> value ^d
		No infection	Localized infection					
Number of patients	73 (100)	7 (9.6)	18 (24.7)	48(100)				
Median age (in months)	32.4 (6.2–100.2)	0.9 (0.6–1.87)	35.32 (5.98–73.08)	50.7(19.11–132.71)	<i>< 0.001</i>	<i>0.002</i>	0.335	0.092
Sex (male)	46 (63)	2 (28.6)	14 (77.8)	30 (62.5)	0.570	0.058	0.380	0.092
Underlying disease (yes)	38 (52.1)	0	12 (66.7)	26 (54.2)	<i>0.574</i>	<i>0.005</i>	0.413	<i>0.008</i>
Immunocompromised (yes)	14 (19.1)	0	1 (5.6)	13(27.1)	<i>0.014</i>	1.000	<i>0.013</i>	0.114
Focus								
Respiratory	26 (35.6)		11 (61.1)	15 (31.3)				
Abdominal	9 (12.3)		0	9 (18.8)				
Bacteraemia	8 (11)		2 (11.1)	6 (12.5)				
Meningitis	6 (8.2)		1 (5.6)	5 (10.4)				
Soft tissues	8 (11)		0	8 (16.7)				
Urinary tract	1 (1.4)		0	1 (2.1)				
Unknown	8 (11)		4 (22.2)	4 (8.3)				
Microorganism								
Negative cultures	19 (26)		5 (27.8)	14(29.2)				
GPC	22 (30.1)		2(11.1)	20(41.7)				
GNB	15 (20.5)		5(27.8)	10(20.8)				
GNCB	4 (5.5)		3(16.7)	1(2.1)				
CGN	1 (1.4)		0	1(2.1)				
Virus	5 (6.8)		3(16.7)	2(4.2)				
Scores								
pSOFA (points)		3 (1–11)	3 (1–4)	4 (2–7)	<i>0.025</i>	0.603	<i>0.016</i>	0.525
PELOD II (points)		2 (2–5)	3 (1.75–5)	4 (2–7)	<i>0.048</i>	0.712	0.097	0.169
PRISM III (points)		0 (0–11.25)	7 (0.5–11)	5 (2.25–9.75)	0.637	0.186	0.767	0.120
Organ failure (number)				2 (1–3.5)				

Significant *p*-values are emphasized using italics

Mann-Whitney *U* test. Spearman correlations were performed between biomarkers, severity scores, and continuous morbidity variables. Receiver operating characteristic (ROC) curves were constructed and the area under the curve (AUC) was assessed to compare the diagnostic and prognostic accuracy of biomarkers and risk scores. Optimal cut-off points that maximized the weighted combination of sensitivity (Se) and specificity (Sp) (that maximized the Youden index) were calculated. Based on the threshold values, the main diagnostic validity parameters were estimated: sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and likelihood ratio (LH+). The AUC was estimated by regression models for different combinations of severity scores and biomarkers.

Probability values less than 0.05 were considered significant. The statistical analysis was performed using the SPSS statistical software package 22.0 (SPSS, INC., Chicago, III).

Results

Study population

Seventy-three cases were recruited. The characteristics of these patients are summarized in Tables 1 and 2. The median age of the sample was 32.4 months (IQR 6.2–100.2), 63% were male, 38 (52.1%) had some underlying disease, and 14 patients (19.1%) were immunocompromised.

Table 2 Epidemiological, microbiological, and clinical characteristics of all septic patients and divided by groups (sepsis, severe sepsis, and septic shock). Results are expressed as counts and percentage (in parenthesis) for categorical variables and median and interquartile range (25–75) for non-normally distributed continuous variables. A Mann-Whitney *U* test or Fisher's exact test, depending on the variable, was

performed to compare between groups (^asepsis and severe sepsis, ^bsevere sepsis and septic shock, ^csepsis and septic shock). *GPC*: gram positive cocci; *GNB*: gram-negative bacilli; *GNCB*: gram-negative cocci-bacilli; *GNC*: gram-negative cocci. *pSOFA*: paediatric Sequential Organ Failure Assessment; *PELOD-2*: Paediatric Logistic Organ Dysfunction Score-2; *PRISM III*: Paediatric Risk of Mortality Score III

	All sepsis	Sepsis	Severe sepsis	Septic shock	<i>p</i> value ^a	<i>p</i> value ^b	<i>p</i> value ^c
Number of patients	48(100)	14 (29.2)	6 (12.5)	28 (58.3)			
Median age (in months)	50.7(19.1–132.7)	30.38 (19.90–59.51)	40.43 (9.82–93.78)	60.68 (19.38–171.17)	0.934	0.391	0.115
Sex (male)	30 (62.5)	10 (71.4)	4 (66.7)	16 (57.1)	0.613	0.518	0.290
Underlying disease (yes)	26 (54.2)	7(50)	3 (50)	16 (57.1)	0.686	0.548	0.455
Immunocompromised (yes)	13(27.1)	3 (21.4)	1(16.7)	9(32.1)	0.627	0.416	0.419
Focus							
Respiratory	15 (31.3)	3 (21.4)	3(50)	9(32.1)			
Abdominal	9 (18.8)	2(14.3)	1(16.7)	6(21.4)			
Bacteraemia	6 (12.5)	2(14.3)	0	4(14.3)			
Meningitis	5 (10.4)	1(7.1)	1(16.7)	3(10.7)			
Soft tissues	8 (16.7)	3(21.4)	1(16.7)	4(14.3)			
Urinary tract	1 (2.1)	1(7.1)	0	0			
Unknown	4 (8.3)	2(14.3)	0	2(7.1)			
Microorganism							
Negative cultures	14(29.2)	4(28.6)	1(16.7)	9(32.1)			
GPC	20(41.7)	4(28.6)	4(66.7)	12(42.9)			
GNB	10(20.8)	6(42.8)	0	4(14.3)			
GNCB	1(2.1)	0	0	1(3.6)			
CGN	1(2.1)	0	0	1(3.6)			
Virus	2(4.2)	0	1(16.7)	1(3.6)			
Scores							
pSOFA (points)	4 (2–7)	2 (1–4.5)	4 (2.75–6)	6 (3–7)	0.091	0.210	<i>0.002</i>
PELOD II (points)	4 (2–7)	2 (1.5–3)	5 (4–7.25)	6 (3–7)	<i>0.007</i>	0.964	<i>0.001</i>
PRISM III (points)	5 (2.25–9.75)	3 (0–6.25)	3 (0–5.75)	7.5 (5–15.25)	0.864	<i>0.016</i>	<i>0.001</i>
Organ failure (number)	2 (1–3.5)	0.5 (0–1)	2 (1–3)	3 (2–4)	<i>0.006</i>	0.136	<i>0.000</i>

Significant *p*-values are emphasized using italics

Seven of the patients (9.6%) in whom the code was activated had no infection, 18 (24.7%) had a localized infection, and 48 (65.8%) had sepsis. Non-infected patients were either suffering from dehydration or a cardiopathy. Among those with sepsis, 6 (12.5%) had severe sepsis and 28 (58.3%) patients were in septic shock.

There were differences between septic and non-septic groups regarding age and immunological situation.

Diagnostic accuracy

The PCT values were significantly higher in the septic patients' group when compared to the non-septic group (which included both the infection and non-infection groups) ($p = 0.03$). Average values of MR-proADM showed a rising trend in transition between non-infected patients, patients with localized infection and septic patients, but the difference between non-septic and septic groups was not significant (Fig. 1a, b).

PCT AUC for sepsis diagnosis was 0.748 ($p = 0.003$) (Fig. 2a), with a cut-off value of 4.650 ng/mL. The ROC generated by the combination of PCT and MR-proADM (AUC 0.733) did not provide a superior AUC than that of PCT alone (supplementary data).

Prognostic value of biomarkers in mortality

Unlike in procalcitonin, levels of MR-proADM gradually increased from sepsis to septic shock, with significant differences between sepsis and severe sepsis ($p = 0.048$) and between sepsis and septic shock ($p = 0.004$). (Fig. 1c, d).

The AUC of MR-proADM for severe sepsis was 0.729 ($p = 0.013$) (Fig. 2b) with a cut-off value of 1.37 nmol/L. MR-proADM showed a positive correlation with pSOFA, PRISM III, and PELOD-2 severity scores ($r = 0.465$, $p = 0.001$; $r = 0.348$, $p = 0.015$; and $r = 0.527$, $p < 0.001$,

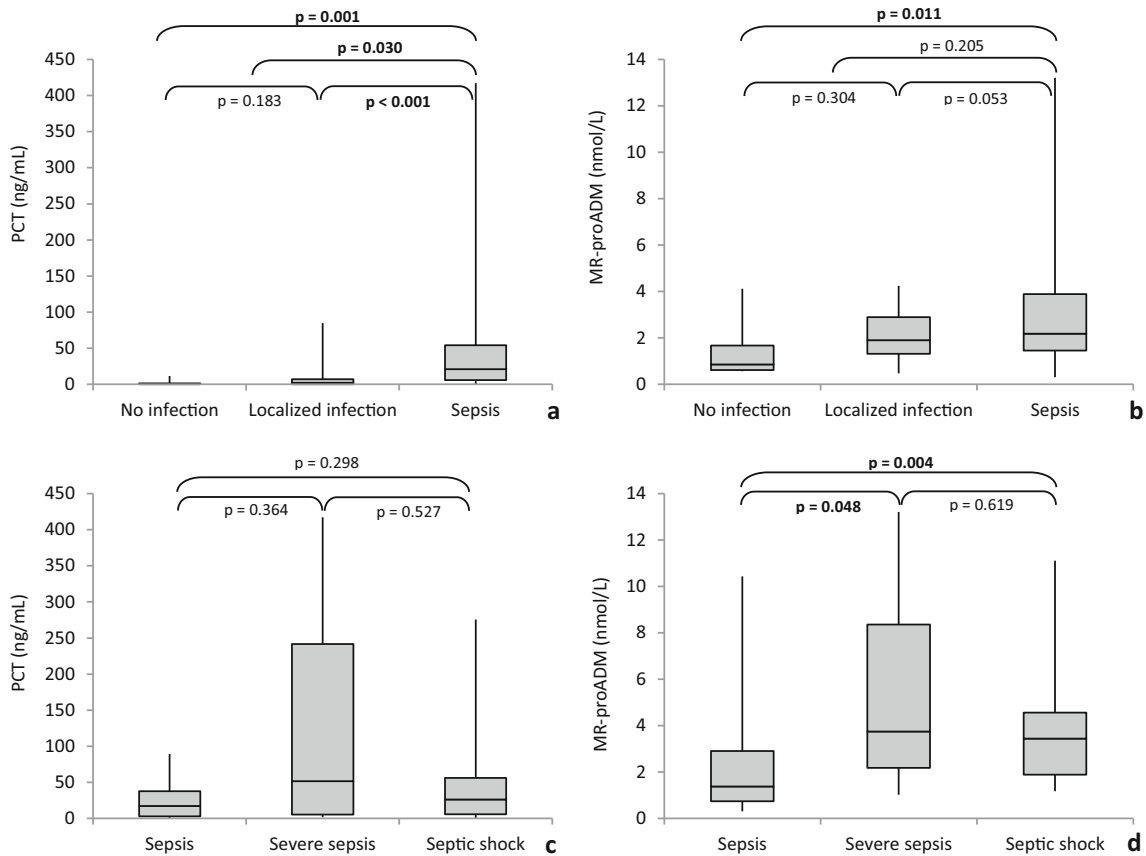


Fig. 1 Box plots comparing biomarkers levels in patients with no infection, localized infection and sepsis (**a, b**) and in patients with sepsis, severe sepsis and septic shock (**c, d**). Mann-Whitney *U* test was performed and p values between groups are shown [no infection and

localized infection, localized infection and sepsis, no infection and sepsis and no sepsis (no infection + localized infection) and sepsis (**a, b**); sepsis and severe sepsis, severe sepsis and septic shock, and sepsis and septic shock (**c, d**)

respectively). Nevertheless, risk scores obtained a better AUC in predicting severe sepsis ([supplementary data](#)).

Different combinations of severity scores and biomarkers were analysed to predict severe sepsis. When PCT, MR-

proADM, or both were added to each score, the increase in the AUC was minimal over the score alone in predicting severe sepsis. The best AUC was given by combining PELOD-2 and MR-proADM (AUC 0.838).

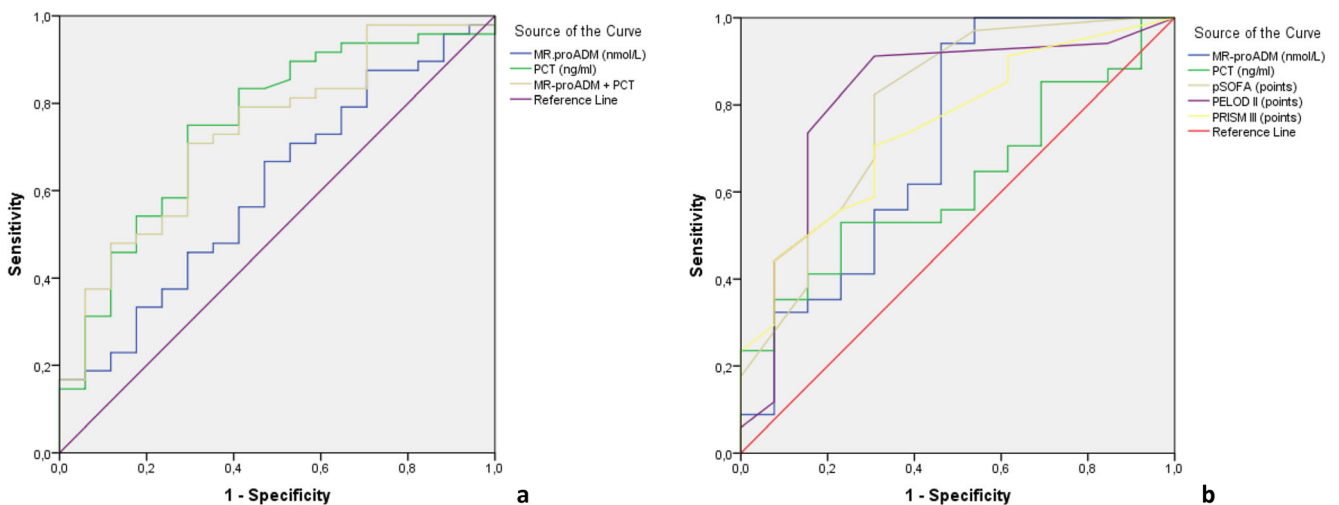


Fig. 2 **a** ROC curves of biomarkers for sepsis diagnosis. **b** ROC curves of biomarkers and severity scores for severe sepsis prediction

Prognostic value of biomarkers in morbidity

Out of all septic patients, 25 (53.2%) had pulmonary failure, 30 (62.5%) needed vasoactive drugs, 12 (27.3%) had neurological impairments, 19 (40.4%) haematologic dysfunction, 9 (19.1%) renal dysfunction, and 10 (21.3%) hepatic dysfunction. The median number of organs that failed was 2 (IQR 1–3.5) in the overall population with sepsis. Three patients (6.4%) died while admitted, one of them as a result of sepsis. The median stay in the PICU was 5 days (IQR 3–12) and the median for the total length of hospitalization was 14.5 days (IQR 9.7–37.7).

Levels of MR-proADM were significantly higher in patients who required vasoactive drugs: 2.7 (IQR 1.4–4.4) vs. 1.5 (IQR 0.9–2.4) $p = 0.02$, AUC: 0.684 $p = 0.03$ (cut-off point 1.97 nmol/Se: 65% Sp: 59% PPV: 53% NPV: 59% LH+: 1.58); and in those who presented renal dysfunction: 4.9 (IQR 3–10.7) vs. 1.8 (IQR 1–2.8) $p = 0.004$, AUC 0.810 $p = 0.004$ (cut-off point 2.89 nmol/Se: 77.8% Sp: 73.7% PPV: 53.2% NPV: 93% LH+: 2.96). No significant differences were observed in patients who required MV compared to those who did not. PCT values did not show significant differences in any of the previous variables. Plasma levels of MR-proADM correlated with the length of PICU stay ($r = 0.408$, $p = 0.005$) and total hospitalization time ($r = 0.39$, $p = 0.001$); PCT showed no correlation.

Discussion

Endeavouring to seek methods to make an early diagnosis of sepsis is extremely important. Moreover, initial stratification of sepsis and the prediction of multiorgan failure could lead to appropriate treatments and distribution of resources. So far, the clinical history, individual risk factors, and physical examination remain the most important aspects for sepsis diagnosis. Regarding blood biomarkers, C-reactive protein, procalcitonin, and lactate have been included in clinical practice, but their sensitivity and specificity are lower than desired. New hopes are focused on new biomarkers to help us in sepsis diagnosis and stratification. Sepsis is a complex affliction, so it is reasonable to think that there is no perfect biomarker and that the ideal strategy would be to use some combination of them.

Based on our preliminary data, PCT appeared to be superior to MR-proADM for the diagnosis of sepsis. Average values of PCT showed a rising trend in the transition between non-infected patients, localized infections, and sepsis, while no significant difference with the increase of sepsis severity was observed, as in Angeletti et al. [19] The simultaneous use of both biomarkers did not increase the probability of diagnosing sepsis, in sharp contrast to data from Angeletti et al. [11] that suggested that the simultaneous use of PCT and ADM could substantially improve the early diagnosis of sepsis in adults.

The prognostic value of MR-proADM has been studied extensively in adults [4, 12]. In this study, checking plasma levels of MR-proADM in the initial phase of sepsis seems to be useful to evaluate the severity and prognosis of these patients and its value seems to be higher than that of PCT. Levels of MR-proADM significantly increased with the severity of the sepsis according to Goldstein definitions. MR-proADM obtained a good AUC in predicting severe sepsis. MR-proADM and severity scores showed positive correlation, and risk scores obtained a better AUC predicting severe sepsis. Despite this, significant biomarker levels at the time of the suspicion of sepsis could predict the evolution of an individual patient before organ failure happens, and therefore prediction could be done earlier than with risk scores alone. In their article, Jordan et al. propose the use in tandem of MR-proADM and risk scores [15]. In the present study, the addition of biomarkers to severity scores minimally improved the prognostic accuracy. Suberviola et al. found similar results in adult populations: MR-proADM was better than PCT at predicting in-hospital mortality, but it was worse than severity scores [12]. In their study, the addition of the biomarkers to the severity score only improved the prognostic accuracy slightly.

MR-proADM levels also increased with morbidity variables and significant differences were found with haemodynamic and renal dysfunction, days of stay in PICU, and total length of stay. Due to low mortality, we could not use death as a primary outcome, so instead, we used organ failures. It is worth highlighting that the low mortality rate suggests a good sensitivity of the intrahospital Paediatric Sepsis Code. Future research could expand on these positive results using a larger sample.

As a limitation, we did not have a healthy control group available. Mortality due to sepsis in the sample was 1.4% and so we used mortality risk scores and organ failure as proxies. The sample is relatively small and heterogenous, with immunosuppressed patients, patients with nosocomial sepsis, and fragile patients already admitted in PICU for other reasons, so results should be cautiously interpreted.

Conclusion

Based on our preliminary data, both biomarkers, MR-proADM and PCT, were useful in sepsis, but PCT appeared to be superior to MR-proADM for diagnosing sepsis. The simultaneous use of both did not increase the probability of a diagnosis. Determining MR-proADM plasma levels in the initial phase of sepsis seems to be useful to evaluate the severity and prognosis of these patients, and its value appears to be higher than PCT for this. MR-proADM levels show a significant positive correlation with severity scores, but its addition improved prognostic accuracy only slightly. Although the AUC for MR-proADM was lower than severity scores for severe sepsis prediction, the findings of the present study are of great interest since, with this biomarker, stratification could be done before organ failure occurs. The

present findings should be interpreted cautiously and need to be confirmed with a larger size sample. Further research should be focused on validating and incorporating biomarkers into the current toolset for the diagnosis and stratification of sepsis.

Authors' contributions All authors made substantial contributions to the study: Anna Solé-Ribalta contributed on conceptualization and design, methodology, investigation, data curation and formal analysis; Sara Bobillo-Pérez contributed on investigation, data curation and formal analysis; Anna Valls contributed on methodology; Monica Girona-Alarcón contributed on conceptualization and design and investigation; Cristian Launes contributed on methodology and supervision; Francisco José Cambra contributed on investigation and supervision; Iolanda Jordán contributed on conceptualization and design, methodology, formal analysis and supervision; Elisabeth Esteban contributed on investigation formal analysis and supervision.

All authors also participated in the writing and/or revision of the manuscript: Anna Solé-Ribalta, Sara Bobillo-Pérez, Anna Valls, Monica Girona-Alarcón participated in drafting the initial manuscript; Anna Solé-Ribalta, Cristian Launes, Francisco José Cambra, Iolanda Jordán and Elisabeth Esteban participated in review and editing the manuscript.

All authors gave the final approval of the version to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, Singhi SC, Erickson S, Roy JA, Bush JL, Nadkarni VM, Thomas NJ, Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies (SPROUT) Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network (2015) Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med* 191(10):1147–1157
- Boeddha NP, Schlapbach LJ, Driessen GJ, Herberg JA, Rivero-Calle I, Cebe-López M, Klobassa DS, Philipsen R, de Groot R, Inwald DP, Nadel S, Paulus S, Pinnock E, Secka F, Anderson ST, Agbeko RS, Berger C, Fink CG, Carrol ED, Zenz W, Levin M, van der Flier M, Martínón-Torres F, Hazelzet JA, Emonts M, EUCLIDS consortium (2018) Mortality and morbidity in community-acquired sepsis in European pediatric intensive care units: a prospective cohort study from the European Childhood Life-threatening Infectious Disease Study (EUCLIDS). *Crit Care* 22(1):143
- Sargentini V, Collepardo D, D Alessandro M, Petralito G, Ceccarelli G, Alessandri F et al (2017) Piciocchi A5, Angeloni A6, Venditti M3 BA. Role of biomarkers in adult sepsis and their application for a good laboratory practice: a pilot study. *J Biol Regul Homeost Agents* 31(4):1147–1154
- Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Müller B (2005) Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care* 9(6):R816–R824
- Hirata Y, Mitaka C, Sato K, Nagura T, Tsunoda Y, Amaha K, Marumo F (1996) Increased circulating adrenomedullin, a novel vasodilatory peptide, in sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 81(4):1449–1453
- Zudaire E, Portal-Núñez S, Cuttitta F (2006) The central role of adrenomedullin in host defense. *J Leukoc Biol* 80:237–244
- Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, Eto T (1993) Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 192(2):553–560
- Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A (2004) Identification of an adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides* 25(8):1369–1372
- Benito J, Luaces-Cubells C, Mintegi S, Astobiza E, Martínez-Indart L, Valls-Lafont A, García-García JJ (2013) Lack of value of midregional pro-adrenomedullin and C-terminal pro-endothelin-1 for prediction of severe bacterial infections in infants with fever without a source. *Eur J Pediatr* 172(11):1441–1449
- Oncel MY, Dilmen U, Erdevi O, Ozdemir R, Calisici E, Yurttutan S, Canpolat FE, Oguz SS, Uras N (2012) Proadrenomedullin as a prognostic marker in neonatal sepsis. *Pediatr Res* 72(5):507–512
- Angeletti S, Battistoni F, Fioravanti M, Bernardini S, Dicuozzo G (2013) Procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin test combination in sepsis diagnosis. *Clin Chem Lab Med* 51(5):1059–1067
- Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, Lopez-Hoyos M, Santibañez M (2013) Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Med* 39(11):1945–1952
- Matics TJ, Sanchez-Pinto LN (2017) Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children. *JAMA Pediatr* 171(10):e172352
- Lacroix J, Cotting J (2005) Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Severity of illness and organ dysfunction scoring in children. *Pediatr Crit Care Med* 6(3):s126–s134
- Jordan I, Corniero P, Balaguer M, Ortiz J, Vila D, Velasco J, Cambra FJ, Esteban E (2014) Adrenomedullin is a useful biomarker for the prognosis of critically ill septic children. *Biomark Med* 8(9):1065–1072
- Rey C, García-Hernández I, Concha A, Martínez-Cambor P, Botrán M, Medina A, Prieto B, López-Herce J (2013) Proadrenomedullin, pro-endothelin-1, procalcitonin, C-reactive protein and mortality risk in critically ill children: a prospective study. *Crit Care* 17(5):R240
- Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, Okhuysen-Cawley RS, Relvas MS, Rozenfeld RA, Skippen PW, Stojadinovic BJ, Williams EA, Yeh TS, Balamuth F, Brierley J, de Caen AR, Cheifetz IM, Choong K, Conway E Jr, Cornell T, Doctor A, Dugas MA, Feldman JD, Fitzgerald JC, Florio HR, Fortenberry JD, Graciano AL, Greenwald BM, Hall MW, Han YY, Hernan LJ, Irazuzta JE, Iselin E, van der Jagt E, Jeffries HE, Kache S, Katyal C, Kissoon N, Kon AA, Kutko MC, MacLaren G, Maul T, Mehta R, Odetola F, Parbuoni K, Paul R, Peters MJ, Ranjit S, Reuter-Rice KE, Schnitzler EJ, Scott HF, Torres A Jr, Weingarten-Arams J, Weiss SL, Zimmerman JJ, Zuckerberg AL (2017) American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med* 45(6):1061–1093
- Goldstein B, Giroir B, Randolph A (2005) International consensus conference on pediatric sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 6(1):2–8
- Angeletti S, Spoto S, Fogolari M, Cortigiani M, Fioravanti M, De Florio L et al (2015) Diagnostic and prognostic role of procalcitonin (PCT) and MR-pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in bacterial infections. *APMIS* 123(9):740–748

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Article 3

Objectiu 3 Desenvolupar un escore pel reconeixement i estratificació de la sèpsia en pediatria amb la combinació de signes clínics, antecedents de risc, constants vitals ajustades per l'edat i biomarcadors en sang.

Objectiu 3.1 Determinar la seva utilitat en el diagnòstic de sèpsia.

Objectiu 3.2 Determinar la seva utilitat en l'estratificació del pacient sèptic.

Article *New multivariable prediction model PEdiatric SEpsis Recognition and Stratification (PESEERS score) shows excellent discriminatory capacity*

Resum Objectiu: desenvolupar un model tipus escala de puntuació predictiva quantitativa per al reconeixement i estratificació precoç de la sèpsia pediàtrica. Mètodes: estudi observacional prospectiu que inclou pacients febrils del departament d'urgències i hospitalitzats menors de 18 anys. El diagnòstic de sèpsia (definicions de Goldstein 2005) va ser el resultat principal. Les variables associades al resultat es van incloure en una anàlisi multivariable. Es van identificar els punts de tall, la relació de probabilitats i els coeficients per a les variables conservades després de l'anàlisi multivariable. L'escala de puntuació es va obtenir a partir dels coeficients, l'AUC es va obtenir a partir de l'anàlisi ROC, i la validació interna es va realitzar mitjançant *K-fold cross validation*. Resultats: L'anàlisi va incloure 210 pacients. Es van avaluar 45 variables i l'anàlisi bivariant va identificar 24 variables associades al resultat. Després de la regressió multivariable, es van mantenir 11 variables i es va obtenir l'escala de puntuació. El model va tenir un AUC excel·lent de 0,886 (IC del 95% 0,845-0,927), $p < 0,001$ per al reconeixement de la sèpsia. Amb un valor de tall de 5 de l'escala de puntuació, es va obtenir una sensibilitat del 98%, una especificitat del 76,7%,

un valor predictiu positiu del 87,9% i un valor predictiu negatiu del 93,3%. Conclusions: El model de puntuació proposat per a la sèpsia pediàtrica va mostrar una capacitat discriminatòria adequada i una precisió suficient, la qual cosa té una gran importància clínica per detectar precoçment la sèpsia i predir-ne la gravetat. No obstant això, és necessària una validació externa abans de l'ús clínic.

New multivariable prediction model PEdiatric SEpsis recognition and stratification (PESERS score) shows excellent discriminatory capacity

Anna Solé-Ribalta^{1,2,3}  | Cristian Launes^{4,5} | Aida Felipe-Villalobos^{1,2} |
 Mònica Balaguer^{1,2}  | Carles Luaces⁶ | Roser Garrido⁶ | Sara Bobillo-Pérez^{1,2}  |
 Mònica Girona-Alarcón^{1,2,3}  | Ana Valls⁷ | Francisco José Cambra^{1,2} |
 Elisabeth Esteban^{1,2,3} | Iolanda Jordan^{1,2,4} 

¹Paediatric Intensive Care Unit Service, Hospital Sant Joan de Déu, University of Barcelona, Barcelona, Spain

²Immunological and Respiratory Disorders in the Paediatric Critical Patient Research Group, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

³Paediatric Emergency Transport Team, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

⁴Paediatric Infectious Diseases Research Group, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Hospital Sant Joan de Déu, CIBERESP, Barcelona, Spain

⁵Department of Paediatrics, Hospital Sant Joan de Déu, University of Barcelona, Barcelona, Spain

⁶Emergency Department, Hospital Sant Joan de Déu, University of Barcelona, Barcelona, Spain

⁷Biochemistry Laboratory at the Hospital Sant Joan de Déu, University of Barcelona, Barcelona, Spain

Correspondence

Iolanda Jordan, Passeig de Sant Joan de Déu, 2, 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spain.
 Email: ijordan@sjdhospitalbarcelona.org

Funding information

No funding was secured for this study

Abstract

Aim: To develop a quantitative predictive scoring model for the early recognition and assessment of paediatric sepsis.

Methods: Prospective observational study including emergency department and in-hospital febrile patients under 18 years. Sepsis diagnose (Goldstein 2005 definitions) was the main outcome. Variables associated with the outcome were included in a multivariable analysis. Cut-off points, odds ratio and coefficients for the variables kept after the multivariable analysis were identified. The score was obtained from the coefficients, The AUC was obtained from ROC-analysis, and internal validation was performed using k-fold cross-validation.

Results: The analysis included 210 patients. 45 variables were evaluated and the bi-variate analysis identified 24 variables associated with the outcome. After the multivariable regression, 11 variables were kept and the score was obtained. The model yielded an excellent AUC of 0.886 (95% CI 0.845–0.927), $p < 0.001$ for sepsis recognition. With a cut-off value of 5 for the score, we obtained a sensitivity of 98%, specificity of 76.7%, positive predictive value of 87.9% and negative predictive value of 93.3%.

Conclusion: The proposed scoring model for paediatric sepsis showed adequate discriminatory capacity and sufficient accuracy, which is of great clinical significance in detecting sepsis early and predicting its severity. Nevertheless external validation is needed before clinical use.

KEYWORDS

biomarkers, infection, paediatric, prediction model, sepsis, stratification

Abbreviations: AUC, area under the curve; CI, confidence interval; CRP, C-reactive protein; ED, emergency department; GNB, gram negative bacilli; GNC, gram negative cocci; GNGB, gram negative cocci-bacilli; GPB, gram positive bacilli; GPC, gram positive cocci; IQR, interquartile range; LOS, length of stay; MR-proADM, mid-regional pro-adrenomedullin; NPV, negative predictive value; PCT, procalcitonin; PELOD-2, Paediatric Logistic Organ Dysfunction Score-2; PESERS, Paediatric Sepsis Recognition and Stratification; PICU, paediatric intensive care unit; PPV, positive predictive value; PRISM III, Paediatric Risk of Mortality Score III; pSOFA, Paediatric Sequential Organ Failure Assessment; Se, sensitivity; SIRS, systemic inflammatory response syndrome; Sp, specificity.

1 | INTRODUCTION

Acute febrile illness is one of the most common reasons for visiting a paediatric emergency department (ED), it accounts for approximately 5%–10% of the total ED visits and is also frequent in hospitalised children.¹ Only a small minority of them will develop sepsis, but any delay in recognising this condition gives rise to worsened outcomes. Severe sepsis and septic shock continue to cause significant morbidity and mortality in children around the world. Overall, there are an estimated 22 cases of sepsis per 100,000 children, a total of 1.2 million cases per year.² Sepsis and its complications, multiple organ dysfunction and septic shock, account for approximately 8% of admissions to Paediatric Intensive Care Units (PICUs).³ In general, there has been a decrease in both hospital and PICU mortality,⁴ thanks to scientific outreach campaigns and clinical practice guidelines that have made it possible to make an earlier diagnosis and prescribe more appropriate treatments. However, sepsis mortality remains at about 20%.⁵ This makes sepsis a major public health problem.

The early diagnosis of sepsis and accurately assessing it at its earliest point of presentation, is critical to improving outcomes, decreasing the mortality rate and ensuring the optimal use of care resources. However, the identification of this life-threatening infection in febrile children remains difficult and sepsis is a syndrome that mimics many other conditions. The American College of Critical Care Medicine guidelines for haemodynamic support for infants and children with septic shock⁶ and the latest guidelines from the Surviving Sepsis Campaign⁵ recommend that each institution have an early recognition tool for sepsis. The diagnosis of sepsis and the evaluation of its severity based only on clinical signs and symptoms is quite difficult. Furthermore, no single biomarker has yet been identified to accurately diagnose sepsis and predict its severity, but a combination of several of them could prove advantageous.⁷ In 2016, our institution implemented a Sepsis Code, which was designed as a government initiative.⁸ It is a manual qualitative tool to increase awareness, promote early detection and facilitate initial care and interhospital coordination to treat septic patients in a homogeneous manner throughout Catalonia. Although its results have been good, we have seen that there's a need to quantify the existing items and include additional items that do not depend on clinician experience to confirm the diagnosis and stratify the severity of sepsis once the patient has screened positive for Sepsis Code.

Regarding risk assessment,⁹ the currently validated risk scores are complex, derived from adult scores, mainly focus on predicting survival or death in general critical disease, and/or are probably better at predicting the evolution of groups of patients rather than individual risk. Some of them are presented next. For mortality prediction the area under curve (AUC) of the Paediatric Risk of Mortality Score III (PRISM III) was 0.944 ± 0.021 ¹⁰; Paediatric Multiple Organ Dysfunction Score (P-MODS) obtained an AUC of 0.78,¹¹ the Sepsis-Related Organ Failure Assessment (SOFA) AUC was 0.829 (95% CI 0.791–0.868)^{12,13} and for Paediatric Logistic Organ Dysfunction

Key Notes

- The identification of life-threatening infections in febrile children remains difficult and no single biomarker has been identified to accurately diagnose and predict sepsis severity.
- This quantitative model has an excellent discriminative power in febrile paediatric patients (AUC 0.886 [95% CI 0.845–0.927], cut-off of 5 [Se 98%, Sp 67.7%, PPV 87.9%, NPV 93.3%]), identifying those children requiring further investigation and urgent treatment.
- Nevertheless external validation is needed before clinical use.

Score-2 (PELOD-2) the AUC was 0.934.¹⁴ The recent adaptation of the SOFA in paediatric patients (pSOFA) has a performance of an AUC 0.94 (95% CI, 0.92–0.95) at discriminating in-hospital mortality and an AUC 0.88 (95% CI, 0.86–0.91) at discriminating in-hospital mortality on the day of admission.¹⁵

Our aim was to develop a quantitative predictive score model, based on age-adjusted vital and clinical signs and blood biomarkers, for early sepsis recognition and stratification, in terms of organ dysfunction and evolution to shock, in emergency department or in-hospital paediatric patients presenting with fever and a suspicion of sepsis, thus improving the management of sepsis in children.

2 | MATERIAL AND METHODS

2.1 | Study population and data collection

We conducted a prospective observational study at a tertiary hospital from 2016 to 2020. Patients younger than 18 years old who consulted at the emergency department or were already admitted to the hospital with fever and clinical suspicion of sepsis were included. Clinical suspicion of sepsis was defined as positive screening in the current Sepsis Code: core temperature greater than 38.5°C and a suspicion of infection, plus one or more of the following criteria:

- Tachypnoea or respiratory distress
- Tachycardia or mottled, cold or pale skin
- Irritability, food rejection, altered mental status, fainting or meningeal signs
- Petechiae or ecchymosis

Patients transferred from other medical centres for whom supportive/antibiotic treatment had already been started, those with missing data, and those who did not agree to participate in the study were excluded.

Sepsis, defined according to that established by the international paediatric sepsis consensus conference (Goldstein 2005),¹⁶ was recorded as the main outcome. Septic patients were further divided into sepsis, severe sepsis and septic shock groups, also according to Goldstein 2005 definition to evaluate the stratification or severity assessment potential. Blood cultures were obtained in all cases, other cultures or samples for real-time PCR analysis were taken depending on the suspected origin of the infection. The other outcomes evaluated were multi-organ failure, presence of shock, origin of infection, in-hospital mortality, length of stay (LOS) and main risk score evaluations PRISM III, pSOFA and PELOD-2.

The variables evaluated to create the PESERS score were extracted from the Catalanian Sepsis Code¹⁷ (heart rate, respiratory rate, mental status and appearance). Other variables added for consideration as predictors included sex and age, other vital signs (temperature, systolic and mean blood pressure, etc.), physical examination signs, analytical infection-related indicators and analytical organ dysfunction-related indicators. The presence of a condition that increases the risk of sepsis (such as the presence of cancer, a personal history of transplantation, immunodeficiency, immunocompromise or asplenia, among others) was also recorded. All variables were evaluated using data collected from electronic medical records at the moment a sepsis was suspected. Patient follow-up continued until they were discharged or died.

2.2 | Ethical statement

The study and its database were approved and declared safe by the Hospital Sant Joan de Déu ethics committee and by the institutional review board. The study followed the principles of the Declaration of Helsinki. Developing the score did not require extra procedures on patients. Parents or legal guardians were required to sign the informed consent document before their children were included.

2.3 | Statistical analysis

The sample size was estimated accepting an alpha risk of 5% and a power greater than 90% in a two-sided contrast using the Ene 2 programme. The calculated sample size also satisfies the basis of some empirical investigations for prediction models, the rule of having at least 10 outcome events per effective variable.

Categorical variables were indicated as frequency (n) and rate (%), whereas continuous variables were summarised as median and interquartile range (IQR) because they were not normally distributed. Age-dependent variables (heart rate, respiratory rate and blood pressure) were analysed as percentiles and 8 age groups were defined for this analysis.^{18,19}

The comparison of categorical variables was performed using the χ^2 test or Fisher's exact test. Continuous variables were compared

with the Mann-Whitney U test. Probability values of <0.05 were considered statistically *significant*.

Variables that were significantly associated with sepsis in the bivariate analysis ($p < 0.1$), had clinical significance, were biologically plausible, and which were accessible in daily clinical practice, were entered into multiple forward stepwise logistic regression models. Significant variables that were thought to covary were grouped, and only 1 variable from each group was chosen for entry into the model. Optimal cut-off points that maximised the weighted combination of sensitivity (Se) and specificity (Sp) (thus maximising the Youden index) were calculated (80%). The coefficients and odds ratio with 95% confidence interval (CI) were obtained. During this process, and according to the significance of the odds ratio, some cut-offs were pooled, and all were rounded to the nearest integer in order to yield a user-friendly score. The Paediatric Sepsis Recognition and Stratification (PESERS) score was obtained from the coefficients of the multivariable logistic regression. The discrimination of the model was measured using the area under the receiver operating characteristic curve. K-fold cross-validation was used for internal validation.²⁰

We compared the performance of PESERS score with 3 other paediatric organ dysfunction scores PRISM III, pSOFA and PELOD-2. Spearman correlations were performed between PESERS score punctuation, the other severity scores and morbidity variables.

3 | RESULTS

Among the 219 patients screened, 9 were excluded due to missing data and 210 patients (95.9%) were included in the final analysis. Twelve patients had no infection, 52 had a localised infection, and 146 had sepsis. The median age of the participants was 42.7 months (IQR 5.7–138.6) and 110 (52.4%) were male. The baseline characteristics and outcomes of the enrolled population are detailed in Table 1. No differences between groups were found as regards baseline characteristics.

A list of 54 variables was evaluated. The bivariate analyses demonstrated 24 variables that were predictive for sepsis (Tables S1 and S2). The multivariable logistic regression was performed with these variables, and as a result, 11 variables showed independent association with sepsis and were the ones kept in the model. These variables and their cut-offs are listed in Tables 2 and 3, and the multivariable logistic regression is shown in Table 4. Respiratory rate, C-reactive protein and immature white blood cells were pooled (Table 5). Mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) cut-off values were rounded to be more user-friendly when needed.

The construction of the PESERS score was done with 11 variables, each variable ranging from 0 to 4, according to the coefficients obtained (Table 6).

The prediction model was well calibrated (Hosmer-Lemeshow $\chi^2 = 6.57$, $p = 0.692$). The area under the curve (AUC) of the

TABLE 1 Study population details and comparison of patients regarding the presence or absence of sepsis

Characteristics and outcomes	n = 210	No sepsis (n = 64)	Sepsis (n = 146)	p-value ^a
Median age (months)	42.7 (5.7–138.6)	37.24 (4.2–136.6)	49.82 (6.2–138.6)	0.629
Age group				
<1 w	1 (0.5)	1 (1.6)	0	0.493
1 w–1 m	14 (6.7)	5 (7.8)	9 (6.2)	
1–3 m	31 (14.8)	9 (14.1)	22 (15.1)	
3–11 m	17 (8.1)	5 (7.8)	12 (8.2)	
12–23 m	22 (10.5)	7 (10.9)	15 (10.3)	
24–59 m	34 (16.2)	12 (18.8)	22 (15.1)	
60–143 m	44 (21.1)	12 (18.8)	32 (21.9)	
>144 m	47 (22.4)	13 (20.3)	34 (23.3)	
Gender (male)	110 (52.4)	32 (50)	78 (53.5)	0.656
Outcomes				
Hospital admission	204 (97.1)	58 (90.6)	146 (100)	0.001
LOS (days)	14 (8–28)	11 (5–18.5)	15 (9–33)	0.002
PICU admission	177 (85.9)	39 (60.9)	138 (94.5)	<0.001
PICU LOS (days)	5 (2–10.5)	3 (1–13)	5 (2–10)	0.706
Death	8 (3.8)	2 (3.1)	6 (3.7)	0.539
Community-acquired infection	146 (69.5)	40 (62.5)	106 (72.6)	0.587
HAI	52 (24.8)	12 (18.8)		
Other origin of fever	12 (5.7)	12 (18.8)	40 (24.4)	
Infection origin				
Respiratory	80 (38.1)	33 (51.6)	47(32.2)	0.002
Abdominal	28 (13.3)	5 (7.8)	23(15.8)	
Urinary	9 (4.3)	1 (1.6)	8(5.5)	
Bacteraemia	35 (16.7)	3(4.7)	32(21.9)	
Meningitis	17 (8.1)	4 (6.3)	13(8.9)	
Soft tissues	7 (3.3)	1 (1.6)	6(4.1)	
Other or unknown	10 (4.7)	5 (7.8)	17(11.6)	
Microbiology ^a				
GPC	51 (24.3)	11 (17.2)	40(27.4)	0.166
S. pyogenes	10(4.8)	1 (1.6)	9(6.2)	
S. pneumoniae	14 (6.7)	4 (6.3)	10(6.8)	
S. aureus	17 (8.1)	6 (9.4)	11(7.5)	
S. epidermidis	2 (1)	0	2(1.4)	
S. agalactiae	5 (2.4)	0	5(3.4)	
Other GPC	3 (1.4)	0	3(2.1)	
GNC	18 (8.6)	0	18(12.3)	
N. meningitidis	18 (8.6)	0	18(12.3)	
GNB	56 (26.7)	14(21.9)	42(28.8)	
P. aeruginosa	12 (5.7)	3(4.7)	9(6.2)	
K. pneumoniae	6 (2.9)	2(3.1)	4(2.7)	
K. oxytoca	2 (1)	1(1.6)	1(0.7)	
E. coli	14 (6.7)	2(3.1)	12(8.2)	
E. cloacae	5 (2.4)	2(3.1)	3(2.1)	
H. influenzae	10 (4.8)	1(1.6)	9(6.2)	

TABLE 1 (Continued)

Characteristics and outcomes	n = 210	No sepsis (n = 64)	Sepsis (n = 146)	p-value ^a
Other GNB	7 (3.3)	3(4.7)	4(2.7)	
GPB	7 (3.3)	2(3.1)	5(3.4)	
E. faecalis	4(1.9)	0	4(2.7)	
Other GPB	3 (1.4)	2(3.1)	1(0.7)	
GNCB	1 (0.5)	0	1(0.7)	
Anaerobic	1 (0.5)	0	1(0.7)	
Fungi	0	0	0	
Negative cultures	76 (36.2)	37(57.8)	39(26.7)	
PRISM III	4 (0–9)	1 (0–4)	6.5 (2.75–10)	<0.001
pSOFA	4 (2–7)	2 (1–4)	5 (2–7)	<0.001
PELOD–2	4 (2–7.25)	2 (0–4.75)	5 (3–8.25)	<0.001

Note: Results are expressed as frequency and rate, for categorical variables and median and interquartile range (25–75) for non-normally distributed continuous variables. The comparison of categorical variables was performed using the χ^2 test or Fisher's exact test. Continuous variables were compared with the Mann-Whitney *U* test. Bold values indicates significant *p* values and values that refer to the total group of microorganisms.

Abbreviations: GNB, gram negative bacilli; GNC, gram negative cocci; GNCB, gram negative cocci-bacilli; GPB, gram positive bacilli; GPC, gram positive cocci; HAI, healthcare associated infections; LOS, length of stay; mo, months; PELOD-2, Paediatric Logistic Organ Dysfunction Score-2; PICU, paediatric intensive care unit; PRISM III, Paediatric Risk of Mortality Score III; pSOFA, Paediatric Sequential Organ Failure Assessment; W, weeks.

^aIt includes results from cultures or PCR of samples obtained from normally sterile sites (blood, cerebrospinal fluid, pleural fluid and other deep cultures when needed), urine obtained via urethral catheterisation, and bronchoalveolar lavage obtained with protected catheter.

TABLE 2 Age-dependent variables and their cut-off

Variable and cut-off	Age							
	<1 w	>1 w-<1 mo	1–3 mo	4–11 mo	12–23 mo	24–59 mo	60–143 mo	>144 mo
Heart rate (beats/min)								
90 th percentile	180	180	175	175	165	140	120	110
95 th percentile	185	185	185	185	175	150	130	120
Respiratory rate (breaths/min)								
75 th percentile	47	46	44	35	30	25	22	19
90 th percentile	54	53	52	43	35	27	25	22
97 th percentile	64	63	63	55	45	35	27	25
Systolic blood pressure (mmHg)								
5 th percentile	60	60	70	70	70+(age yr*2)	70+(age yr*2)	70+(age yr*2)	90

Abbreviations: mo, month; w, week; yr, year.

PESERS score for sepsis prediction was 0.955 (95% CI 0.924–0.987, $p < 0.001$). After correcting for the optimism bias with 10-fold cross-validation, the model yielded an AUC of 0.886 (95% CI 0.845–0.927, $p < 0.001$) (Figure 1).

For sepsis recognition, a cut-off value of 5 for the score yielded a sensitivity (Se) of 98%, specificity (Sp) of 67.7%, positive predictive value (PPV) of 87.9% and negative predictive value (NPV) of 93.3%. The performance of the score at different cut-off levels is available as a Tables S3–S5. The performance of other scores discriminating sepsis was significantly lower than the PESERS score in this sample: pSOFA AUC 0.768 (95% CI 0.702–0.835, $p < 0.001$), PELOD-2 AUC 0.735 (95% CI 0.656–0.813, $p < 0.001$) and PRISM

III AUC 0.730 (95% CI 0.652–0.808, $p < 0.001$), with $p < 0.001$ in all cases.

Due to the low mortality rate (3.8%), we could not use death as an outcome. The PESERS score showed a moderate positive correlation with the pSOFA ($r 0.554$, $p < 0.001$), PRISM III ($r 0.531$, $p < 0.001$) and PELOD-2 ($r 0.570$, $p < 0.001$) severity scores and with organ dysfunction count ($r 0.644$, $p < 0.001$). It demonstrated a low correlation with total LOS in hospital ($r 0.223$, $p = 0.001$), and no correlation was found between the PESERS score and PICU LOS. With a cut-off value of 10 for the score, septic patients with organ dysfunction could be identified (Se 95.5%, Sp 58.5%, PPV 63.2%, NPV 94.5%). The AUC of the PESERS score for sepsis with organ dysfunction diagnosis was

TABLE 3 Candidate variables for the score

Variable	No sepsis (n = 64) (%)	Sepsis (n = 146) (%)	p
Age-dependent variables			
Heart rate (beats/min)			
<Cut-off 1	40 (62.5)	46 (31.5)	<0.001
Cut-off 1-cut-off 2	15 (23.4)	34 (23.3)	
>Cut-off 2	9 (14.1)	66 (45.2)	
Respiratory rate (breaths/min)			
<Cut-off 1	22 (34.4)	36 (24.7)	0.033
Cut-off 1-cut-off 2	21 (32.8)	39 (26.7)	
Cut-off 2-cut-off 3	14 (21.9)	27 (18.5)	
>Cut-off 3	7 (10.9)	44 (30.1)	
Systolic blood pressure (mmHg)			
>Cut-off 1	61 (95.3)	106 (72.6)	<0.001
<Cut-off 1	3 (4.7)	40 (27.4)	
Non-age-dependent variables			
Disability (yes) ^a	27 (42.2)	99 (67.8)	0.002
Poor skin perfusion or petechiae (yes) ^a	25 (39.1)	116 (79.5)	<0.001
C-reactive protein (mg/L)			
<70	47 (73.4)	38 (26)	<0.001
70–85	3 (4.7)	4 (2.7)	
>85	14 (21.9)	104 (71.2)	
Procalcitonin (ng/ml)			
<2.5	58 (90.6)	24 (16.4)	<0.001
>2.5	6 (9.4)	122 (83.6)	
MR-proADM (mmol/L)			
<1	54 (84.4)	24 (16.4)	<0.001
1–2.5	6 (9.4)	62 (42.5)	
>2.5	4 (6.2)	60 (41.1)	
Immature white blood cells (%)			
<5.5	58 (90.6)	44 (30.1)	<0.001
5.5–9.5	3 (4.7)	18 (12.3)	
>9.5	3 (4.7)	84 (57)	
Lactate (mmol/L)			
<2.7	48 (75)	78 (53.4)	0.006
>2.7	16 (25)	68 (46.6)	
Immunocompromised (yes) ^a	6 (9.4)	28 (19.2)	0.015

Note: Results are expressed as frequency and rate. The comparison of categorical variables was performed using the χ^2 test or Fisher's exact test. Bold values indicates statistical reference group.

The cut-offs for age variables are represented in Table 2.

Abbreviation: MR-proADM, mid-regional pro-adrenomedullin.

^aSee Table 6 for definitions.

0.882 (95% CI 0.837–0.926, $p < 0.001$) without significant differences vs. pSOFA, AUC 0.912 (95% CI 0.871–0.952, $p < 0.001$) or PELOD-2, AUC 0.843 (95% CI 0.787–0.899, $p < 0.001$), $p = 0.253$ and $p = 0.315$

TABLE 4 Multivariable logistic regression

Variable and cut-off	Coefficient	Odds ratio (95% CI)	p
Heart rate (beats/min)			
<Cut-off 1		1	
Cut-off 1-cut-off 2	1.013	2.755 (1.238–6.129)	0.013
>Cut-off 2	1.772	5.883 (2.677–12.924)	<0.001
Respiratory rate (breaths/min)			
<Cut-off 1		1	
Cut-off 1-cut-off 2	0.085	1.088 (0.454–2.610)	0.850
Cut-off 2-cut-off 3	0.174	1.190 (0.446–3.172)	0.729
>Cut-off 3	1.241	3.459 (1.132–10.566)	0.029
Systolic blood pressure (mmHg)			
>Cut-off 1		1	
<Cut-off 1	1.907	6.730 (1.989–22.770)	0.002
Disability^a			
No		1	
Yes	1.020	2.772 (1.474–5.213)	0.002
Poor skin perfusion or petechiae^a			
No		1	
Yes	1.797	6.032 (3.171–11.473)	<0.001
C-reactive protein (mg/L)			
<70		1	
70–85	0.457	1.579 (0.332–7.499)	0.566
>85	2.174	8.797 (4.344–17.813)	<0.001
Procalcitonin (ng/ml)			
<2.5		1	
≥ 2.5	3.895	49.39 (19.049–126.760)	<0.001
MR-proADM (mmol/L)			
>1.1		1	
1–2.6	3.237	27.130 (9.628–76.448)	<0.001
>2.6	3.760	32.783 (10.634–101.061)	<0.001
Immature white blood cells (%)			
<5.5		1	
5.5–9.5	0.891	2.438 (0.612–9.707)	0.206
>9.5	2.453	11.625 (3.185–42.424)	<0.001
Lactate (mmol/L)			
<2.7		1	
≥ 2.7	0.931	2.615 (1.316–5.197)	0.006
Immunocompromised^a			
No		1	
Yes	1.761	5.816 (1.294–5.849)	<0.026

Abbreviation: MR-proADM, mid-regional pro-adrenomedullin.

The cut-offs for age variables are represented in Table 2. Bold values indicates significant p values.

^aSee Table 6 for definitions.

TABLE 5 Final logistic regressions

Variable and cut-off	Coefficient	Odds ratio (95% CI)	<i>p</i>	PESERS score points
Heart rate (beats/min)				
<90 th percentile		1		0
90 th –95 th percentile	1.013	2.755 (1.238–6.129)	0.013	1
>95 th percentile	1.772	5.883 (2.677–12.924)	<0.001	2
Respiratory rate (breaths/min)				
<97 th percentile		1		0
≥97 th percentile	1.060	2.886 (1.057–7.880)	0.039	1
Systolic blood pressure (mmHg)				
>5 th percentile		1		0
≤5 th percentile	1.907	6.730 (1.989–22.770)	0.002	2
Disability ^a				
No		1		0
Yes	1.020	2.772 (1.474–5.213)	0.002	1
Poor skin perfusion or petechiae ^a				
No		1		0
Yes	1.797	6.032 (3.171–11.473)	<0.001	2
C-reactive protein (mg/L)				
<85		1		0
≥85	2.139	8.490 (4.238–17.009)	<0.001	2
Procalcitonin (ng/ml)				
<2.5		1		0
≥2.5	3.895	49.39 (19.049–126.760)	<0.001	4
MR-proADM (mmol/L)				
<1		1		0
1–2.5	3.237	27.130 (9.628–76.448)	<0.001	3
>2.5	3.760	32.783 (10.634–101.061)	<0.001	4
Immature white blood cells (%)				
<10		1		0
≥10	2.266	9.644 (2.711–34.313)	<0.001	2
Lactate (mmol/L)				
<2.7		1		0
≥2.7	0.961	2.615 (1.316–5.197)	0.006	1
Immunocompromised ^a				
No		1		0
Yes	1.761	5.816 (1.294–5.849)	<0.026	2

Abbreviation: MR-proADM, mid-regional pro-adrenomedullin.

^aSee Table 6 for definitions.

respectively. But it was significantly higher than PRISM III, AUC 0.791 (95% CI 0.727–0.856, $p < 0.001$) with $p = 0.0133$.

As for shock identification, significant differences were seen between the PESERS AUC of 0.845 (95% CI 0.792–0.899, $p < 0.001$) and the pSOFA AUC of 0.932 (95% CI 0.899–0.966, $p < 0.001$), with $p = 0.004$; however, this was not the case when comparing PESERS and PELOD-2, with an AUC of 0.851 (95% CI 0.794–0.908, $p < 0.001$) or PESERS and PRISM III, with an AUC of 0.797 (95% CI 0.729–0.864, $p < 0.001$), $p = 0.842$ and $p = 0.1822$ respectively.

4 | DISCUSSION

At the onset of a febrile episode, it is extremely complicated for clinicians to identify children that will develop sepsis due to its atypical symptoms, rapid development and dynamic pathophysiological process. Thus, practical clinical scoring models with few indicators are required. We developed a quantitative prediction model to enhance the prompt diagnosis of sepsis and assess its severity in children that has an excellent discriminative power in febrile paediatric patients, identifying those children requiring further investigation and urgent

TABLE 6 Paediatric sepsis recognition score (PESER score)

PESERS score variables	Points				
	0	1	2	3	4
Heart rate (beats/min)					
0–1 w	<180	180–185	>185		
1 w–1 mo	<180	180–185	>185		
1 mo–3 mo	<175	175–185	>185		
3 mo–11 mo	<175	175–185	>185		
12 mo–23 mo	<165	165–175	>175		
24 mo–59 mo	<140	140–150	>150		
60 mo–143 mo	<120	120–130	>130		
>144 mo	<110	110–120	>120		
Respiratory rate (breaths/min)					
0–1 w	<64	≥64			
1 w–1 mo	<63	≥63			
1 mo–3 mo	<63	≥63			
3 mo–11 mo	<55	≥55			
12 mo–23 mo	<45	≥45			
24 mo–59 mo	<35	≥35			
60 mo–143 mo	<27	≥27			
>144 mo	<25	≥25			
Systolic blood pressure (mmHg)					
0–1 w	>60		≤60		
1 w–1 mo	>60		≤60		
1 mo–3 mo	>70		≤70		
3 mo–11 mo	>70		≤70		
12 mo–23 mo	>70+ (age yr*2)		≤70+ (age yr*2)		
24 mo–59 mo	>70+ (age yr*2)		≤70+ (age yr*2)		
60 mo–143 mo	>70+ (age yr*2)		≤70+ (age yr*2)		
>144 mo	>90		≤90		
Disability ^a	No	Yes			
Poor skin perfusion or petechiae ^b	No		Yes		
CRP (mg/L)	<85		≥85		
PCT (ng/mL)	<2.5				≥2.5
MR-proADM (mmol/L)	<1			1–2.5	>2.5
Immature white blood cells (%)	<10%		≥10%		
Lactate (mmol/L)	<2.7	≥2.7			
Immunocompromised ^c	No		Yes		

Abbreviation: w, week; mo, month; yr, years; CRP, C-reactive protein; PCT, procalcitonin; MR-pro-ADM, mid-regional pro-adrenomedullin.

All variables must be collected at the moment of the fever onset. If a variable is not measured, it should be considered normal.

^aDefined as neurological dysfunction, neurological impairment, alteration in the Glasgow or APVU scales, disorientation.

^bDefined as an alteration in the capillary refill, presence of petechiae or ecchymosis, paleness or acrocyanosis.

^cSuch as, but not limited to innate immunodeficiency or acquired immunodeficiency due to pharmacological treatments (e.g. chemotherapy and long-term corticosteroids) or asplenia.

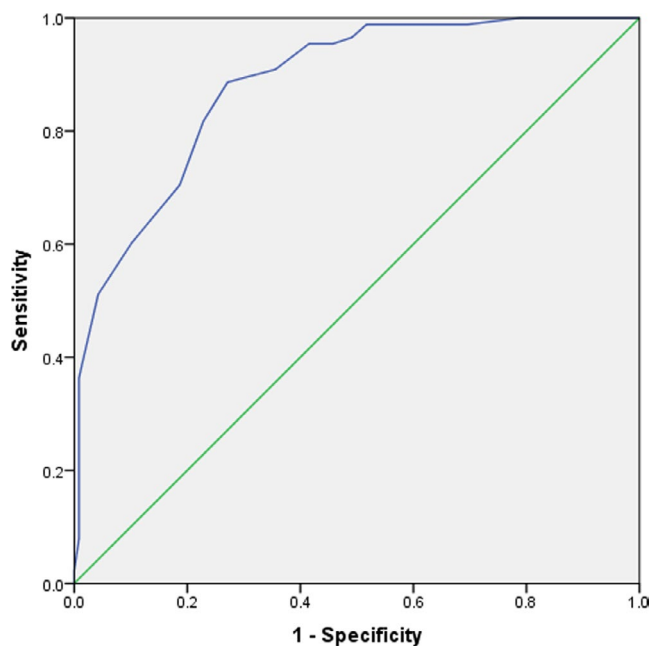


FIGURE 1 Area under the curve of the PESERS score for sepsis prediction: 0.886 (95% CI 0.845–0.927), $p < 0.001$

treatment. The PESERS score is a continuous scale that includes/combines 11 readily available variables: 3 vital signs (heart rate, respiratory rate and systolic blood pressure), 2 physical examination signs (disability and poor skin perfusion), 5 blood analysis variables (rate of immature white blood cells related to systemic inflammatory response syndrome, C-reactive protein and procalcitonin as standard biomarkers, MR-proADM as a vascular/vasodilatation biomarker, and lactate as an oxidative stress biomarker) and the personal history of immunosuppression.

Scores related to paediatric sepsis are mostly intended for risk assessment and they either target general critically ill children or are derived from adult scores.^{21,22} Some groups have developed a specific risk scoring model for paediatric patients, although data was collected during the first 24 h and not upon first suspicion of infection.^{23,24} As for the diagnosis, Gabriel J. et al developed a quantitative stratification algorithm for the risk of early onset sepsis in newborns²⁵ and Alishah M. et al. developed a paediatric rapid sepsis trigger tool to implement in a low income country,²⁶ both with good outcomes. To our knowledge, there is a lack of predictive models to aid in the early diagnosis and assessment of paediatric sepsis that can be applied in the precise moment a fever is detected.

The variables of our model are in line with those of the previous literature. Vital signs such as heart rate and respiratory rate, as well as central nervous system alteration and capillary refill are consistent in severe illness in children and adults.^{27,28} Analytical markers such as white blood cell count, C-reactive protein and lactate are already part of the usual clinical management, although with less specificity and sensitivity than desired. Procalcitonin, already in widespread use as well, appears to be more specific for bacterial infections.²⁹ Recently, MR-proADM has been described as an useful biomarker

in the diagnosis and stratification of septic patients, helping to establish a prognosis in both adult and paediatric patients.^{30,31} All these biomarkers have a good timing and cost-performance index. Previous studies have shown that no single biomarker has been identified this far to accurately diagnose sepsis and predict its severity, and a combination of several of them could be advantageous.⁷

Although a severe clinical deterioration of a patient means the clinician must start resuscitation immediately, the implementation of a prediction model like the PESER score could improve sepsis diagnosis; it allows physicians to both initiate prompt antibiotic and support treatment when sepsis is confirmed and avoid unnecessary interventions on patients presenting with an inflammatory condition triggered by other but infection; and fever due to bacterial or viral infections without sepsis. It could supplement existing care protocols, allowing clinicians to provide more targeted treatments.

Its use in stratifying risk could also enhance septic patient outcomes and help optimise healthcare resources. PESERS score demonstrated excellent prognostic accuracy in terms of sepsis with organ dysfunction and septic shock discrimination, comparable with pSOFA and PELOD-2 and significantly better than PRISM III. The biggest advantage is that this score would allow this prognosis at the time of the fever onset.

This study is subject to some limitations. To date, definitions released in the Barcelona 2005 Consensus have been the most widely used to define and classify sepsis in children. The SIRS criteria has been criticised mainly because they are very broad and they will likely include a high number of patients not being severely ill, so the appearance of SIRS criteria may be an adequate host response to infection. We are aware of the limitations of the definition but until societies come to an agreement with the new definition, we think the Goldstein definitions are the appropriate to use. Nevertheless the performance of the score in identifying patients with sepsis associated to organ dysfunction is also good and comparable to other validates scores. Our cohort may not be representative of all children due to its size and single-centre design and also because only patients with fever and clinical suspicion of sepsis assessed by a clinical decision tool, the Sepsis Code, were included. This could narrow the clinical application and represent a bias. Also, since we have used the same patient cohort to both develop and test our score, there is a high risk of overfitting. For both reasons, external validation is needed before its application in clinical practice. Regarding score variables, because the gold standard for sepsis diagnosis is the Goldstain 2005 criteria, some predictors included in the model are also diagnostic criteria. Two of the variables included are still not quantitative. These variables may, however, be critical when they are present; thus, we included them. Also, MR-proADM analysis is currently limited to few centres around the world, although its use in our area is increasing. It is worth highlight the comparability of PESERS score to other validated scores such as pSOFA or PELOD-2. Based on the results of this study, the performance of the score should be good, but it has yet to be proven, so external prospective validation should be carried out before its clinical application.

5 | CONCLUSION

The proposed scoring model for paediatric sepsis showed adequate discriminatory capacity and sufficient accuracy, which is of great clinical significance for the early diagnosis of sepsis and predicting its severity and progress. Its results are comparable with other validated scores with the advantage that its use is intended to make also a diagnosis and to be used at the time of the fever onset. Further studies are needed for external validation before clinical use.

CONFLICT OF INTEREST

None of the authors have conflicts of interest to disclose.

ORCID

Anna Solé-Ribalta  <https://orcid.org/0000-0002-6484-3133>

Mònica Balaguer  <https://orcid.org/0000-0003-2686-116X>

Sara Bobillo-Pérez  <https://orcid.org/0000-0001-8889-2995>

Mònica Girona-Alarcón  <https://orcid.org/0000-0002-2752-7481>

Iolanda Jordan  <https://orcid.org/0000-0002-2041-4425>

REFERENCES

- Benito Fernández J, Luaces Cubells C, Gelabert Colomé G, Anso BI. Actualización del sistema de codificación diagnóstica de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. *An Pediatr*. 2015;82(6):442.e1-442.e7.
- Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018;6(3):223-230. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8
- 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.
- Ruth A, Mccracken C, Fortenberry J, Hall M, Simon H. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the pediatric health information systems database *. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(9):828-838.
- Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(2):e52-e106. <http://journals.lww.com>.
- Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of critical care medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med*. 2017;45(6):1061-1093.
- Z Oikonomakou M, Gkenti D, Gogos C, Akinosoglou K. Biomarkers in pediatric sepsis: a review of recent literature. *Biomark Med*. 2020;14(10):895-917.
- Yébenes JC, Lorenzo C, Esteban E, et al. Interhospital sepsis code in Catalonia (Spain): territorial model for initial care of patients with sepsis. *Med Intensiva*. 2020;44(1):36-45. doi: 10.1016/j.medint.2019.05.008
- Pérez DV, 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.
- Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III an updated pediatric risk of mortality score. *Crit Care Med*. 2011;26:123-127.
- 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.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour C, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(8):801-810.
- Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, MacLaren G, Pilcher D. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2018;44(2):179-188. doi: 10.1007/s00134-017-5021-8
- Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F. PELOD-2: an update of the Pediatric logistic organ dysfunction score. *Crit Care Med*. 2013;41(7):1761-1773.
- Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the sepsis-3 definitions in critically ill children. *JAMA Pediatr*. 2017;171(10):e172352.
- 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):98.
- Araica A, Ruíz B. CatSalut. Instrucció 11/2015 Codi sèpsia greu (CSG). Ordenació i configuració del model organitzatiu i dispositius per a l'atenció inicial a pacients amb sèpsia greu. 2015. <http://repositorio.unan.edu.ni/2986/1/5624.pdf>
- Fleming S, Thompson M, Stevens R, et al. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age - supplementary webappendix. *Lancet*. 2011;6736(10):1011-1018.
- O'Leary F, Hayden A, Lockie F, Peat J. Defining normal ranges and centiles for heart and respiratory rates in infants and children: a cross-sectional study of patients attending an Australian tertiary hospital paediatric emergency department. *Arch Dis Child*. 2015;100(8):733-737.
- Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):W1-W73.
- van Nassau SC, van Beek RH, Driessen GJ, Hazelzet JA, van Wering HM, Boedtha NP. Translating Sepsis-3 criteria in children: prognostic accuracy of age-adjusted quick SOFA score in children visiting the emergency department with suspected bacterial infection. *Front Pediatr*. 2018;6:1-7.
- Romaine ST, Potter J, Khanjau A, et al. Accuracy of a modified qSOFA score for predicting critical care admission in febrile children. *Pediatrics*. 2020;146(4):e20200782.
- Hu L, Zhu Y, Chen M, et al. Development and validation of a disease severity scoring model for pediatric sepsis. *Iran J Public Health*. 2016;45(7):875-884.
- Chen M, Lu X, Hu L, et al. Development and validation of a mortality risk model for pediatric sepsis. *Med (United States)*. 2017;96(20):e6923.
- Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, et al. Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns ≥ 34 weeks' gestation. *Pediatrics*. 2014;133(1):30-36.
- Mawji A, Li E, Komugisha C, et al. Smart triage: triage and management of sepsis in children using the point-of-care pediatric rapid sepsis trigger (PRST) tool. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):1-13.
- Thompson M, Coad N, Harnden A, Mayon-White R, Perera R, Mant D. How well do vital signs identify children with serious infections in paediatric emergency care? *Arch Dis Child*. 2009;94(11):888-893.
- Fleming S, Gill P, Jones C, et al. The diagnostic value of capillary refill time for detecting serious illness in children: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(9):1-15.
- Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):1-12.
- Angeletti S, Battistoni F, Fioravanti M, Bernardini S, Dicuonzo G. Procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin test combination in sepsis diagnosis. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(5):1059-1067.

31. Solé-Ribalta A, Bobillo-Pérez S, Valls A, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin in septic paediatric patients. *Eur J Pediatr*. 2020;179(7):1089-1096. doi: 10.1007/s00431-020-03587-7

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found in the online version of the article at the publisher's website.

How to cite this article: Solé-Ribalta A, Launes C, Felipe-Villalobos A, et al. New multivariable prediction model PEdiatric SEpsis recognition and stratification (PESERS score) shows excellent discriminatory capacity. *Acta Paediatr*. 2022;00:1-11. doi:[10.1111/apa.16321](https://doi.org/10.1111/apa.16321)

Supplementary table 1. Variables evaluated as possible predictors of sepsis

Epidemiologic	Neurological
Age	Glasgow
Gender	AVPU scale
Immunosuppression	Neurological dysfunction or impairment
Duration of symptoms	Irritability/restlessness
High risk conditions	Convulsing
Underlying disease	Bulging fontanelles
Healthcare-acquired infection	Neck pain/stiffness
Infection origin	Reduced spontaneous movements
Vital signs	Pupillary reaction
Temperature	Analytical
Heart Rate	Hemoglobin
Respiratory Rate	White blood cell count
Systolic blood pressure	Neutrophil
Oxygen Saturation	Immature white blood cell
Respiratory	Platelets
Chest in-drawing	pH
Apnea	Bicarbonate
Increased respiratory effort	Base excess
Central cyanosis	Lactate
Grunting	C-reactive protein
Difficulty breathing (reported)	Procalcitonin
Circulation	Mid-regional pro-Adrenomedullin
Capillary refill time (poor skin perfusion)	Creatinine
Alteration of the quality of pulse	Bilirubin
Pallor	Aspartate aminotransferase
Cold Skin	Alanine aminotransferase
	Total proteins
	Blood glucose
	Prothrombin time
	Thromboplastin time
	Fibrinogen

Supplementary table 2. Candidate variables for the score.

Variable	No sepsis (n=64) (%)	Sepsis (n=146) (%)	p
Age-dependent variables			
Heart rate (percentile)	77 (50-90)	95(80-98)	0.002
Respiratory rate (percentile)	75 (50-95)	90 (75-98)	0.093
Systolic blood pressure (< 5 th percentile)	2 (0.3)	41 (28)	<0.001
Non-age-dependent variables			
Immunocompromised (yes)	6 (9.4)	28 (19.2)	0.010
Underlying disease (yes)	19 (29.7)	64 (43.8)	0.092
Infection origin	-	-	0.035
Capillary refill time (> 2 seconds)	14 (21.9)	98 (67.1)	< 0.001
Alteration of the quality of pulse (yes)	4 (6.3)	34 (23.3)	0.005
Glasgow scale (punctuation)	15 (15-15)	13 (11-15)	0.027
AVPU scale (altered)*	12 (18.8)	61 (41.8)	0.001
Neurological dysfunction or impairment (yes)	27 (42.2)	99 (67.8)	0.001
White blood cell count (n/mm ³)	11,050 (7,300-15,675)	9,200 (3,475-17,700)	0.077
Neutrophil count (n/mm ³)	6,050 (4,200-10,850)	5,100 (1,175-10,675)	0.077
Immature white blood cells (%)	3 (2-8)	12 (4-21.8)	<0.001
Platelets (n/mm ³)	279,000 (203,750-409,750)	216,500 (121,000-358,750)	0.004
Bicarbonate(mmol/L)	22.5 (18.9-24)	20.3 (18.2-22.6)	0.010
Base excess (mmol/L)	-1.5 (-5.1-1)	-4.5 (-6.9-(-)1,4)	0.002
Lactate (mmol/L)	1.8 (1.4-2.8)	2.6 (1.6-3.9)	0.011
C-reactive protein (mg/L)	19.6 (4.4-83.1)	151.7 (65-237.9)	<0.001
Procalcitonin (ng/mL)	0.14 (0.06-0.6)	17.3 (3.9-51.1)	<0.001
MR-proADM (mmol/L)	0.6 (0.4-0.8)	2 (1.3-4.1)	<0.001
Total bilirubin (mg/dL)	0.4 (0.2-0.6)	0.6 (0.4-1.8)	0.002
Prothrombin time (%)	78.8 (69.3-88)	54.4 (43-65.2)	0.010
Thromboplastin time (sec.)	26 (22.7-29.4)	31.9 (28.1-37.6)	0.010

Results are expressed as frequency (n) and rate (%) or as median and interquartile range (IQR) depending on categorical or continuous variables. The comparison of categorical variables was performed using the χ^2 test or Fisher's exact test. Continuous variables were compared using Mann-Whitney U or Wilcoxon test. MR-proADM: Mid-regional pro-adrenomedullin

*Defined as response to voice, pain or unresponsive

Supplementary table 3. Performance of the score at different cut-off levels for sepsis discrimination

PESERS punctuation	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
1	100	19.4	74.7	100
2	100	30.6	77.5	100
3	100	43.5	80.9	100
4	99.3	61.3	86	97.4
5	98	67.7	87.9	93.3
6	96.6	77.4	91.1	90.6
7	94.6	85.5	92.9	86.9
8	92.2	87.1	94.2	79.4
9	89.9	90.3	95.7	78.9
10	87.2	92	96.3	75

Results are expressed as rates. PPV: positive predictive value. NPV: negative predictive value

Supplementary table 4. Performance of the score at different cut-off levels for sepsis with organ dysfunction discrimination

PESERS punctuation	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
6	99.9	41.5	55.8	98
7	98.9	48.3	58.5	98.3
8	96.6	50.8	59.4	95.2
9	95.5	54.3	60.9	94.1
10	95.5	58.5	63.2	94.5
11	90.9	64.4	65.6	90.5
12	88.6	72.9	70.9	89.6

Results are expressed as rates. PPV: positive predictive value. NPV: negative predictive value

Supplementary table 5. Performance of the score at different cut-off levels for septic shock discrimination

PESERS punctuation	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
11	91.7	58.2	54.1	92.9
12	90.3	66.4	59.1	92.7
13	81.4	70.1	59.6	87.9
14	75	77.6	64.3	85.2

Results are expressed as rates. PPV: positive predictive value. NPV: negative predictive value

Article 4

Objectiu 4 Descriure els pacients sèptics sotmesos a ECMO dels últims 15 anys i analitzar els possibles factors predictors de pronòstic per millorar la seva indicació.

Article *Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for neonatal and pediatric refractory septic shock: more than 15 years of learning*

Resum L'objectiu de l'estudi és donar a conèixer la nostra experiència institucional en el maneig de nens i nounats amb xoc sèptic refractari que van requerir tractament amb oxigenació per membrana extracorpòria veno-arterial (ECMO VA) i identificar factors relacionats amb el pacient i factors relacionats amb la infecció associats a la mortalitat. Es tracta d'una sèrie de casos retrospectiva en una unitat de cures intensives d'un hospital de tercer nivell. Els criteris d'inclusió van ser pacients ≤ 18 anys que es van sotmetre a una ECMO VA a causa d'un col·lapse circulatori per un xoc sèptic refractari. Les variables recollides van ser l'estat del pacient i el suport immediatament abans de la ECMO, l'evolució dels paràmetres analítics i hemodinàmics durant la ECMO i els resultats després de la de-canulació. Es van incloure vint-i-un pacients, 13 d'ells nens (65%). Nou eren pediàtrics i 12 eren nounats. La durada mitjana del xoc sèptic abans de l'ECMO va ser de 29,5 h (RIQ: 20–46). Onze pacients (52,4%) van patir una aturada cardíaca. Els pacients neonatals tenien pitjor puntuació a l'escora de gravetat SOFA (*Sepsis Organ Failure Assessment*), pitjor índex d'oxigenació i relació $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, gasos en sang, nivells de lactat i fracció d'ejecció del ventricle esquerre en comparació amb pacients pediàtrics. La supervivència va ser del 33,3% en els pacients pediàtrics (60% si excloem els casos de pneumococ) i del 50% en nounats. Les hores d'evolució de la sèpsia i la pressió mitjana de les vies respiratòries (MAP) abans de l'ECMO van ser significativament més altes en els no supervivents. Haver patit una aturada cardíaca no va ser un predictor de mortalitat. La infecció per *Streptococcus pneumoniae* va ser un factor de risc de

mortalitat. Hi va haver una millora de la supervivència durant el segon període d'estudi, passant del 14,3 al 57,2%, relacionada amb una evolució més curta de la sèpsia abans d'iniciar la ECMO, amb la millor selecció de candidats i el major suport d'ECMO un cop iniciada aquesta teràpia en el pacient.



Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for neonatal and pediatric refractory septic shock: more than 15 years of learning

Anna Solé¹ · Iolanda Jordan² · Sara Bobillo¹ · Julio Moreno³ · Monica Balaguer¹ · Lluisa Hernández-Platero¹ · Susana Segura¹ · Francisco José Cambra¹ · Elisabeth Esteban¹ · Javier Rodríguez-Fanjul^{3,4}

Received: 5 February 2018 / Revised: 5 April 2018 / Accepted: 10 May 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

The objective of the study was to report our institutional experience in the management of children and newborns with refractory septic shock who required venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA ECMO) treatment, and to identify patient- and infection-related factors associated with mortality. This is a retrospective case series in an intensive care unit of a tertiary pediatric center. Inclusion criteria were patients ≤ 18 years old who underwent a VA ECMO due to a refractory septic shock due to circulatory collapse. Patient conditions and support immediately before ECMO, analytical and hemodynamic parameter evolution during ECMO, and post-cannulation outcome data were collected. Twenty-one patients were included, 13 of them (65%) male. Nine were pediatric and 12 were newborns. Median septic shock duration prior to ECMO was 29.5 h (IQR, 20–46). Eleven patients (52.4%) suffered cardiac arrest (CA). Neonatal patients had worse Sepsis Organ Failure Assessment (SOFA) score, Oxygenation Index and PaO₂/FiO₂ ratio, blood gas analysis, lactate levels, and left ventricular ejection fraction compared to pediatric patients. Survival was 33.3% among pediatric patients (60% if we exclude pneumococcal cases) and 50% among newborns. Hours of sepsis evolution and mean airway pressure (MAP) prior to ECMO were significantly higher in the non-survivor group. CA was not a predictor of mortality. *Streptococcus pneumoniae* infection was a mortality risk factor. There was an improvement in survival during the second period, from 14.3 to 57.2%, related to shorter sepsis evolution before ECMO placement, better candidate selection, and greater ECMO support once the patient was placed.

Children and newborns with sepsis have significant mortality rates due to development of shock. ECMO is recommended in septic shock management but estimated survival is lower than 50%. It has not been stratified according to germ. In the present study, we have demonstrated that children with vasoplegic pattern shock or *S. pneumoniae* sepsis infection have poor outcomes while children with cold or warm septic shock achieve better outcomes.

Communicated by Piet Leroy

✉ Javier Rodríguez-Fanjul
jrodriguezf@hsjdbcn.org; jrodriguezf@sjdhospitalbarcelona.org

Anna Solé
asole@hsjdbcn.org

Iolanda Jordan
ijordan@hsjdbcn.org

Sara Bobillo
sbobillo@hsjdbcn.org

Julio Moreno
jmoreno@hsjdbcn.org

Monica Balaguer
mbalaguer@hsjdbcn.org

Lluisa Hernández-Platero
lhernandez@hsjdbcn.org

Susana Segura
ssegura@hsjdbcn.org

Francisco José Cambra
fjcambra@hsjdbcn.org

Elisabeth Esteban
eesteban@hsjdbcn.org

Extended author information available on the last page of the article

Conclusion: Patients with refractory septic shock should be transferred precociously to a referral ECMO center. However, therapy should be used with caution in patients with vasoplegic pattern shock or *S. pneumoniae* sepsis.

What is Known:

- Children with refractory septic shock have significant mortality rates, and although ECMO is recommended, overall survival is low.
- There are no studies regarding characteristics of infections as predictors of pediatric survival in ECMO.

What is New:

- Septic children should be transferred precociously to referral ECMO centers during the first hours if patients do not respond to conventional therapy.
- Treatment should be used with caution in patients with vasoplegic pattern shock or *S. pneumoniae* sepsis.

Keywords Sepsis · Septic shock · Pediatric · Neonatal · Extracorporeal membrane oxygenation · Mortality factors

Abbreviations

CA	Cardiac arrest
CI	Cardiac Index
CVVHDF	Continuous veno-venous hemodiafiltration
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
iNO	Inhaled nitric oxide
LOS	Hospital length of stay
LVEF	Left ventricle ejection fraction
MAP	Mean airway pressure
MV	Mechanical ventilation
NICU	Neonatal intensive care unit
OI	Oxygenation Index
PCR	Polymerase chain reaction
PCT	Procalcitonin
PICU	Pediatric intensive care unit
PEEP	Positive end-expiratory pressure
PRISM III	Pediatric Risk Score of Mortality III (PRISM III)
SNAPPE II	Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension II
SOFA	Sepsis Organ Failure Assessment score
VA ECMO	Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation
VIS	Vasoactive-Inotropic Score
VV ECMO	Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation

Introduction

Despite treatment advances in critical patient management, septic shock is one of the leading causes of death among children worldwide. In developed countries, mortality in septic children ranges from 2 to 13%, and it is higher among those with underlying diseases [17]. Shock development and multiorgan dysfunction syndrome are the most determinant factors of mortality [13, 21]. The American College of Critical Care Medicine published guidelines in which veno-

arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA ECMO) is suggested in pediatric and newborn patients with unresponsive refractory septic shock to fluids and inotropic support [5, 6, 15]. In addition, a recent (2017) review by Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) pointed out that survival of pediatric refractory septic shock in ECMO has improved [7], although it still has a wide range (between 27 and 70% depending on the series) [2, 10–12, 19], perhaps due to different ECMO strategies and causative microorganisms.

The aims of the present study were to describe our VA ECMO experience in the management of refractory septic shock in our pediatric and neonatal intensive care units, to compare newborns and pediatric patients, and to identify patient- and infection-related factors associated with mortality.

Patients and methods

This is a single-center retrospective observational study carried out at Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona (Spain), a tertiary referral pediatric hospital. We reviewed our ECMO database to identify those newborns and children who received VA ECMO from January 1, 2001, to January 31, 2017.

Patients were included in the study if they met the following criteria:

- Refractory septic shock according to the 2005 Pediatric Sepsis Consensus Conference criteria [8] requiring VA ECMO for circulatory collapse despite mechanical ventilation (MV), fluid resuscitation, and inotrope therapy.
- Positive bacterial culture or real-time polymerase chain reaction (PCR), before ECMO support.

Patients were excluded if:

- infection was diagnosed once the patient was placed in ECMO, and
- patients required ECMO for other non-septic causes or were placed on ECMO mainly due to respiratory failure secondary to infection.

General management of septic shock

Our septic shock guidelines follow those published by Dellinger et al. [6]. These are clinical assessment, central venous oxygen saturation, lactate measurements, and echocardiography used to guide therapy. Once the patient is admitted to the unit, antibiotic infusion and volume loading with crystalloids are started. Cultures are taken before antibiotic infusion when possible. If there is no response to fluid therapy, vasoactive agents are indicated. Generally, dopamine, in neonates, and epinephrine (cold shock) or norepinephrine (warm shock), in children, are the first inotropic choices (Davis 2017) [5]. In cases of myocardial depression and low cardiac output with adequate blood pressure, dobutamine is used. If there is suspicion of suprarenal suppression, corticoid therapy at stress doses (50–100 mg/m²) is given. In newborns with signs of pulmonary hypertension, nitric oxide is started.

VA ECMO is set up when persistent shock with hypotension and progressive organ dysfunction occur despite previous support. Before ECMO entry, all patients undergo a functional echocardiography.

The evidence of severe and irreversible neurological findings is an exclusion criterion for VA ECMO. Cardiac arrest is not an exclusion criterion.

ECMO management

Patient cannulation is performed by trained surgeons, with general anesthesia in the intensive care unit. Cannulas are usually placed in the right jugular vein and the right carotid artery. In larger children, if there is need for greater flow, the femoral vein or artery may be also cannulated. The pumps used during the study period were Maquet® centrifugal pumps, and the membrane oxygenator was the Maquet Quadrox-iDpediatric®.

Currently, initial targeted flows are generally 150–200 ml/kg/min for newborns and 2.4 l/m²/min for children. Once the patient is placed in ECMO, individually directed target goals are normal lactate, venous oxygen saturation > 75%, mean arterial pressure (p50), and reversal of organ dysfunction. Input pressure is tolerated to 20 mmHg. Anticoagulation is administered with intravenous unfractionated heparin to maintain activated clotting time between 200 and 220 s. In cases of severe bleeding, clotting time target is reduced to 160 s. Platelet count is maintained above 100,000/mm³. When diuresis is < 0.5 ml/kg despite diuretic therapy, or when high volume of blood products is required, continuous renal replacement therapy (Prismaflex®) is started. Once ECMO is established, inotropes are weaned and ventilator settings, minimized.

Data collection

The following information was recorded for each patient:

Patient conditions and support immediately before ECMO: sex, age, weight, body surface, identified microorganism, infection site, antibiotic treatment, sepsis shock evolution time (defined as the time from sepsis diagnosis until ECMO start), cardiac arrest (CA) prior to ECMO, Sepsis Organ Failure Assessment (SOFA) score, Pediatric Risk Score of Mortality III (PRISM III) for pediatric patients, Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension II (SNAPPE II) for neonatal patients, mean airway pressure (MAP), positive end-expiratory pressure (PEEP), PaO₂/FiO₂ ratio, Oxygenation Index (OI), Vasoactive-Inotropic Score (VIS) (dopamine in mcg/kg/min + dobutamine in mcg/kg/min + milrinone 10× mcg/kg/min + noradrenaline 100× mcg/kg/min + adrenaline 100× mcg/kg/min), blood gas analyses, and blood lactate. Organic dysfunction was defined according to Goldstein B [8], and multiorgan dysfunction was defined when more than two organs were involved. Functional echocardiography was performed to evaluate left ventricular function and pulmonary hypertension, and left ventricle ejection fraction (LVEF) was recorded.

Analytical parameter evolution and hemodynamic support during ECMO: need for continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHDF), blood analyses with lactate, procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP), and VIS were evaluated at 24, 48, and 72 h, and percentage of Cardiac Index (CI) support at 24 and 48 h. ECMO complications such as thrombosis, bleeding, and circuit change were also recorded. Outcomes: mortality at hospital discharge, neurologic complications, total days on ECMO, days on MV, and ICU and hospital length of stay (LOS) were collected.

Patients were classified in two groups: pediatric patients and neonatal patients (those less than 7 days of life).

Statistics

In order to explore the sample, a descriptive statistical analysis of data was performed. Afterwards, a comparative analysis was made between pediatric and neonatal (those with less than 30 days of life) patients, between survivors and non-survivors, and between two equal periods of time (2001 to 2008 and 2009 to 2017). Quantitative variables were expressed as mean and standard deviation or median and interquartile range (IQR) (percentile 25–75), depending on the normal or non-normal distribution of the variables. Frequencies and percentages were used for qualitative variables. Data were compared using Student or Wilcoxon, or Fisher signed rank test, when variables had a normal or non-normal distribution, respectively. Descriptive analysis was performed overall for patients and also for separated groups, pediatric and neonatal. For the multivariate analysis, a logistic regression model was used,

introducing variables with a p value < 0.1 in the univariate analysis. This was done with the total cohort of patients and then separately for the pediatric and neonatal groups.

The SPSS® 20.0 statistical software package (SPSS, Inc., Chicago II) was used. A p value under 0.05 was considered statistically significant, and the confidence interval (CI) was estimated using a confidence level of 95%.

The ECMO database was historically approved by the Institutional Review Board. The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki, and it was approved by the Sant Joan de Déu Institutional Review Board. Written informed consent was not required due to the retrospective nature of the study and the previous approval of the database.

Results

During the last 16 years, 156 ECMO procedures took place in our intensive care units. Of these patients, 21 (13.4%)—14 boys and 7 girls—underwent ECMO due to a refractory septic shock and were included in our study. Nine (42.8%) were pediatric patients and 12 (57.2%), newborns. Median age and weight in the pediatric group was 3.3 years (IQR, 0.7–4.7) and 15 kg (IQR, 8.3–17.5), respectively; in the neonatal group, the median age and weight were 1 day (IQR, 1–5) and 4.1 kg (IQR, 3.5–14.2). They were diagnosed with septic shock for a median duration of 29.5 hours (hrs) before ECMO was started (IQR, 20–46), with significant differences between the pediatric and neonatal groups ($p = 0.02$) (Table 2), and between the two periods of time (61.5 hrs IQR, 13.25–108.00 in the first period vs 11 hrs IQR, 5–22.5 $p = 0.039$ in the second) (Table 4). Only one pediatric patient had an underlying disease (non-cyanotic congenital heart disease: ventricle septal defect).

All patients had microbiological evidence of infection, and all of them were receiving the appropriate antibiotic before being placed in ECMO (Table 1). Among neonates, the most frequent microorganisms were *S. agalactiae* (33.3% of neonates) and *E. coli* (25%). In the pediatric population, 44.4% of the infections were due to *S. pneumoniae*.

Patient conditions and support immediately before ECMO

Before ECMO, all patients were intubated, connected to MV, and receiving inotropic support. Table 2 summarizes patient conditions and support before ECMO. The median PRISM III for pediatric patients at admission was 30.5 (IQR, 22.75–39.75), and for neonate patients, SNAPPE II was 95 (IQR, 48–103). We found statistical differences in SOFA score with worse scores in the neonatal population ($p = 0.01$). There were no differences between the two time periods (Table 4).

All patients had failure of at least three organ systems, with a median number of 4 (IQR, 3–5). Functional echocardiography was performed on all patients; a median LVEF of 27.3% (IQR, 12–56.3) was obtained, which was worse in the neonatal population with 21.3% (IQR, 10–28.5), $p = 0.002$. Moreover, the neonatal group also had pulmonary hypertension diagnosis and required inhaled nitric oxide (iNO) in 100% of cases.

All patients received infusions of at least two inotropes with a median of VIS 77.5 (IQR, 61.25–214.65) with no difference between the neonatal and pediatric groups. Moreover, 20 patients (95.2%) received hydrocortisone, and 13 patients (62%) received adrenaline boluses. Eleven patients (52.4%) suffered cardiac arrest (CA) and required external cardiac compressions immediately before or during ECMO cannulation, without differences between the two periods (Table 4).

In addition to the differences between groups mentioned above, there were also statistical differences in Oxygenation Index and PaO₂/FiO₂ ratio, blood gas analysis, and lactate levels, all of which were worse in the neonatal intensive care unit (NICU) patients.

Analytical parameter evolution and hemodynamic support during ECMO

During ECMO, 71.4% of the patients underwent continuous veno-venous hemodiafiltration, including all PICU patients (100%) and 41.6% of NICU patients ($p = 0.014$) (Table 3). Also, analytical parameters were monitored (lactate, CRP, and PCT) at 24, 48, and 72 h of ECMO. Lactate levels remained significantly higher in neonates, and analytical acute phase reactants were higher in the pediatric intensive care unit (PICU) population although with no significant differences (Table 2). VIS score was significantly lower compared to the score before ECMO as expected. Median assistance at 24 and 48 h was 65% of the total CI. Assistance was higher in the second time period (Table 4).

Ten patients (47.6%) had mechanical problems with the ECMO circuit, without differences between NICU and PICU groups. All of them were episodes of clotting in the circuit requiring circuit changes, which is a reasonable occurrence after 7 days in ECMO but not earlier.

Outcome data

Nine patients (42.8%) survived to be decannulated from ECMO. Of the 12 deaths (57.1%), 6 patients (66.6%) were in PICU and 6 (50%) in NICU, 4 developed irreversible organ failure, 7 were certified brain dead, and 1 had a massive brain hemorrhage with treatment withdrawn. All patients with distributive septic shock (8) died, including the four cases of pediatric *S. pneumoniae* infection. If these patients with vasoplegic shock had been excluded as ECMO candidates, our global survival would have been 70% during the global

Table 1 Microbiology

Patient	Unit	Microorganism	Site	Appropriate antibiotic	Mortality
1	PICU	<i>S. aureus</i>	Ulcer	Yes	Yes
2	PICU	<i>S. pneumoniae</i>	Blood culture	Yes	Yes
3	PICU	<i>S. pyogenes</i>	Pleural fluid	Yes	No
4	PICU	<i>P. aureginosa</i>	Peritoneal fluid	Yes	No
5	PICU	<i>N. meningitidis</i>	Blood culture	Yes	No
6	PICU	<i>N. meningitidis</i>	Blood culture	Yes	Yes
7	PICU	<i>S. pneumoniae</i>	Blood culture	Yes	Yes
8	PICU	<i>S. pneumoniae</i>	Blood culture	Yes	Yes
9	PICU	<i>S. pneumoniae</i>	Blood culture	Yes	Yes
10	NICU	<i>E. cloacae</i>	Blood culture	Yes	Yes
11	NICU	<i>S. agalactiae</i>	Blood culture	Yes	No
12	NICU	<i>S. agalactiae</i>	Blood culture	Yes	Yes
13	NICU	<i>E. coli</i>	Blood culture	Yes	Yes
14	NICU	<i>S. pneumoniae</i>	Blood culture	Yes	No
15	NICU	<i>E. faecalis</i>	Blood culture	Yes	No
16	NICU	<i>L. monocytogenes</i>	Blood culture	Yes	No
17	NICU	<i>S. agalactiae</i>	Blood culture	Yes	Yes
18	NICU	<i>S. agalactiae</i>	Blood culture	Yes	Yes
19	NICU	<i>E. coli</i>	Blood culture	Yes	No
20	NICU	<i>E. coli</i>	Blood culture	Yes	Yes
21	NICU	<i>S. pyogenes</i>	Blood culture	Yes	No

PICU, pediatric intensive care unit; NICU, neonatal intensive care unit; *S. aureus*, *Staphylococcus aureus*; *S. pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*; *S. pyogenes*, *Streptococcus pyogenes*; *P. aureginosa*, *Pseudomonas aureginosa*; *N. meningitidis*, *Neisseria meningitidis*; *E. cloacae*, *Enterobacter cloacae*; *E. coli*, *Escherichia coli*; *E. faecalis*, *Enterobacter faecalis*; *L. monocytogenes*, *Listeria monocytogenes*; *S. agalactiae*, *Streptococcus agalactiae*

period. No patient died after ECMO decannulation or required a second ECMO run. We noted an improvement in the survival of our patients from 14.3% during the first period to 57.2% during the second period (Table 4).

Of the nine survivors, only one had a small right brain stroke without clinical repercussion. The patient in question was from the first period, none of the patients from the second.

The median time on ECMO was 3.5 days (IQR, 1–5). If we exclude patients decannulated within the first 24 h either for fulminant evolution or due to brain death, the median time on ECMO was 5 days (IQR, 3.5–9) with no differences between AGE groups in any case. The median UCI and hospital LOS were 10 (IQR, 2.3–19) days and 10 (IQR, 2.3–39.5), respectively. Differences were not observed either in MV days, ICU admission, or LOS in the hospital between the neonatal and pediatric groups.

An analysis in order to detect predictors of mortality was performed (Table 4) comparing the previous variables between survival and non-survival groups, for the global patients and for the two time periods. In the global cohort of patients, longer evolution of sepsis and elevated values of MAP prior to ECMO, and persistent high levels of lactate at 48 h of ECMO

were of greater note in the non-survivor group. Neither in neonatal nor in pediatric patients was cardiac arrest found to be a mortality predictor. Other variables, such as respiratory support parameters and hemodynamic requirements, had worse values in the mortality group, but without statistically significant differences. Concerning outcomes, no conclusion could be drawn due to premature mortality in the non-survivor group.

Multivariate analysis was not able to define any other independent risk factor for mortality.

Discussion

Our study shows that ECMO may be a useful tool for refractory septic shock. ECMO therapy should be considered in septic children with persistent catecholamine resistance shock. In patients with vasoplegic septic shock, this indication is less clear and should be evaluated with caution. As time might be an important predictor for survival, early transfer of patients with septic shock to an ECMO referral center for further evaluation is in order.

Table 2 Patient conditions and cardiac and ventilator support immediately before extracorporeal membrane oxygenation implantation (ECMO)

Parameters before ECMO	Global (n = 21)	PICU patients (n = 9)	NICU patients (n = 12)	P
Sex (male)*	14 (66.6)	4 (44.4)	10 (83.3)	0.160
Age (years/days)	–	3.3 (0.7–4.7)	1 (1–5)	–
Weight (kg)	–	15 (8.3–17.5)	4.1 (3.5–14.2)	–
PRISM III (points)	–	30.5 (22.75–39.75)	–	–
SNAPPE II (points)	–	–	95 (48–103)	–
SOFA (points)	19 (14–20)	14 (14–15.5)	20 (19–21)	< 0.010
Sepsis hours prior-ECMO (hours)	29.5 (20–46)	40 (29.5–80)	24 (19–30)	0.020
Transferred from other hospitals (yes)*	12 (57.1)	5 (55.5)	7 (58.3)	0.455
FiO ₂	1 (1)	1 (0.7–1)	1 (1–1)	0.017
MAP (cmH ₂ O)	23.5 (18.5–25)	24 (14.5–25)	23 (20–26)	0.909
PEEP (cmH ₂ O)	8 (6–10)	8 (7.2–10)	10 (6.14.5)	0.456
PIP (cmH ₂ O)	35 (32–44)	35 (29.5–38.75)	35 (30–44.5)	0.714
HFO (yes)*	13 (62)	3 (33.3)	10 (83.3)	0.065
iNO (yes)*	13 (62)	1 (11.1)	12 (100)	0.000
pH	7.11 (7–7.23)	7.24 (7.17–7.32)	7.04 (6.98–7.1)	0.000
Bicarbonate (mmol/L)	16.1 (13.4–17.8)	17 (15–21.7)	15.7 (11.9–16.2)	0.138
PaCO ₂ (mmHg)	59 (40.9–70)	46.5 (32.5–60.3)	67 (54–72.3)	0.011
PaO ₂ (mmHg)	49 (31.1–75)	76 (49.5–146)	39 (26.3–49)	0.001
Lactate (mmol/L)	13.3 (5.6–17.8)	5.9 (3.8–14.5)	16.8 (7.5–20)	0.037
Oxygenation Index	50.5 (16.7–71.5)	26.4 (13.3–50.5)	69.2 (47.6–85.7)	0.010
PaO ₂ /FiO ₂ ratio	46 (35.5–146.3)	155 (61.5–177)	39 (31–45)	0.002
CRP (mg/dl)	109.6 (59.8–237.5)	141 (82–254.8)	90.7 (46.9–190.3)	0.131
PCT (ng/ml)	85 (26.1–167.5)	125 (41–407.8)	38.8 (14.4–93.8)	0.086
VIS (points)	77.5 (61.25–214.65)	65 (43.35–271.85)	85 (65–120)	0.789
LVEF (%)	27.3 (12–56.3)	36.5 (18.3–65.5)	21.3 (10–28.5)	0.002
Hydrocortisone (yes)*	20 (95.2)	8 (88.9)	12 (100)	0.45
CA (yes)*	11 (52.4)	4 (44.4)	7 (58.3)	0.653

PICU, pediatric intensive care unit; NICU, neonatal intensive care unit; PRISM III, Pediatric Risk Mortality Score III; SNAPPE II, risk of mortality; SOFA, Sepsis Organ Failure Assessment score; MAP, mean airway pressure; PEEP, positive end-expiratory pressure; PIP, positive inspiratory pressure; HFO, high frequency oscillation ventilation; iNO, inhaled nitric oxide; CRP, C-reactive protein; PCT, procalcitonin; VIS, Vasoactive-Inotropic Score; LVEF, left ventricular ejection fraction; CA, cardiac arrest

*Statistics are quoted as medians, and interquartile range, or absolute number and percentage in parenthesis

Until the last decade, ECMO for refractory septic shock was known for its high mortality and morbidity; hence, it was not recommended or was even contraindicated. Nevertheless, recent reports from MacLaren et al. included a survival rate between 47 and 75% [11, 19]. This success could be explained by the greater experience of the ECMO reference medical centers and the improvement in the equipment required to implement ECMO. Moreover, a recent Clinical Guideline by the American College of Critical Care Medicine rates ECMO as a suitable therapy in septic shock management [5]. In our study, we saw an improvement in the survival of our patients from 14.3% during the first 7 years to 57.2% during the last 8 years, and none of the survivors in the latter group had any

neurological disability. Reliability was related to early retrieval from other centers, better candidate criteria excluding those patient's affected by *S. pneumoniae* sepsis, and improved ECMO support.

Sepsis pathogenesis involves modulation of systemic inflammatory response which leads to hemodynamic dysfunction. Myocardial dysfunction occurs in 40–60% of septic patients [9]; it is characterized by ventricular dilatation and reduction of the left ventricle output and is more frequent in newborns and young children. Although ECMO is not curative, this therapy replaces heart and lung function temporarily and can be helpful in refractory septic shock patients with myocardial failure pattern [18]. Other patients, mainly older children and adults, may appear with vasoplegic septic shock.

Table 3 Analytical parameters evolution and hemodynamic data during ECMO and outcomes

Parameters during ECMO	Global (n = 21)	PICU patients (n = 9)	NICU patients (n = 12)	P
CVVHDF (yes)*	15 (71.4)	9 (100)	6 (50)	0.014
CVVHDF (days)	2.5 (1–6.5)	1.5 (1–5)	2 (8–13)	0.088
Lactate 24 h (mmol/L)	8.9 (3.2–15.2)	3.35 (2–10.7)	13 (5.4–18)	0.026
Lactate 48 h (mmol/L)	5.3 (2–7.2)	2 (1.9–3.3)	7 (5.3–9.1)	0.019
Lactate 72 h (mmol/L)	4.2 (2.1–7)	1.7 (1.4–1.7)	5 (3.7–7.7)	0.078
CRP 24 h (mg/dl)	41.7 (21.1–171.2)	130 (57.3–228)	33.5 (20–75.1)	0.109
CRP 48 h (mg/dl)	94.6 (53.1–168.4)	197 (110–197)	66 (38.3–135.2)	0.175
CRP 72 h (mg/dl)	78.1 (49.1–140)	157.5 (140–157.5)	74.1 (48.4–122.4)	1
PCT 24 h (ng/ml)	85.4 (24.6–163)	141 (62.3–422.6)	50.6 (16.6–89.8)	0.088
PCT 48 h (ng/ml)	43 (10.1–265.8)	210 (29.5–585)	16.4 (8.1–57.1)	0.052
PCT 72 h (ng/ml)	0 (0–15)	0 (0–113.6)	1.5 (0–7.57)	0.059
VIS 24 h (points)	6.2 (5–18.5)	8.65 (6.4–6.87)	5 (5–7)	0.069
VIS 48 h (points)	5 (5–12.5)	11.6 (5.7–16.1)	5 (5–6)	0.187
VIS 72 h (points)	5 (3.7–6.8)	3.7 (0–3.7)	5 (5–8.6)	0.109
Assistance 24 h (% cardiac output)	65 (51.75–70)	60% (53.5–75)	65% (45–70)	1
Assistance 48 h (% cardiac output)	65 (55–80)	75% (53.5–100)	65% (54.3–78.1)	0.623
Outcomes	Global (n = 21)	PICU patients (n = 9)	NICU patients (n = 12)	p
ECMO (days)	3.5 (1–5)	1 (1–3.5)	5 (2–9)	0.024
MV (days)	7.5 (2.2–13.7)	5 (1.5–9.5)	13 (4–14)	0.158
UCI admission (days)	10 (2.3–19)	5 (1.5–17)	14 (4–20)	0.380
Hospital LOS (days)	10 (2.3–39.5)	5 (1.5–39.5)	14 (4–41)	0.567
Exitus (yes)*	12 (57.1)	6 (66.6)	6 (50)	0.670

ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; PICU, pediatric intensive care unit; NICU, neonatal intensive care unit; CVVHDF, continuous veno-venous hemodiafiltration; CRP, C-reactive protein; PCT, procalcitonin; VIS, Vasoactive-Inotropic Score; MV, mechanical ventilation; UCI, intensive care unit; LOS, hospital length of stay

*Statistics are quoted as medians, and interquartile range, or absolute number and percentage in parenthesis

Revealing data suggest that, in these cases, ECMO may not be useful. In addition to age, pathogens may also establish the hemodynamic dysfunction pattern. In our study, *S. pneumoniae* sepsis, well known for its high cardiac output with refractory vasoplegia, like gram-negative bacteria [1], had a very poor outcome in ECMO (80% mortality). As suggested by MacLaren et al., central cannulation ECMO may be a solution for these cases because increased flows are possible [19].

No clear predictors of positive or negative outcome have been reported besides the association with central cannulation which achieves greater flows and survival [19]. Our patients were in very poor condition with high PRISM III (30.5 (IQR, 22.75–39.75)) and SNAPE II (95 (IQR, 48–103)) scores that predict risk of mortality higher than 80%, as in other reports [1]. In our study, those with longer sepsis evolution prior to ECMO (most of them transferred from other hospitals and with greater respiratory support and worse hemodynamic condition) had significantly less chance of survival. A recent study by Cvetkovic [3] showed that more than a half of the deaths of children referred to PICU with severe sepsis

occurred during the first 24 h, and up to 26% of deaths occurred before PICU admission. Therefore, these patients should be transferred precociously to an ECMO center. Another suitable option is early retrieval by an ECMO team using a mobile ECMO service, especially for newborns with pulmonary hypertension and right ventricular failure [4].

Cardiac arrest before ECMO is considered by some adult reports a contraindication for ECMO as it is recognized as a mortality risk factor [14]. As in other recently published papers [20], our results, with a survival rate of 52.4%, show that cardiac arrest should not be an exclusion criterion in pediatric patients for ECMO therapy although neurological review should be done precociously.

The only infection-related mortality risk factor identified was the *S. pneumoniae* infection. Multivariate analysis was not able to define any other independent risk factor for mortality.

In our series, while PICU patients had a longer evolution in hours of sepsis, NICU patients had a worse condition before ECMO placement, in terms of oxygenation status and myocardial dysfunction, with higher lactate, but with no differences in survival. This could be explained by the presence of

Table 4 Comparing data between survivors and non-survivors, and patients from 1st period (2001–2008) and second period (2009–2017) before, during, and post-ECMO

Parameter before ECMO	Global survivors (n = 9)	Global non-survivors (n = 12)	p value	1st period (n = 7)	2nd period (n = 14)	p value
Sex (male)*	5 (55.5)	9 (75)	0.356	4 (57.1)	9 (64.2)	0.613
Sepsis hours ⁺	19.5 (16.5–30.5)	32 (27.5–49.50)	0.009	61.5 (13.25–108)	11 (5–22.5)	0.039
PRISM III (points) [†] /SNAPE II (points) [‡]	25 (23.50–31.25)	35 (25.5–38)	0.211	33 (28–33)	26 (25–37)	0.440
SOFA (points)	18 (14–18)	19 (14–20)	0.753	16.5 (13.5–21)	19 (14–20)	0.585
CA (yes)*	6 (66.6)	6 (50)	0.356	4 (57.1)	8 (57.1)	1
MAP (cmH ₂ O)	19 (13.7–23)	25 (22.25–27.5)	0.014	21 (16.75–24.25)	24.5 (19–26.5)	0.262
PEEP (cmH ₂ O)	7 (5.75–10)	10 (8–14.5)	0.093	8 (6.5–9.5)	10 (6–14)	0.499
PIP (cmH ₂ O)	35 (25.25–38.75)	36 (33–44.5)	0.521	34 (25–35.75)	36 (32–45)	0.255
PaO ₂ /FIO ₂ ratio	51 (37.25–146.25)	43.5 (35.5–139)	0.616	120.5 (31.25–205)	44.5 (36.5–70.5)	0.265
Oxygenation Index	48.8 (16.68–81.58)	51 (17.88–71.45)	0.908	22.5 (10.3–74.6)	51 (42.2–75.1)	0.265
HFO (yes)*	3 (33.3)	9 (75)	0.167	2 (28.5)	10 (71.4)	0.161
pH	7.08 (7.02–7.29)	7.12 (7–7.21)	0.969	7.16 (7.09–7.26)	7.08 (6.98–7.24)	0.343
PaCO ₂ (mmHg)	54.75 (37.73–71.98)	60.7 (46–66.9)	0.877	50.75 (41.63–61.7)	62.5 (38.78–72.15)	0.322
Bicarbonate (mmol/L)	15.85 (13.4–18.30)	16.15 (12.63–17.75)	0.757	16.6 (14.15–19.6)	16 (12.88–16.83)	0.483
Lactate (mmol/L)	15.8 (6.3–19.55)	10.9 (4.75–16.6)	0.335	12.4 (3.2–20.1)	13.3 (5.8–17.25)	0.943
iNO (yes)*	6 (66.6)	7 (58.3%)	1.000	2 (33.3)	10 (71.4)	0.161
VIS (points)	192.5 (73.8–317.5)	65 (59–120)	0.789	113.75 (51–255.3)	75 (63.75–156.25)	0.804
PCT (ng/ml)	120 (29.1–401.5)	63.8 (13.25–124)	0.464	296.5 (0–296.5)	85 (35–125)	1
CRP (mg/dl)	109 (88.45–286.08)	103.5 (46.88–190.25)	0.248	136 (90.7–202.5)	104.1 (48.5–239)	0.522
Hydrocortisone (yes)*	8 (88.8)	11 (91.7)	1	7 (100)	13 (92.9)	1
Parameter during ECMO	Global survivors (n = 9)	Global non-survivors (n = 12)	p value	1st period (n = 7)	2nd period (n = 14)	p value
CVVHDF (yes)	4 (44.4)	10 (83.3%)	0.161	5 (71.3)	9 (64.3)	0.613
CVVHDF (days)*	5.5 (5–7.5)	1.25 (1–5.5)	0.082	1 (1–6.5)	3 (1.25–9.5)	0.339
Lactate 24 h (mmol/L)	6.2 (1.7–12.87)	12.6 (5–18)	0.137	13 (7–14.45)	5.3 (3.05–16.5)	0.579
Lactate 48 h (mmol/L)	3.6 (1.47–4.2)	7.7 (5.4–15.4)	0.011	7 (2–7)	5.1 (2–7.1)	0.533
VIS 24 h (points)	5.6 (5–8.7)	12 (5–47)	0.040	8.15 (3.75–65.75)	5.6 (5–37)	0.800
VIS 48 h (points)	5 (3.5–13.2)	2.5 (0–3.8)	0.041	0 (0–3.5)	5 (3.7–18.5)	0.019
PCT 24 h (ng/ml)	87.8 (10–254.9)	83 (38–185)	0.808	–	87 (38–185)	0.111
PCT 48 h (ng/ml)	13.38 (6.05–473.5)	59 (15.64–260.1)	0.754	–	27 (8.2–148.6)	0.117
CRP 24 h (mg/dl)	41.7 (33.5–170.4)	48.6 (9.45–173.5)	0.495	37.6 (13.78–139.43)	74 (21.05–174.2)	0.651
CRP 48 h (mg/dl)	79.2 (56.2–171.2)	110.4 (19.75–244.35)	0.935	56.2 (52.1–56.2)	110 (45.25–165.60)	0.782
Assistance 24 h (% CO)	58.5 (46.25–65.43)	66.5 (61.25–70.38)	0.096	66.5 (60–72.25)	75.5 (68.4–79.25)	0.043
Assistance 48 h (% CO)	55.3 (50–70.8)	80 (65–80)	0.011	50 (47–50)	72.75 (60–80)	0.009
Outcome	Global survivors (n = 9)	Global non-survivors (n = 12)	p value	1st period (n = 7)	2nd period (n = 14)	p value
ECMO (days)	5 (4–8)	1 (1–3.5)	0.180	2 (1–9)	4 (1–5)	0.612
ICU (days)	20 (16–25.5)	3.5 (1–6.5)	0.000	11.5 (4–22)	8.5 (1.75–17)	0.431
Hospital LOS (days)	45 (26–57.25)	3.5 (1–6.5)	0.000	14 (4–43)	8.5 (1.75–40)	0.709
MV (days)	13.5 (11.25–16.75)	3.5 (1–6.5)	0.002	10 (4–16.25)	6 (1.75–13.25)	0.407
Neurological disability (yes)*	2 (22.2)	66.7%	0.075	1 (14.2)	0 (100)	0.002
Exitus (yes)*	–	–	–	6 (85.7)	6 (42.8)	0.044

PRISM III, Pediatric Risk Mortality Score III; SNAPE II, risk of mortality; SOFA, Sepsis Organ Failure Assessment score; CA, cardiac arrest; MAP, mean airway pressure; PEEP, positive end-expiratory pressure; PIP, positive inspiratory pressure; iNO, inhaled nitric oxide; VIS, Vasoactive-Inotropic Score; CRP, C-reactive protein; PCT, procalcitonin; CVVHDF, continuous veno-venous hemodiafiltration; CO, cardiac output; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation implantation; ICU, intensive care unit; MV, mechanical ventilation; LOS, hospital length of stay

*Statistics are quoted as medians, and interquartile range in parenthesis, or absolute number and percentage in parenthesis

[†] Pediatric population

[‡] Neonate population

⁺ Prior-ECMO (hours)

pulmonary hypertension as a sepsis response in this age group, which worsens the oxygenation status but is rapidly improved once ECMO is placed [16], leading to a better result once the patient is placed in ECMO, as explained above.

Our study has several important weaknesses. First, it is limited by its retrospective, observational, and single-center design. Data were collected from medical records which means that some data could be missing. Second, there is the limited meaning of performing statistical assessment on such a small sample. Nevertheless, apart from the McLaren group [2, 12], no larger series have been published. We acknowledge this, but we believe this is offset by the utility of these data.

In conclusion, patients with refractory septic shock should be transferred within hours of diagnosis to a referral ECMO center. However, therapy should be used with caution in patients with vasoplegic pattern shock, gram-negative infection, or *S. pneumoniae* sepsis. Further studies are required in order to detect other variables that could predict mortality.

Acknowledgments On behalf of the HSJD ECMO team, we thank Ana Morillo, Africa Pertierra, Cristina Carrasco, Ruth del Rio, Ana Alarcón, Mar Reyné, Montse Izquierdo, Marta Camprubí, Javier Mayol, Montse Castañón and all the nurse staffing. To all the children and their families treated by the HSJD ECMO team.

Authors' contributions Anna Solé, Sara Bobillo, Javier Rodríguez-Fanjul, and Iolanda Jordan conceived and designed the experiments. Anna Solé, Javier Rodríguez-Fanjul, Iolanda Jordan, and Monica Balaguer analyzed the data. Anna Solé, Javier Rodríguez-Fanjul, Julio Moreno, and Iolanda Jordan wrote the first draft of the manuscript. Susana Segura, Lluisa Hernandez-Platero, Francisco Jose Cambra, and Elisabeth Esteban contributed to the writing of the manuscript. All authors agree with the manuscript results and conclusions, jointly developed the structure and arguments for the paper, made critical revisions, and reviewed and approved the final version of the manuscript.

Compliance with ethical standards

This study was performed in its entirety at Hospital Sant Joan de Déu. The study was carried out in accordance with the Helsinki Declaration and was approved by the Sant Joan de Déu Ethical Investigational Committee. The ECMO database was historically approved by the Institutional Review Board. Written informed consent was not required due to the retrospective nature of the study and the previous database approval.

Conflict of interest The authors declare they have no conflict of interest.

References

1. Askim A, Mehl A, Paulsen J, DeWan AT, Vestriem DF, Asvold BO et al (2016) Epidemiology and outcome of sepsis in adult patients with *Streptococcus pneumoniae* infection in a Norwegian country 1993-2011: an observational study. *BMC Infect Dis* 16:223
2. Beca J, Butt W (1994) Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children. *Pediatrics* 93(5):726–729
3. Cvetkovic M, Lutman D, Ramnarayan P, Pathan N, Inwald DP, Peters MJ (2015) Timing of death in children referred for intensive care with severe sepsis: implications for interventional studies. *Pediatr Crit Care Med* 16:410–417
4. d'Aranda E, Pastene B, Ughetto F, Cotte J, Esnault P, Fouilloux V, Mazzeo C, Mancini J, Lebel S, Paut O (2016) Outcome comparison in children undergoing extracorporeal life support initiated at a local hospital by mobile cardiorespiratory assistance unit or at a referral center. *Pediatr Crit Care Med* 17(10):992–997
5. Davis LA, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC et al (2017) American college of critical care medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med* 45(6):1061–1093
6. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM et al (2013) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 39(2):165–228
7. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) (2018) ECLS registry, International summary
8. Goldstein B, Giroir B, Randolph A (2005) International Consensus Conference on Pediatric Sepsis: international pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 6(1):2–8
9. Inwald DP, Tasker RC, Peters MJ, Nadel S (2009) Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom: the results of the Paediatric Intensive Care Society sepsis audit. *Arch Dis Child* 94(5):348–353
10. MacLaren G, Butt W (2011) Central extracorporeal membrane oxygenation for refractory pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 12(5):606–607
11. MacLaren G, Butt W, Best D, Donath S, Taylor A (2007) Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children: one institution's experience. *Pediatr Crit Care Med* 8(5):447–451
12. McCune S, Short BL, Mille MK, Lotze A, Anderson KD (1990) Extracorporeal membrane oxygenation therapy in neonates with septic shock. *J Pediatr Surg* 25(5):479–482
13. Odetola FO, Gebremariam A, Freed GL (2007) Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. *Pediatrics* 119:487–494
14. Park TK, Yang JH, Jeon K, Choi SH, Choi JH, Gwon HC et al (2014) Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in adults. *Eur J Cardiothorac Surg* 47(2):68–74
15. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R et al (2017) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 41(2):580–637
16. Roberts N, Westrope C, Pooboni SK, Mulla J, Peek GJ, Sosnowski AW et al (2003) Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure in inotrope dependent neonates. *ASAIO J* 49(5):568–571
17. Shime N, Kawasaki T, Saito O, Akamine Y, Toda Y, Takeuchi M, Sugimura H, Sakurai Y, Iijima M, Ueta I, Shimizu N, Nakagawa S (2012) Incidence and risk factors for mortality in paediatric severe sepsis: results from the national paediatric intensive care registry in Japan. *Intensive Care Med* 38:1191–1197
18. Sivarajan VB, Almodovar MC, Rodefeld MD, Laussen PC (2013) Pediatric extracorporeal life support in specialized situations. *Pediatr Crit Care Med* 14(5_suppl):S51–S61
19. Tembo M, Harvey C, Duthie M, Pooboni S, Whitelaw J, Pandya H et al (2009) Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children: one institution's experience. *Pediatr Crit Care Med* 10(4):534–535

20. Torres-Andres F, Fink EL, Bell MJ, Sharma MS, Yablonsky EJ, Sanchez-de-Toledo J (2018) Survival and long-term functional outcomes for children with cardiac arrest treated with extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Pediatr Crit Care Med* 19:451–458. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001524>
21. Watson RS, Carcillo JA (2005) Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 6(3):3–5

Affiliations

Anna Solé¹ · Iolanda Jordan² · Sara Bobillo¹ · Julio Moreno³ · Monica Balaguer¹ · Lluisa Hernández-Platero¹ · Susana Segura¹ · Francisco José Cambra¹ · Elisabeth Esteban¹ · Javier Rodríguez-Fanjul^{3,4}

¹ Pediatric Intensive Care Unit Service, Hospital de Sant Joan de Déu, University of Barcelona, Barcelona, Spain

² Pediatric Intensive Care Unit, Sant Joan de Déu Hospital, Paediatric Infectious Diseases Research Group, Institut Recerca Hospital Sant Joan de Déu, CIBERESP, Barcelona, Spain

³ Neonatal Intensive Care Unit Service, Hospital de Sant Joan de Déu Maternal, Fetal and Neonatology Center Barcelona (BCNatal), University of Barcelona, Barcelona, Spain

⁴ Pediatric Emergency Transport, Servei Emergències Mèdiques (SEM), Hospital de Sant Joan de Déu, University of Barcelona, Barcelona, Spain

6

Discussió conjunta

El recorregut d'aquesta tesi ha fet possible l'adaptació de l'actual eina de cribatge de sèpsia en pediatria en una eina composta de criteris clínics quantificats o bé dicotòmics, ponderats segons la desviació de la normalitat i diferenciats segons l'edat del pacient, per una detecció de sèpsia més objectiva en el pacient pediàtric febril. S'ha demostrat, una vegada més, que els biomarcadors, inclosa l'adrenomedulina, són recursos útils en el diagnòstic i pronòstic del pacient sèptic. Combinant-los amb criteris clínics, hem creat un escore senzill, per confirmar el diagnòstic i determinar el pronòstic del pacient pediàtric sèptic en el moment d'aparició de la febre, novament amb variables quantificades segons edat i ponderades segons la desviació estàndard de la normalitat. Així mateix, gràcies al seu format, les dues eines podrien ser fàcilment incorporades al sistema informàtic per un càlcul automàtic, o bé convertir-les en una aplicació mòbil. L'estudi de l'experiència del nostre centre en pacients sèptics sotmesos a ECMO ens ha permès conèixer els nostres resultats i poder seleccionar millor els pacients tributaris d'aquest suport.

La consulta per febre és molt freqüent en pediatria i suposa fins al 5-10% de les visites als serveis d'urgències (91). Els pacients ingressats també estan subjectes a la possibilitat de fer febre, éssent l'alerta de sospita de complicacions infeccioses com la infecció nosocomial. Quan apareix febre a

causa d'una infecció, que és en la majoria de casos, és difícil predir en un primer moment si el nen tindrà una infecció localitzada, sense complicacions, o una malaltia que amenaçarà la seva vida, com la sèpsia. Aquest fet és degut a que el símptomes de la sèpsia solen ser inespecífics, el desenvolupament és ràpid i el procés fisiopatològic és dinàmic. Només una petita part dels pacients febrils tindran sèpsia, no obstant, el retard en la identificació d'aquests té implicacions negatives i condueix a un pitjor resultat individual. La sèpsia greu i el xoc sèptic continuen causant una morbiditat i mortalitat significatives en nens de tot el món. En total, s'estima que hi ha 22 casos de sèpsia per cada 100.000 nens i any, un total d'1,2 milions de casos per any (92). La sèpsia i les seves complicacions, la disfunció múltiple d'òrgans i el xoc sèptic, representen aproximadament el 8% dels ingressos a les unitats de cures intensives pediàtriques (93). En general, s'ha produït una disminució de la mortalitat tant hospitalària com a UCIP (94), gràcies a campanyes de divulgació científica i guies de pràctica clínica que han permès fer un diagnòstic més precoç i prescriure tractaments més adequats. Tanmateix, la mortalitat per sèpsia es manté al voltant del 20% (95). Això fa que la sèpsia sigui un problema de salut pública important. Per aquest motiu, les últimes directrius de la Surviving Sepsis Campaign i de la American College of Critical Care Medicine per al suport hemodinàmic de nadons i nens amb xoc sèptic (84) recomanen que tots els centres tinguin una eina de reconeixement precoç de sèpsia.

El cribatge sistemàtic deriva de la premissa que el reconeixement precoç porta a iniciar més aviat el tractament, el que es tradueix amb una millora de la morbiditat i la mortalitat. Les eines de cribat es dissenyen per incrementar la seguretat en el reconeixement de sèpsia i empoderar als professionals de la salut a buscar una valoració mèdica ràpidament. Tot i que el mètode òptim o l'eina de cribatge no s'especifica, en aquestes guies, es suggereix que s'adapti l'eina al tipus de pacient, recursos i processos de cada institució. A més, s'ha vist que una eina de cribatge basada en els registres electrònics pot augmentar el rendiment millorant la sensibilitat; i, quan s'acobla a una avaluació clínica, s'incrementa l'especificitat.

Seguint l'esquema d'altres codis vitals posats en marxa pel servei català de salut (CODI ICTUS, CODI IAM,...), es va implementar, el 2015, el Codi Sèpsia Interhospitalari per proporcionar una

cobertura homogènia a tots els pacients independentment del lloc on es produeixi la primera atenció. L'objectiu general del Codi Sèpsia és facilitar la detecció precoç dels signes de disfunció d'òrgans en aquells pacients amb una història clínica compatible amb infecció, l'atenció inicial i la coordinació interhospitalària per optimitzar el tractament dels pacients amb sèpsia o xoc sèptic en format codi de risc vital. Requereix un suport tecnològic mínim i pot iniciar-se en el lloc de detecció on es troba el pacient, ja sigui hospitalari o extra hospitalari ja que els resultats de laboratori no en formen part per no endarrerir innecessàriament l'inici de les maniobres o tractament. La proposta és que es valori si existeix o no repercussió sistèmica en cada pacient que presenti una anamnesis compatible amb infecció, primer clínicament en format ABCDE i només si es necessari, i posteriorment, mitjançant biomarcadors analítics. Així es va proposar que s'avaluessin els següents punts pel pacient pediàtric:

- A: anamnesis compatible (febre o hipotèrmia compatible amb infecció) més 1 o més criteris de:
- B: *breathing* (taquipnea)
- C: *Circulation* (taquicàrdia o mala perfusió)
- D: *Disability* (decaigut o alteració del nivell de consciència)
- E: Exploració física (mal aspecte, petèquies o equimosis)

En funció del nivell d'afectació de cada punt, es generen dos nivells d'actuació diferents: la valoració clínica prioritzada o la valoració immediata i inici de la cadena de supervivència (16)(17) (Figura 1.8).

Aquest esquema, molt similar al qSOFA d'adults, no pondera de forma quantitativa cap de les variables. Aquest fet fa que la identificació de pacients sèptics sigui més observador depenent i menys acurada que una avaluació quantitativa.

La possibilitat de disposar de sistemes d'avaluació de pacients quantificables és un pas previ i necessari cap a la innovació tecnològica de l'atenció mèdica. La informatització del sistema sanitari

i l'ús de la història clínica electrònica a la majoria d'hospitals han ajudat al personal sanitari a donar una millor i més ràpida atenció als pacients, i té encara molt recorregut pendent. La incorporació de les eines de cribratge electròniques/automàtiques en l'atenció del pacient, com seria en el cas de la sèpsia, ha demostrat ser exitosa per diferents grups de recerca (96). Per arribar a aquesta eina de cribratge electrònica (definides com eTOOL a la literatura) i donat que els pacients pediàtrics tenen paràmetres específics per a l'edat i no tots els paràmetres del codi sèpsia tenen el mateix pes a l'hora de predir la sèpsia, vam observar que era necessari un primer pas de quantificació estadística del codi. Així doncs, per poder satisfer l'evolució d'un sistema sanitari que avança cap a l'automatització de processos i per ponderar el pes de cada variables hem quantificat amb èxit un Codi Sèpsia clínic en un model de puntuació que inclou les mateixes 4 variables del codi original (freqüència cardíaca, freqüència respiratòria, estat mental i aparença)(**Estudi 1**). Les 4 variables incloses, ja havien demostrat ser consistents en predir malalties greus en nens i adults (97)(98). La puntuació del model que oscil·la entre 0 i 8 punts i té un bon poder discriminatori.

L'aplicació pràctica de l'eina de cribratge seria la següent. El procés s'iniciaria per part de personal mèdic o d'infermeria fent-se la pregunta inicial per garantir una inclusió adequada al cribratge: "existeix preocupació de que el pacient pugui tenir una infecció i/o té o ha tingut febre o hipotèrmia en les últimes 4 hores?". En cas afirmatiu es calcularà la puntuació del Codi Sèpsia Quantificat. La obtenció d'una puntuació menor de 3 punts treu el pacient del circuit de cribratge i per tant s'ha de pensar un una infecció localitzada o en un diagnòstic alternatiu. Una puntuació igual o major de 3 però menor de 6 punts indica que el pacient pugui estar sèptic i per tant s'ha de fer una valoració clínica prioritzada. Si s'obté una puntuació igual o superior a 6 punts indica que el pacient està en procés de xoc i per tant la valoració ha de ser immediata i s'ha d'iniciar la cadena de ressuscitació (figura 6.1).

Un cop un pacient ha donat positiu en una eina de cribratge de sèpsia, i per tant es té una sospita de sèpsia, cal una avaluació clínica i iniciar tractament si es considera oportú però també són necessaris mètodes de confirmació del diagnòstic i estratificació de la gravetat. Esforçar-se per buscar mètodes per fer un diagnòstic precoç de la sèpsia és extremadament important per

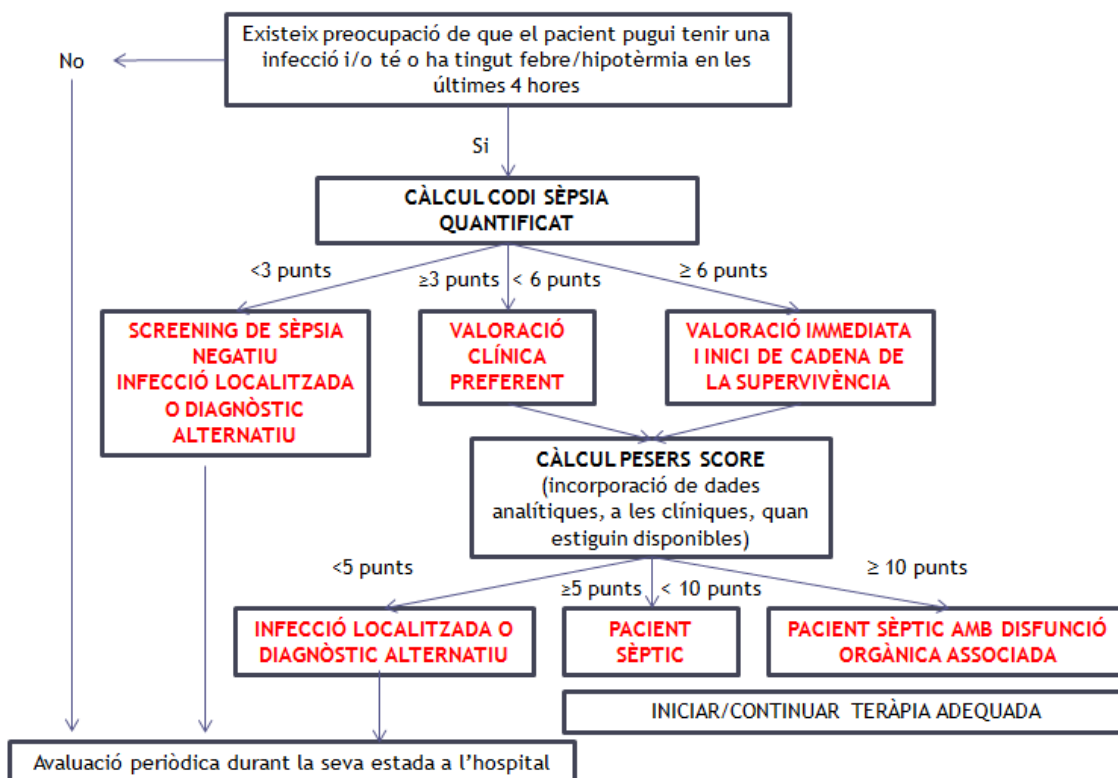


Figura 6.1: Aplicació pràctica en pacient individual del Codi Sèpsia Quantificat i l'escor PE-SERS. Imatge generada pel present grup de recerca

millorar els resultats dels pacients. A més, l'estratificació inicial de la sèpsia i la predicció de la fallida multiorgànica condueixen a tractaments més adequats i precoços, i a garantir l'ús òptim de recursos sanitaris. Arribar a aquests objectius basant-se només amb signes i símptomes clínics és difícil i aquí és on tenen un paper fonamental les proves diagnòstiques, com els biomarcadors, encara que amb les seves limitacions.

Respecte a les proves diagnòstiques per a la confirmació diagnòstica d'infecció bacteriana, el gold standard ha estat la presa de cultius (sang i altres líquids estèrils), però tenen el problema de ser poc sensibles. A la literatura es documenta, en el millor dels casos, només entre un 30 i un 50% d'identificació de patògens en pacients pediàtrics sèptics. Un altre problema és el retard en el temps de creixement dels cultius, que s'ha millorat parcialment amb l'ús d'espectrometria de masses (MALDI-TOF) i de panells de PCR multiplex en temps real. En qualsevol cas, el fet d'obtenir un cultiu positiu pot demostrar l'existència d'una infecció bacteriana però no necessàriament d'una

sèpsia.

Pel que fa a l'avaluació del risc de sèpsia (99), les puntuacions de risc validades actualment són complexes, adaptades de puntuacions d'adults (100)(101), i es centren principalment en predir la supervivència o la mort en malalts crítics. A més, aquestes puntuacions de risc han estat principalment dissenyades per predir l'evolució de grups de pacients enlloc del risc individual. Les millors escales de risc semblen ser el pSOFA i el PELOD-2 que han estat avaluades en pacients ingressats per infecció i, tenint en compte els criteris diagnòstics de Sepsis-3, han demostrat bons resultats per predir mortalitat intrahospitalària (80). No obstant estableixen el risc mitjançant variables de les primeres 24 hores i no en el moment inicial d'atenció al pacient.

Un enfocament per avaluar la infecció, diagnosticar la sèpsia i estimar la gravetat de la malaltia implica, probablement, l'ús de biomarcadors. Tot i així, encara no s'ha identificat cap biomarcador que diagnòstiqui amb precisió la sèpsia i predigui la seva gravetat. Està descrit en la literatura que una combinació de diversos d'ells podria resultar avantatjosa (19). Els nivells de proteïna C reactiva, procalcitonina i lactat ja estan inclosos a la pràctica clínica habitual. Tot i que la PCT sembla ser superior a la PCR en la detecció d'infeccions bacterianes agudes, la seva sensibilitat i especificitat pel diagnòstic i estratificació de la sèpsia és inferior a la desitjada. Les noves esperances es centren en altres marcadors biològics, com l'adrenomedulina. L'adrenomedulina és una proteïna que té accions de modulació immune, metabòlica i vascular. Els nivells sanguinis d'aquesta molècula augmenten en la sèpsia d'adults i pediàtrica (102)(103) i té un paper en la inducció de la circulació hiperdinàmica durant les primeres etapes de la sèpsia (61)(104)(105). Els estudis en adults sobre el diagnòstic de sèpsia són pocs, però sembla que la MR-proADM podria tenir un paper; la seva mesura, combinada amb la de la PCT, podria augmentar les probabilitats de diagnòstic (106)(107). El valor pronòstic de MR-proADM ha estat més àmpliament estudiat en adults. Els nivells de MR-proADM a l'ingrés a la UCI podrien predir l'estat del pacient amb una precisió similar a *Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II* (APACHE II) i *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II) (103) i podria predir la mortalitat intrahospitalària millor que la PCR o la PCT en pacients ingressats a la UCI (107). Els estudis sobre

la utilitat de MR-proADM en la infecció pediàtrica són encara escassos. En la sèpsia pediàtrica sembla ser útil per a l'estratificació, la predicció de la disfunció orgànica i la mortalitat, amb punts de tall consistents (47)(64)(108). La seva capacitat d'identificar infeccions bacterianes invasives en nadons febrils de bona aparença és escassa, però millora en combinació amb altres biomarcadors, com la PCT (109). En la pneumònia sembla identificar pacients amb complicacions, encara que amb punts de tall dispars (110)(111)(112)(113). En el pacient oncològic amb neutropènia, no prediu un hemocultiu positiu, però sembla identificar pacients d'alt risc, de totes maneres, cal més investigació i possiblement cal diferenciar entre pacients amb tumors sòlids i pacients amb tumors hematològics (114)(115)(116)(117). En pacients amb abdomen agut, es proposa el seu ús combinat amb PCR per identificar pacients de baix risc (118)(119). Finalment en les infeccions del tracte urinari sembla identificar pacients amb pielonefritis i pacients amb pielonefritis que desenvoluparan cicatrius renals (120)(121)(122)(123)(124).

Els resultats de l'**estudi 2** inclòs en aquesta tesi indiquen que la PCT sembla ser superior a MR-proADM per al diagnòstic de sèpsia en pediatria, resultats similars als d'Angeletti i col. en adults. En contrast amb aquest autor però, l'ús simultani d'ambdós biomarcadors no va augmentar la probabilitat de diagnosticar sèpsia. La comprovació dels nivells plasmàtics de la MR-proADM en la fase inicial de la sèpsia sí que va ser útil per avaluar la gravetat i el pronòstic d'aquests pacients i el seu valor sembla ser superior al de la PCT. La MR-proADM va obtenir una bona AUC per predir una sèpsia greu. Els nivells d'aquest biomarcador també es van veure significativament elevats en diferents variables de morbiditat: disfunció hemodinàmica i renal, els dies d'estada a la UCIP i la durada total de l'estada hospitalària. A causa de la baixa mortalitat, no es va poder utilitzar la mort com a resultat principal, de manera que en comptes d'això vam utilitzar fallides d'òrgans. Els nivells de MR-proADM també es van correlacionar amb els escores de gravetat, encara que la capacitat discriminativa del biomarcador va ser lleugerament menor. En poblacions d'adults s'han trobat resultats similars: la MR-proADM sembla millor que la PCT per predir la mortalitat hospitalària, éssent pitjor però que les puntuacions de gravetat(107). En aquest estudi, l'addició dels biomarcadors als escores de gravetat només va millorar lleugerament la precisió pronòstica. En

l'**estudi 2** presentat, l'addició de biomarcadors a les puntuacions de gravetat va també va millorar mínimament la precisió pronòstica. Malgrat això, cal tenir en compte que nivells significatius de biomarcadors en el moment de la sospita de sèpsia podrien predir l'evolució d'un pacient individual previ a que es produeixi una insuficiència orgànica i, per tant, la predicció es podria fer abans que només amb les escores de gravetat.

Els bons resultats d'aquest biomarcador en la sèpsia pediàtrica va motivar el seu ús en un escore dissenyat per confirmar i estratificar la sèpsia una vegada hi hagi un cribratge positiu detectat pel Codi Sèpsia, i que, per tant, minimitzi el factor experiència del clínic per a tractar aquests pacients. Així doncs, en l'**estudi 3** vam desenvolupar un model de predicció quantitativa per millorar el diagnòstic ràpid de la sèpsia i avaluar la seva gravetat en nens. Aquest model té un excel·lent poder de discriminació en pacients pediàtrics. L'escala de puntuació, que hem anomenat PESERS, és una escala contínua que inclou/combina 11 variables fàcilment disponibles: 3 signes vitals (freqüència cardíaca, freqüència respiratòria i pressió arterial sistòlica), 2 signes d'exploració física (discapacitat neurològica i mala perfusió de la pell), 5 variables analítiques en sang (el % de glòbuls blancs immadurs, relacionat amb la síndrome de resposta inflamatòria sistèmica, la proteïna C reactiva i la procalcitonina, com a biomarcadors d'infecció bacteriana, la MR-proADM com a biomarcador vascular/vasodilatació i el lactat com a biomarcador d'estrès oxidatiu) i la història personal d'immunosupressió. Tots els biomarcadors inclosos tenen un bon índex de rendiment i de temps.

L'aplicació en la pràctica clínica d'aquest model de predicció està esquematitzada en la figura 6.1. Un pacient amb un cribratge positiu, puntuació igual o major de 3 en el Codi Sèpsia Quantificat, passaria a fer-se una analítica. Amb el resultat de l'analítica es calcularia l'escore PESERS. Una puntuació menor de 5 punts indica que el pacient té una infecció localitzada o que s'ha de buscar un diagnòstic alternatiu. Una puntuació igual o major de 5 però inferior a 10 selecciona pacients sèptics i una puntuació igual i major de 10, pacients sèptics amb disfunció orgànica.

Fins la data, hi ha una manca de models predictius que ajudin en el diagnòstic i l'avaluació precoç de la sèpsia pediàtrica que es puguin aplicar en el moment precís de detectar la febre. Alguns

grups han desenvolupat un model de puntuació de risc específic per als pacients pediàtrics, tot i que les dades es van recollir durant les primeres 24 hores (125)(65). Pel que fa al diagnòstic, Ecobar GJ. i col. van desenvolupar un algorisme d'estratificació quantitativa per al risc de sèpsia d'inici precoç en nounats (126) i Alishah M. i col. va desenvolupar una eina de desencadenament ràpid de sèpsia pediàtrica per implementar-la en un país de baixa renda per càpita (127), ambdós amb bons resultats.

Tot i que un deteriorament clínic greu d'un pacient implica que s'ha de començar la reanimació immediatament, la implementació d'un model de predicció com la puntuació PESER podria millorar el diagnòstic de sèpsia, permetria al clínic un tractament més dirigit en els casos de sèpsia i evitaria intervencions innecessàries o inadequades en pacients que presentin una malaltia inflamatòria desencadenada per una altra procés no relacionat amb infecció o que presentin febre per infeccions bacterianes o víriques sense sèpsia.

La puntuació PESERS va demostrar també una excel·lent precisió pronòstica en termes de sèpsia amb disfunció d'òrgans i discriminació de xoc sèptic, comparable amb pSOFA i PELOD-2 i significativament millor que PRISM III. El seu ús per estratificar el risc també podria millorar els resultats dels pacients sèptics i ajudar a optimitzar els recursos sanitaris i el flux de pacients. El major avantatge és que aquesta puntuació permetria aquest pronòstic en el moment de l'aparició de la febre i de forma individualitzada, dirigint-nos cap a la medicina personalitzada.

De la mateixa manera que és difícil predir l'evolució a sèpsia d'un pacient febril en el primer moment, també és difícil, una vegada arribat al punt de la fallida multiorgànica i del xoc sèptic, saber en quins casos serà reversible amb tècniques de suport "convencional" i en quins casos es requeriran tècniques més invasives. Dit d'una altra manera, és difícil seleccionar el moment i els pacients qui sotmetre a ECMO donat que no és una tècnica exempta de riscos.

Ja s'ha comentat que tot i els avenços en els tractaments del pacient crític, la sèpsia és una causa de important mort entre els nens a tot el món, essent el desenvolupament de xoc i la síndrome de disfunció multiorgànica els factors més determinants de la mortalitat. En les guies de l'American College of Critical Care Medicine pel suport hemodinàmic del nen i nounat sèptics i en les guies

de la Surviving Sepsis Campaign es suggereix l'ús de ECMO en pacients pediàtrics i nounats amb xoc sèptic refractari que no respon als fluids ni al suport inotròpic (84)(95)(128)(129). Fins a l'última dècada, l'ECMO per al xoc sèptic refractari era coneguda per la seva elevada mortalitat i morbiditat; per tant, no es recomanava o fins i tot estava contraindicada. No obstant, una revisió recent (2017) de l'*Extracorporeal Life Support Organization* (ELSO) va assenyalar que la supervivència del xoc sèptic refractari pediàtric sotmès a ECMO havia millorat en els últims anys, tot i que el rang de supervivència encara és ampli, entre el 27 i el 75% depenent de la sèrie (83)(85)(87)(130)(131). Aquest èxit es podria explicar per la major experiència dels centres mèdics de referència d'ECMO i la millora de l'equipament necessari per implantar aquest suport.

L'**estudi 4** de la present tesi dona suport a l'ús de l'ECMO en el xoc sèptic refractari, i també vam veure una millora de la supervivència en els darrers anys. La disfunció miocardiàcia es produeix en el 40-60% dels pacients sèptics; es caracteritza per la dilatació ventricular i la reducció de la sortida del ventricle esquerre i és més freqüent en nounats i nens petits. Tot i que l'ECMO no és curativa, aquesta teràpia substitueix temporalment la funció cardíaca i pulmonar i pot ser útil en pacients amb xoc sèptic refractari amb patró d'insuficiència miocardiàcia. Altres pacients, principalment nens grans i adults, poden manifestar un xoc sèptic vasoplègic, no només relacionat amb l'edat sinó també amb certs patògens com *S. pneumoniae* i els bacteris gram negatius (134). Tal com suggereixen MacLaren i col., l'ECMO de canulació central pot ser una solució per a aquests casos perquè és possible un augment dels fluxos (131). En el nostre estudi, els pacients amb xoc sèptic vasoplègic, van tenir pitjors resultats (mortalitat del 80%) així que, en aquests pacients, la indicació d'ECMO és menys clara i s'ha d'avaluar amb precaució.

En els darrers anys, s'ha publicat un article amb un model de predicció de mortalitat en nen que entren en ECMO (135), però no s'han informat predictors clars de resultats positius o negatius en el pacient pediàtric que entra en ECMO per sèpsia, tret de l'associació amb la canulació central que aconsegueix majors fluxos i la supervivència. En el nostre estudi, aquells amb una evolució de sèpsia més llarga abans de l'ECMO (la majoria d'ells transferits d'altres hospitals i amb major suport respiratori i pitjor estat hemodinàmic) tenien significativament menys possibilitats de

supervivència, fet que recolza l'estudi de Cvetkovic i col. (136). Per tant és convenient traslladar aquests pacients a un centre amb el suport necessari en cada moment. No obstant, la infecció per *S. pneumoniae* va ser l'únic factor independent de mortalitat al fer l'anàlisi multivariant. També, d'acord amb el reportat a la literatura, els pacients nounats, a pesar d'estar més deteriorats a l'inici de la ECMO, tenen millors resultats. Una possible explicació és la presència d'hipertensió pulmonar secundària a sèpsia que milloraria immediatament al iniciar el suport extra corpori.

6.1 El futur

Com s'ha detectat en aquesta tesi, i de forma repetitiva en la literatura, són necessàries, i de forma urgent, noves definicions de sèpsia en pediatria, així com criteris d'insuficiència orgànica pediàtrica unificats.

Un cop validats el Codi Sèpsia Quantificat i l'escore PESERS, el següent pas és transformar-los en calculadores que es podran incorporar a la història clínica informatitzada del nostre centre. D'aquesta manera el càlcul d'ambdós serà més senzill, tot i que en un primer moment les variables s'hauran d'introduir de forma manual. En un futur proper, les variables es podran captar directament des de la història clínica informatitzada de forma automàtica, per a fer els càlculs i generar directament un sistema d'alarmes en forma de semàfor de colors. Seguidament es podran definir els passos a seguir per a poder transferir la calculadora a altres centres sanitaris per tal d'automatitzar el procés de cribratge, diagnòstic i estratificació de sèpsia, ajudant als professionals en el seu dia a dia.

Com a alternativa per aquells centres on el sistema informàtic no suporti aquesta tecnologia, una aplicació mòbil tipus calculadora podria ser d'utilitat.

L'automatització els dos processos també permetrà disposar d'informació emmagatzemada en el núvol, que capacitarà l'anàlisi de grans volums de dades relacionades amb la sèpsia en poc temps. Per tant, es podran reavaluar de forma periòdica aquestes eines i hi haurà la possibilitat de desenvolupar-ne d'altres que permetin, per exemple, seleccionar els millors candidats a suport

amb ECMO, oferint més possibilitat de supervivència.

Per últim cal continuar la recerca de biomarcadors que identifiquin pacients en risc de desbalanç entre la lluita contra el microorganisme i la sobre inflamació descontrolada. El desenvolupament del panell amb la combinació correcta de biomarcadors permetria tant la identificació de pacients febrils amb facilitat de fer sèpsia com aquells amb disfunció multiorgànica poc probable de revertir i per tant tributaris d'ECMO.

7

Conclusions

1. S'ha quantificat amb èxit el Codi Sèpsia com a eina de cribatge de sèpsia en pediatria, i el model resultant té un excel·lent poder discriminatori. Es necessiten estudis addicionals per a la validació externa abans d'implementar-la com a eina electrònica automàtica.
2. Ambdós biomarcadors, PCT i MR-proADM, són útils en la sèpsia:
 - 2.1. La PCT sembla ser superior a MR-proADM per diagnosticar la sèpsia. L'ús simultani d'ambdós biomarcadors no augmenta la probabilitat d'un diagnòstic.
 - 2.2. La determinació dels nivells plasmàtics de MR-proADM en la fase inicial de la sèpsia és útil per avaluar la gravetat i el pronòstic d'aquests pacients, i és superior a la PCT.
 - 2.3. Els nivells de MR-proADM mostren una correlació positiva significativa amb les puntuacions de gravetat PRISMIII, PELOD-2 i pSOFA, però la seva addició millora la precisió del pronòstic només lleugerament. Tot i que la capacitat discriminatòria de la MR-proADM per identificar pacients amb sèpsia associada a disfunció orgànica va ser inferior a les puntuacions de gravetat avaluades (PRISM III; PELOD-2 i pSOFA), aquest biomarcador podria ajudar a fer l'estratificació abans que es produeixi la insuficiència orgànica.
3. L'escala de puntuació o escore PESERS es proposa com a model multivariable per la con-

firmació i estratificació de la sèpsia pediàtrica.

- 3.1. El model va mostrar una capacitat discriminatòria adequada i una precisió suficient en l'identificació dels pacients sèptics, la qual cosa té una gran importància clínica per la potencial millora del resultat individual del pacient i l'optimització de recursos.
- 3.2. Els resultats de l'escore PESERS en quant a estratificació i predicció de gravetat són comparables amb altres escores validats (PRISM III, PESERS-2 i pSOFA) amb l'avantatge que està dissenyada pel seu ús en el moment d'inici de la febre i no per l'avaluació durant les primeres 24 hores.
4. Un cop confirmat el diagnòstic de sèpsia, si l'evolució és cap fa fallida multiorgànica i xoc sèptic refractari a catecolamines s'ha de valorar l'ús de oxigenació per membrana extracorpòria com a suport. Si es preveu aquesta evolució, el pacient ha de ser traslladat en un centre amb capacitat de realitzar ECMO el més aviat possible. No obstant, aquesta teràpia s'ha d'utilitzar amb cautela si ens trobem davant d'un pacient amb patró vasoplègic i no es té capacitat d'aplicar alts fluxos en la teràpia.

8

Bibliografia

1. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and Septic Shock: A History. *Crit Care Clin.* 2009;25(1):83–101.
2. Thurston AJ. Of blood, inflammation and gunshot wounds: The history of the control of sepsis. *Aust N Z J Surg.* 2000;70(12):855–61.
3. Baron RM, Baron MJ, Perrella MA. Pathobiology of sepsis: Are we still asking the same questions? *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006;34(2):129–34.
4. Francoeur JR. Joseph Lister: Surgeon scientist (1827-1912). *J Invest Surg.* 2000;13(3):129–32.
5. Beutler B, Rietschel ET. Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(2):169–76.
6. Cerra F. The systemic septic response: multiple systems organ failure. *Crit Care Clin.* 1985;1(3):591–607.
7. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest.* 1997;112(1):235–43.
8. Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N Engl J Med.* 2003;348(2):138–50.
9. Wong HR, Cvijanovich NZ, Anas N, Allen GL, Thomas NJ, Bigham MT, et al. Developing a

- Clinically Feasible Personalized Medicine Approach to Pediatric Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(3):309–15.
10. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM Consensus Conference on Sepsis and Organ Failure. *Chest.* 1992;101(6):1481–3.
 11. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992;101(6):1644–55.
 12. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250–6.
 13. 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.
 14. Opal SM, Rubenfeld GD, Poll T Van Der, Vincent J, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). 2016;315(8):801–10.
 15. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;
 16. Yébenes JC, Lorencio C, Esteban E, Espinosa L, Badia JM, Capdevila JA, et al. Interhospital Sepsis Code in Catalonia (Spain): Territorial model for initial care of patients with sepsis. *Med Intensiva.* 2020;44(1):36–45.
 17. Arróliga Araica; Blandón Ruíz. *CatSalut.* Instrucció 11/2015 Codi sèpsia greu (CSG). Ordenació i configuració del model organitzatiu i dispositius per a l'atenció inicial a pacients amb sèpsia greu. 2015;3(2):54–67.
 18. Lanzotti VS, Póvoa P, Soares M, Lapa E Silva JR, Barbosa AP, Salluh JIF. Use of biomarkers in pediatric sepsis: Literature review. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2016;28(4):472–82.
 19. Z Oikonomakou M, Gkentzi D, Gogos C, Akinosoglou K. Biomarkers in pediatric sepsis: A review of recent literature. *Biomark Med.* 2020;14(10):895–917.
 20. Standage SW, Wong HR. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. *Expert Rev Anti*

-
- Infect Ther. 2011;9(1):71–9.
21. Wang K, Bhandari V, Giuliano Jr JS, Hern CSO, Shattuck MD, Kirby M. Angiotensin-1 , Angiotensin-2 and Bicarbonate as Diagnostic Biomarkers in Children with Severe Sepsis. PLoS One. 2014;9(9):e108461.
 22. Fitrolaki D, Dimitriou H, Kalmanti M, Briassoulis G. CD64-Neutrophil expression and stress metabolic patterns in early sepsis and severe traumatic brain injury in children. BMC Pediatr. 2013;13:31.
 23. Juskewitch JE, Abraham RS, League SC, Jenkins SM, Smith CY, Enders FT, et al. Monocyte hla-dr expression and neutrophil cd64 expression as biomarkers of infection in critically ill neonates and infants. Pediatr Res. 2015;78(6):683–90.
 24. Reed L, Carroll J, Cummings A, Markwell S, Wall J, Duong M. Serum lactate as a screening tool and predictor of outcome in pediatric patients presenting to the emergency department with suspected infection. Pediatr Emerg Care. 2013;29(7):787–91.
 25. Gorgis N, Asselin JM, Fontana C, Heidersbach RS, Flori HR, Ward SL. Evaluation of the Association of Early Elevated Lactate with Outcomes in Children with Severe Sepsis or Septic Shock. Pediatr Emerg Care. 2019;35(10):661–5.
 26. Kim YA, Ha EJ, Jhang WK, Park SJ. Early blood lactate area as a prognostic marker in pediatric septic shock. Intensive Care Med. 2013;39(10):1818–23.
 27. Carcillo JA, Sward K, Halstead ES, Telford R, Jimenez-Bacardi A, Shakoory B, et al. A Systemic Inflammation Mortality Risk Assessment Contingency Table for Severe Sepsis. Pediatr Crit Care Med. 2017;18(2):143–50.
 28. Tonial CT, Garcia PCR, Schweitzer LC, Costa CAD, Bruno F, Fiori HH, et al. Cardiac dysfunction and ferritin as early markers of severity in pediatric sepsis. J Pediatr (Rio J). 2017;93(3):301–7.
 29. Mickiewicz B, Thompson GC, Blackwood J, Jenne CN, Winston BW, Vogel HJ, et al. Development of metabolic and inflammatory mediator biomarker phenotyping for early diagnosis and triage of pediatric sepsis. Crit Care. 2015;19(1):320.
 30. Clos TW Du. Pentraxins: Structure , Function , and Role in Inflammation. ISRN Inflamm.

- 2013;379040.
31. Niehues T. C-reactive protein and other biomarkers — the sense and non-sense of using inflammation biomarkers for the diagnosis of severe bacterial infection. *LymphoSign J.* 2018;5(2):35–47.
 32. Hengst JM. The role of C-reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis. *Adv Neonatal Care.* 2003;3(1):3–13.
 33. Mcwilliam S, Riordan A. How to use: C-reactive protein. *Arch Dis Child Educ Pr Ed.* 2010;95(2):55–8.
 34. Sanders S, Barnett A, Correa-Velez I, Coulthard M, Doust J. Systematic Review of the Diagnostic Accuracy of C-Reactive Protein to Detect Bacterial Infection in Nonhospitalized Infants and Children with Fever. *J Pediatr.* 2008;153(4):570–4.
 35. Díaz MG, García RP, Gamero DB, González-tomé MI, Romero PC, Marín MM. Lack of Accuracy of Biomarkers and Physical Examination to Detect Bacterial Infection in Febrile Infants. *Pediatr Emerg Care.* 2016;32(10):664–8.
 36. Zarkesh M, Sedaghat F, Heidarzadeh A, Tabrizi M. Diagnostic Value of IL-6 , CRP , WBC , and Absolute Neutrophil Count to Predict Serious Bacterial Infection in Febrile Infants. *Acta Med Iran.* 2015;53(7):408–11.
 37. Salluh JIF, Lisboa T. C-reactive protein in community-acquired sepsis: you can teach new tricks to an old dog. *Crit Care.* 2011;15(5):186.
 38. Mangogna A, Agostinis C. Overview of procalcitonin in pregnancy and in pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol.* 2019;198(1):37–46.
 39. Davies J. Procalcitonin. *J Clin Pathol.* 2015;68(9):675–9.
 40. Love J, Clinique DB. Procalcitonin Increase Normal Subjects. 2015;(January):6–9.
 41. 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):426–35.
 42. Sahu S, Dutta G. Emerging evidence for serum procalcitonin estimation at point-of-care and advancement in quantitative sensing strategies over the past decade. *Sensors Int.* 2021;2:100107.

-
43. Bobillo-Perez S, Rodríguez-Fanjul J, Jordan Garcia I. Is Procalcitonin Useful in Pediatric Critical Care Patients? *Biomark Insights*. 2018;13:1177271918792244.
 44. Mathew B, Dinesh R, Vijaya T. The Use of Procalcitonin as a Marker of Sepsis in Children. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(2):305–7.
 45. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993;341(8844):515–8.
 46. Luaces-Cubells C, Mintegi S, García-García J, Astobiza E, Garrido-Romero R, Velasco-Rodríguez 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):645–7.
 47. Rey C, García-Hernández I, Concha A, Martínez-Camblor P, Botrán M, Medina A, et al. Pro-adrenomedullin, pro-endothelin-1, procalcitonin, C-reactive protein and mortality risk in critically ill children: a prospective study. *Crit Care*. 2013;17(5):R240.
 48. Cies J, Chopra A. Procalcitonin use in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(9):984–6.
 49. Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, Jenkner A, Balduzzi S, Calò Carducci F, et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: A meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):302.
 50. Milcent K, Faesch S, Guen CG Le, Dubos F, Poulalhon C, Badier I, et al. Use of Procalcitonin Assays to Predict Serious Bacterial Infection in Young Febrile Infants. *JAMA Pediatr*. 2016;170(1):62–9.
 51. Maniaci V, Dauber A, Weiss S, Nylen E, Becker KL, Bachur R. Procalcitonin in young febrile infants for the detection of Serious bacterial infections. *Pediatrics*. 2008;122(4):701–10.
 52. Lautz AJ, Dziorny AC, Denson AR, O'Connor KA, Chilutti MR, Ross RK, et al. Value of Procalcitonin Measurement for Early Evidence of Severe Bacterial Infections in the Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr*. 2016;179:74–81.
 53. Van der Kaay DCM, De Kleijn ED, De Rijke YB, Hop WCJ, De Groot R, Hazelzet JA. Procalcitonin as a prognostic marker in meningococcal disease. *Intensive Care Med*.

- 2002;28(11):1606–12.
54. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;192(2):553–60.
 55. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A. Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides.* 2004;25(8):1369–72.
 56. Nishikimi T, Nakagawa Y. Adrenomedullin as a Biomarker of Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2018;14(1):49–55.
 57. Ichiki Y, Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Matsuo H, Eta T. Distribution and characterization of immunoreactive adrenomedullin in human tissue and plasma. *FEBS Lett* 338. 1994;338(1):6–10.
 58. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a Multifunctional Regulatory Peptide*. *Endocr Rev.* 2014;21:138–67.
 59. Eto T. A review of the biological properties and clinical implications of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP), hypotensive and vasodilating peptides. *Peptides.* 2001;22(11):1693–711.
 60. Samson WK. Adrenomedullin and the control of fluid and electrolyte homeostasis. *Annu Rev Physiol.* 1999;61:363–89.
 61. Hirata Y, Mitaka C, Sato K, Nagura T, Tsunoda Y, Amaha K et al., Increased Circulating Adrenomedullin, a Novel Vasodilatory Peptide, in Sepsis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(4):1449–53.
 62. Pio R, Martinez A, Unsworth EJ, Kowalak JA, Bengoechea JA, Zipfel PF, et al. Complement Factor H Is a Serum-binding Protein for Adrenomedullin , and the Resulting Complex Modulates the Bioactivities of Both Partners Complement Factor H Is a Serum-binding Protein for Adrenomedullin , and the Resultin. *J Biol Chem.* 2001;276(15):12292–300.
 63. Jordan I, Corniero P BM, Ortiz J VD, Velasco J CJ, E E. Adrenomedullin is a useful biomarker for the prognosis of critically ill septic children. *Biomark Med.* 2014;8(9):1065–72.
 64. Lan J, Zhang Y, Sun Z, Liu W, Zhang C, Lan J, et al. ROC curve analysis of the significance

-
- of PCT combined with MR-proADM in the early diagnosis of childhood sepsis. *Int J Clin Exp Med*. 2019;12(7):9005–10.
65. Chen M, Lu X, Hu L, Liu P, Zhao W, Yan H, et al. Development and validation of a mortality risk model for pediatric sepsis. *Med (United States)*. 2017;96(20):e6923.
66. Wong HR, Cvijanovich NZ, Anas N, Allen GL, Thomas NJ, Bigham MT, 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):2010–7.
67. Hur M, Kim H, Lee S, Cristofano F, Magrini L, Marino R, et al. Diagnostic and prognostic utilities of multimarkers approach using procalcitonin, B-type natriuretic peptide, and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in critically ill patients with suspected sepsis. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):1–8.
68. Gibot S, Béné MC, Noel R, Massin F, Guy J, Cravoisy A, et al. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(1):65–71.
69. Downes KJ, Fitzgerald JC, Schriver E, Boge CLK, Russo ME, Weiss SL, et al. Implementation of a Pragmatic Biomarker-Driven Algorithm to Guide Antibiotic Use in the Pediatric Intensive Care Unit: The Optimizing Antibiotic Strategies in Sepsis (OASIS) II Study. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2020;9(1):36–43.
70. Lamping F, Jack T, Rübsamen N, Sasse M, Beerbaum P, Mikolajczyk RT, et al. Development and validation of a diagnostic model for early differentiation of sepsis and non-infectious SIRS in critically ill children - A data-driven approach using machine-learning algorithms. *BMC Pediatr*. 2018;18(112):1–11.
71. Gomez B, Mintegi S, Bressan S, Da Dalt L, Gervaix A, Lacroix L. Validation of the “step-by-step” approach in the management of young febrile infants. *Pediatrics*. 2016;138(2).
72. Tavladaki T, Spanaki AM, Dimitriou H, Kondili E, Choulaki C, Georgopoulos D, et al. Similar Metabolic, Innate Immunity, and Adipokine Profiles in Adult and Pediatric Sepsis Versus Systemic Inflammatory Response Syndrome-A Pilot Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(11):e494–505.
73. 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):1484–91.
74. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III An updated Pediatric Risk of Mortality score. *Crit Care Med.* 1996;24(5):743-52.
75. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Cotting J, et al. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet.* 2003;362(9379):192–7.
76. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F. PELOD-2: An Update of the PEdiatric Logistic Organ Dysfunction Score. *Crit Care Med.* 2013;41(6):1543–54.
77. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;315(8):801–10.
78. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children. *JAMA Pediatr.* 2017;171(10):1–9.
79. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr.* 2017;171(10):e172352.
80. Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, MacLaren G, Pilcher D. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2018;44(2):179-88.
81. Gehrman L, Hafner J, Montgomery D, Buckley K, Fortuna R. Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation: An Introduction for Emergency Medicine Physicians. *J Emerg Med.* 2015;49(4):552–60.
82. Meyer DM, Jessen ME. Results of Extracorporeal Membrane Oxygenation in Children With Sepsis. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(3):756–61.

-
83. Beca J, Butt W. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Refractory Septic Shock in Children. *Pediatrics*. 1994;93(5):726-9.
 84. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Critical Care Medicine*. 2017;45(6):1061–93.
 85. MacLaren G, Butt W, Best D, Donath S, Taylor A. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children: One institution’s experience. *Pediatr Crit Care Med*. 2007;8(5):447–51.
 86. Ruth A, Mccracken CE, Fortenberry JD, Hebbar KB. Extracorporeal therapies in pediatric severe sepsis: findings from the pediatric health-care information system. *Crit Care*. 2015;19:1–9.
 87. MacLaren G, Butt W, Best D, Donath S. Central extracorporeal membrane oxygenation for refractory pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(2):133–6.
 88. Bréchet N, Luyt C, Schmidt M, Chastre J, Combes A. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Support for Refractory Cardiovascular Dysfunction During Severe Bacterial Septic Shock. *Crit Care Med*. 2013;41(7):1616–26.
 89. Oberender F, Ganeshalingham A, Fortenberry JD, Hobson MJ, Houmes RJ, Morris KP, et al. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Versus Conventional Therapy in Severe Pediatric Septic Shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(10):965–72.
 90. Persson I, Andreas Ö, Arlbrandt M, Joakim S, Becedas D. A Machine Learning Sepsis Prediction Algorithm for Intended Intensive Care Unit Use (NAVOY Sepsis): Proof-of-Concept Study. *JMIR Form Res*. 2021;5(9):e28000.
 91. Benito Fernández J, Luaces Cubells C, Gelabert Colomé G, Anso Borda I. Actualización del sistema de codificación diagnóstica de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. *An Pediatr*. 2015;82(6):442.e1-442.e7.
 92. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018;6(3):223–30.

93. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(10):1147–57.
94. Ruth A, Mccracken C, Fortenberry J, Hall M, Simon H. Pediatric Severe Sepsis: Current Trends and Outcomes From the Pediatric Health Information Systems Database. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(9).
95. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Intensive Care Med.* 2020;64(Suppl 1):10–67.
96. Lloyd JK, Ahrens EA, Clark D, Dachenhaus T, Nuss KE. Automating a manual sepsis screening tool in a pediatric emergency department. *Appl Clin Inform.* 2018;9(4):803–8.
97. Thompson M, Coad N, Harnden A, Mayon-White R, Perera R, Mant D. How well do vital signs identify children with serious infections in paediatric emergency care? *Arch Dis Child.* 2009;94(11):888–93.
98. Fleming S, Gill P, Jones C, Taylor JA, Van Den Bruel A, Heneghan C, et al. The diagnostic value of capillary refill time for detecting serious illness in children: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(9):1–15.
99. Pérez DV, Jordan I, Esteban E, García-Soler P, Murga V, Bonil V, et al. Prognostic factors in pediatric sepsis study, from the spanish society of pediatric intensive care. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(2):152–7.
100. Van Nassau SC, van Beek RH, Driessen GJ, Hazelzet JA, van Wering HM, Boeddha NP. Translating Sepsis-3 criteria in children: Prognostic accuracy of age-adjusted quick SOFA score in children visiting the emergency department with suspected bacterial infection. *Front Pediatr.* 2018;6:1–7.
101. Romaine ST, Potter J, Khanijau A, McGalliard RJ, Wright JL, Sefton G, et al. Accuracy of a Modified qSOFA Score for Predicting Critical Care Admission in Febrile Children. *Pediatrics.* 2020;146(4):e20200782.
102. Sargentini V1, Colleparado D2, D Alessandro M2, Petralito G2, Ceccarelli G3, Alessandri

-
- F4, Piciocchi A5, Angeloni A6, Venditti M3 BA. Role of biomarkers in adult sepsis and their application for a good laboratory practice: a pilot study. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017;31(4):1147–54.
103. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Müller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care*. 2005;9(6):R816-24.
104. Zudaire E, Portal-nu S. The central role of adrenomedullin in host defense. *J Leukoc Biol*. 2006;80:237–44.
105. K Kitamura, K Kagawa, M Kawamoto, Y Ichiki, S Nakamura, H Matsuo TE. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993;192(2):553–60.
106. Angeletti S, Battistoni F, Fioravanti M, Bernardini S, Dicuonzo G. Procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin test combination in sepsis diagnosis. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(5):1059–67.
107. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, Lopez-Hoyos M, Santibañez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Med*. 2013;39(11):1945–52.
108. Jordan I, Corniero P, Balaguer M, Ortiz J, Vila D, Velasco J, et al. Adrenomedullin is a useful biomarker for the prognosis of critically ill septic children. *Biomark Med*. 2014;8(9):1065–72.
109. Benito J, Luaces-cubells C, Mintegi S. Lack of value of midregional pro-adrenomedullin and C-terminal pro-endothelin-1 for prediction of severe bacterial infections in infants with fever without a source. *Eur J Pediatr*. 2013;172(11):1441–9.
110. Sardà M, Calzada J, Hernández-Bou S, Claret G, Velasco J, Luaces C. Pro-adrenomedullin usefulness in the management of children with community- acquired pneumonia , a preliminar prospective observational study. *BMC Res Notes*. 2012;5:363–7.
111. Alcoba G, Manzano S, Lacroix L, Galetto-Lacour A, Gervaix A. Proadrenomedullin and copeptin in pediatric pneumonia: A prospective diagnostic accuracy study. *BMC Infect*

- Dis. 2015;15:347–50.
112. Esposito S, Gangi M Di, Cardinale F, Baraldi E, Corsini I, Dalt L Da, et al. Sensitivity and Specificity of Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1, Midregional Proatrial Natriuretic Peptide and Midregional Proadrenomedullin for Distinguishing Etiology and to Assess Severity in Community-Acquired Pneumonia. *PLoS One*. 2016;11(11):e0163262.
 113. Korkmaz M, Güzel A, Açikgöz M, Okuyucu A, Alaçam H. Reliability of Pro-adrenomedullin and Interleukin 1 β in Predicting Severity of Community-Acquired Pneumonia in Pediatric Patients. *Ann Clin Lab Sci*. 2018;48(1):81–9.
 114. Demirkaya M, Tugcu D, Akcay A, Aydogan G, Akici F, Salcioglu Z, et al. Adrenomedullin - A new marker in febrile neutropenia: Comparison with CRP and procalcitonin. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015;32(7):482–9.
 115. Kesik V, Ataş E, Gülcan Kurt Y, Aydın FN, Babacan O, Gülgün M, et al. Adrenomedullin predicts high risk and culture positivity in children with solid tumors suffering from neutropenic fever. *J Infect Chemother*. 2016;22(9):617–21.
 116. Agnello L, Bivona G, Parisi E, Lucido G, Iacona A, Ciaccio A, et al. Presepsin and Midregional Proadrenomedullin in Pediatric Oncologic Patients with Febrile Neutropenia. *Lab Med*. 2020;51(6):585–91.
 117. Fawzi MM, Omran AA, Masood BA. Serum level of midregional fragment of proadrenomedullin as an early sepsis marker in severely neutropenic patients with hematologic malignancies. *Egypt J Haematol*. 2019;44:118–23.
 118. Míguez C, Souverbielle CT, Haro A, Rn GG, Pérez-egido L, García-gamiz M, et al. Evaluation of proadrenomedullin as a diagnostic or prognostic biomarker of acute appendicitis in children. *Am J Emerg Med*. 2016;34(12):2298–305.
 119. Oikonomopoulou N, Míguez-navarro C, Rivas-garcía A, García M, López-lópez R, Oliverás P, et al. Assessment of proadrenomedullin as diagnostic or prognostic biomarker of acute appendicitis in children with acute abdominal pain. *Am J Emerg Med*. 2019;37(7):1289–94.
 120. Dötsch J, Hänze J, Knüfer V, Steinb J, Dittrich K, Seidel A, et al. Increased urinary

- adrenomedullin excretion in children with urinary- tract infection. *Nephrol Dial Transpl.* 1998;13(7):1686–9.
121. Kalman S, Buyan N, Yürekli M, Özkaya O, Lu SBG, Lu OGUZSG. Plasma and urinary adrenomedullin levels in children with acute pyelonephritis. *Nephrology.* 2005;10(5):487–90.
122. Sharifian M, Zand R, Ahmadi M, Ziaee S, Mohkam M, Dalirani R, et al. Urinary Adrenomedullin Level in Children With Acute Pyelonephritis Before and After Treatment. *Iran J Kidney Dis.* 2013;7(4):277-81.
123. Cetin N, Kiraz Z, Gencler A. Serum Presepsin, Proadrenomedullin and Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (TREM-1) as Biomarkers for the Diagnosis of Acute Pyelonephritis. *Indian Pediatr.* 2020;57(8):715–8.
124. Peñalver R, Rupérez M, Alvarez-Sala L, Torregrosa A, Casas M, Bañuelos L, et al. MR-Proadrenomedullin as biomarker of renal damage in urinary tract infection in children. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):292–9.
125. Hu L, Zhu Y, Chen M, Li X, Lu X, Liang Y, et al. Development and validation of a disease severity scoring model for pediatric sepsis. *Iran J Public Health.* 2016;45(7):875–84.
126. Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, Turk BJ, Kuzniewicz MW, Walsh EM, et al. Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns ≥ 34 weeks' gestation. *Pediatrics.* 2014;133(1):30–6.
127. Mawji A, Li E, Komugisha C, Akech S, Dunsmuir D, Wiens MO, et al. Smart triage: Triage and management of sepsis in children using the point-of-care Pediatric Rapid Sepsis Trigger (PRST) tool. *BMC Health Serv Res.* 2020;20(1):1–13.
128. Dellinger RP, Levy MM, Opal SM, Sevransky JE, Douglas IS, Osborn TM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Car Med.* 2013;41(2):580-637.
129. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3): 304–77.
130. McCune S, Short BL, Miller MK, Lotze A, Anderson KD.. Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy in Neonates With Septic Shock. *J Pediatric Surg.* 1990;25(5):479–82.

131. Tembo M, Harvey C, Duthie M, Pooboni S, Whitelaw J, Pandya H, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children: One institution's experience. Letters to the Editor. *Pediatr Crit Care Med.* 2009;10(4):534–5.
132. Inwald DP, Tasker RC, Peters MJ, Nadel S. 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;94:348–53.
133. Sivarajan VB, Almodovar MC, Rodefeld MD, Laussen PC. Pediatric Extracorporeal Life Support in Specialized Situations. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14:51–61.
134. Askim A, Mehl A, Paulsen J, Dewan A, Vestrheim D, Åsvold B. Epidemiology and outcome of sepsis in adult patients with *Streptococcus pneumoniae* infection in a Norwegian county 1993 – 2011: an observational study. *BMC Infect Dis.* 2016;16:223.
135. Bailly DK, Reeder RW, Winder M, Barbaro RP, Pollack MM, Moler FW, et al. Development of the Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation Prediction (PEP) Model for Risk Adjusting Mortality. *Pediatr Crit Care Med.* 2019;20(5):426–34.
136. Cvetkovic M, Lutman D, Ramnarayan P, Pathan N, Inwald DP, Peters MJ. Timing of Death in Children Referred for Intensive Care With Severe Sepsis: Implications for Interventional Studies. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(5):410–7.