

Aggiornamento dei criteri per la diagnosi di sepsi in età pediatrica al tempo dei big data: campione esteso, eterogeneo e AI dietro la stesura dei nuovi criteri di sepsi e shock settico in età pediatrica

Schlapbach LJ, et al.

International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock

JAMA. 2024 Feb 27;331(8):665-674. doi: 10.1001/jama.2024.0179. PMID: 38245889; PMCID: PMC10900966

Rubrica *L'articolodelmese*

commento di Giuseppe Pagano

Pediatra, Terapia Intensiva Pediatrica. Ospedale Borgo Trento di Verona

La sepsi rappresenta un grave problema di salute pubblica e interessa ogni anno circa 25 milioni di bambini in tutto il mondo, la maggior parte dei quali di età inferiore ai 5 anni con una mortalità di circa il 13% e con conseguenze gravi in circa 1 su 3 sopravvissuti. La maggior parte dei bambini colpiti ha meno di 5 anni. Forse la creazione di questo score rappresenta l'emblema della famosa frase che "il bambino non è un piccolo adulto". Ma ancora l'ampia forbice dell'età pediatrica comporta il fatto che in questa fascia di popolazione esiste un'epidemiologia diversa, comorbidità diverse, sistemi immunitari diversi, caratteristiche di sviluppo diverse e persino esiti diversi rispetto agli adulti con sepsi, come ha spiegato uno degli autori dell'articolo. I nuovi "Phoenix Pediatric Sepsis Criteria" definiscono la sepsi come una risposta grave a un'infezione che coinvolge la disfunzione d'organo, in contrapposizione a una precedente attenzione all'infiammazione sistemica (SIRS) delle vecchie linee guida (LG) del 2005. Questi nuovi criteri hanno due peculiarità: per la prima volta la loro stesura oltre al numero alto di informazioni di 3.5 milioni di bambini di tutto il mondo, affetti da sepsi, utilizza dati di bambini provenienti sia da paesi industrializzati che da paesi in via di sviluppo, la seconda caratteristica è offerta dal fatto che i dati raccolti hanno visto il contributo dell'intelligenza artificiale e dei cosiddetti "BIG DATA" per l'estrapolazione delle informazioni necessarie a costruire lo score. Gli autori hanno applicato metodi di apprendimento automatico per estrapolare dall'analisi dei dati criteri basati sull'evidenza per diagnosticare la sepsi in età pediatrica.

Updating criteria for pediatric sepsis diagnosis in the time of big data: large, heterogeneous, and AI sample behind the drafting of new criteria for pediatric sepsis and septic shock

Sepsis is a serious public health problem, affecting about 25 million children worldwide each year, most of them under 5 years of age, with a mortality rate of about 13% and serious consequences in about 1 in 3 survivors. Most of the affected children are less than 5 years old. Perhaps the creation of this score represents the emblem of the famous phrase that "the child is not a small adult." But still the wide range of pediatric age implies that there is a different epidemiology, different comorbidities, different immune systems, different developmental characteristics, and even different outcomes in this population group than in adults with sepsis, as explained by one of the authors of the article. The new "Phoenix Pediatric Sepsis Criteria" define sepsis as a severe response to infection involving organ dysfunction, as opposed to an earlier focus on systemic

inflammation (SIRS) in the old guidelines (LG) from 2005. These new criteria have two peculiarities: for the first time, their drafting in addition to the high number of information from 3.5 million children worldwide with sepsis uses data from children from both industrialized and developing countries, the second feature is offered by the fact that the data collected saw the contribution of artificial intelligence and so-called "BIG DATA" for the extrapolation of the information needed to construct the score. The authors applied machine learning methods to extrapolate from data analysis evidence-based criteria for diagnosing pediatric sepsis

Dal 2005 al 2024 cosa è cambiato lungo la strada

L'ultima definizione di sepsi in età pediatrica, derivata dall'opinione di esperti risale al 2005 e classificava la sepsi come l'associazione dell'evidenza di infezione sospetta o accertata, associata a una sindrome da risposta infiammatoria sistemica eccessiva (SIRS). Lo stesso documento introduceva la definizione di "sepsi severa" come una sepsi in presenza di disfunzione cardiovascolare, disfunzione respiratoria o disfunzione di 2 o più apparati; infine lo shock settico veniva definito come sepsi con ipotensione che necessita di farmaci vasoattivi e che persiste nonostante la somministrazione di 40 ml/kg di fluidi isotonici in 60 minuti. Il primo limite di questa consensus, tuttavia, stava nel fatto che è stata fatta partendo da autori che lavoravano in setting ospedalieri di paesi ad elevate risorse, ciò non lo rendeva applicabile in contesti a basse risorse dove per altro le percentuali di bambini con sepsi sono più elevate e con esiti più importanti in termini di morbilità e mortalità sepsi correlate [1]. I criteri SIRS hanno scarso valore predittivo e includono il termine ridondante della "sepsi grave". Per i motivi suddetti nel 2016 un gruppo di esperti ridefinì la sepsi passando da infezione associata a una risposta infiammatoria (SIRS), a evidenza di infezione associata a disfunzione d'organo identificata mediante il SOFA score (Sequential Organ Failure Assessment) (Tabella 1) senza tuttavia che ci fossero elementi specifici per l'età pediatrica e dove i criteri SOFA nei bambini con infezione apparivano meno chiari [2-3]. Gli autori in questa nuova definizione parlavano di sepsi in presenza di disfunzione d'organo (incremento di almeno 2 punti nel punteggio totale del SOFA score conseguente all'infezione) potenzialmente letale, causata da una risposta disregolata dell'organismo a un'infezione e di shock settico come una sepsi che necessita di vasopressori per mantenere pressione arteriosa media ≥ 65 mmHg e che presenta livelli di lattato sierico > 2

Tabella 1. Pediatric Sequential Organ Failure Assessment (pSOFA)

Variables	Score	Score				
		0	1	2	3	4
Respiratory	PaO ₂ :FiO ₂ or	≥400	300-399	200-299	100-199 with respiratory support	<100 with respiratory support
	SpO ₂ :FiO ₂	≥292	100-149	50-99	20-49	<20
Coagulation	Platelet count (x10 ³ /μL)	≥150	100-149	50-99	20-49	<20
Hepatic	Total bilirubin (mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
	<1 mo	≥46	<46			
Cardiovascular - MAP by age group or vasoactive infusion, mmHg or μg/kg/min/d	1-11 mo	≥55	<55	Dopamine hydrochloride ≤5	Dopamine hydrochloride >5 or epinephrine	Dopamine hydrochloride >15 or epinephrine
	12-23 mo	≥60	<60	ordobutamine hydrochloride	≤0.1 or norepinephrine bitartrate ≤0.1	>0.1 or norepinephrine bitartrate >0.1
	24-59 mo	≥62	<62			
	60-143 mo	≥65	<65			
	144-216 mo	≥67	<67			
	>216 mo	≥70	<70			
Neurologic	Glasgow coma score	15	13-14	10-12	6-9	≤6
	<1 mo	<0.8	0.8-0.9	1.0-1.1	1.2-1.5	≥1.6
Renal - Creatinine by age group	1-11 mo	<0.3	0.3-0.4	0.5-0.7	0.8-1.1	≥1.2
	12-23 mo	<0.4	0.4-0.5	0.6-1.0	1.1-1.4	≥1.5
	24-59 mo	<0.6	0.6-0.8	0.9-1.5	1.6-2.2	≥2.3
	60-143 mo	<0.7	0.7-1.0	1.1-1.7	1.8-2.5	≥2.6
	144-216 mo	<1.0	1.0-1.6	1.7-2.8	2.9-4.1	≥4.2
>216 mo	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	≥5	
Lactate level		<2 mmol/l	≥2 mmol/l			

mmol/L in assenza di ipovolemia. La scarsa applicabilità in età pediatrica di queste nuove definizioni è legata tuttavia alla diversa fisiopatologia di risposta alla sepsi in età pediatrica rispetto all'adulto. Tanto per fare un esempio, i pazienti adulti affetti da sepsi presentano un calo relativamente precoce della pressione sanguigna a causa dei cambiamenti nel tono dei vasi (shock caldo), al contrario i bambini mantengono più a lungo un aumento del tono vascolare periferico (shock freddo) e dove la comparsa di ipotensione costituisce un evento tardivo e per questo pre-terminale. Negli anni seguenti, inoltre, diversi studi hanno messo in evidenza la mancanza di specificità dei criteri della SIRS nell'identificare i bambini a più elevato rischio di mortalità ponendo le basi per la necessità di sviluppare qualcosa di più specifico per l'età pediatrica. Per colmare questo gap una task force pediatrica della Società Americana di Terapia Intensiva (SCCM) composta da 35 medici e infermieri pediatrici internazionali provenienti da Australia, Bangladesh, Brasile, Canada, Francia, India, Italia, Giappone, Svizzera, Sudafrica, Regno Unito e Stati Uniti utilizzando i risultati di una survey condotta su quasi 3.000 medici, una revisione sistematica e una meta-analisi e uno studio di derivazione e convalida dei dati provenienti da oltre 3 milioni di cartelle cliniche dei pazienti ha sviluppato uno score pediatrico presentato alla fine di gennaio nell'ambito del congresso della SCCM proprio nella città di Phoenix, con una successiva pubblicazione su JAMA. Una delle novità nel metodo utilizzato nel loro lavoro è l'utilizzo di metodi di apprendimento automatico per estrapolare dall'analisi dei dati criteri basati sull'evidenza per diagnosticare la sepsi nei bambini. Questo score chiamato appunto "Phoenix Sepsis Score" è stato anche sottoposto a un processo di validazione [4-5].

Phoenix Sepsis Score: la ridefinizione della sepsi in età pediatrica

Nell'aggiornamento del 2024 il termine sepsi in età pediatrica si riferisce a bambini con disfunzione d'organo pericolosa per la vita associata a infezione, piuttosto che alla precedente definizione di bambini con SIRS. Ciò sposta l'attenzione sulla fisiopatologia sottostante la sepsi, rimuove la SIRS dalla definizione e allinea le definizioni pediatriche con le definizioni di Sepsis-3 per adulti". Lo score (Tabella 2) analizza 4 sistemi (respiratorio, cardiovascolare, coagulativo, neurologico) e definisce la sepsi come la presenza di uno score ≥ 2 e come shock settico la presenza di sepsi e in aggiunta la presenza di almeno 1 punto della componente cardiovascolare dello score, in bambini con infezione

sospetta o accertata. I nuovi criteri per la sepsi di Phoenix utilizzano misure di disfunzione d'organo validate come criterio per valutare il rischio di sepsi e shock settico. La revisione dei dati ha mostrato che il rischio di morte in ospedale per i bambini con un punteggio Phoenix Sepsis di almeno 2 punti era più di otto volte quello dei bambini con sospetta infezione che non soddisfacevano questi criteri. In particolare applicando lo score a bambini con infezione sospetta o accertata nelle prime 24h dall'accesso in ospedale risultava che bambini con uno score ≥ 2 presentavano un rischio di mortalità del 7.1% in paesi a elevate risorse e del 28.5% in paesi a risorse limitate con un valore predittivo positivo e una sensibilità più elevate o comparabili rispetto a quelli dei criteri di sepsi pediatrica del 2005. Un altro punto di forza offerto dall'applicazione dello score è nei setting a basse risorse, poiché alcuni farmaci vaso attivi possono non essere presenti in alcuni di questi contesti. La prevalenza dello shock settico tra i bambini con sepsi risultava così essere del 53.7% in contesti con risorse elevate e l'81.3% in contesti con risorse limitate e associato a una mortalità intraospedaliera rispettivamente del 10.8% e del 33.5%.

Commento

Alla luce delle nuove evidenze l'atteso è l'introduzione nelle cartelle cliniche elettroniche pediatriche, al pari di quanto è già avvenuto con il SOFA score in quelle del paziente adulto, del Phoenix Sepsis Score. Ciò consentirebbe una validazione ulteriore e più su larga scala di questi criteri nei pazienti di età compresa fra 30 gg e 18 anni, che giungono in un contesto sanitario con diagnosi di sospetta o accertata infezione. Per quanto riguarda la disfunzione d'organo la task force ha dato priorità all'applicabilità dello score nei diversi contesti in paesi a elevate e basse risorse e quindi ha limitato il numero di sistemi coinvolti (Phoenix 4 vs Phoenix 8) per differenziare la sepsi e lo shock settico dall'infezione senza sepsi. Questo aspetto va considerato anche nella applicazione su larga scala dello score, inclusi soprattutto i paesi a risorse limitate, dove consentirebbe, non solo la disponibilità di pochi esami per applicarlo, ma anche una più agevole estrapolazione dei dati. Per gli aspetti legati alla coagulazione gli autori evidenziando il limite nei paesi a basse risorse di avere la disponibilità ad eseguire esami coagulativi, riportando comunque che vi è una buona attendibilità dello score nell'evidenziare la sepsi anche quando questi parametri non vengono riportati. Quanto detto ovviamente non elimina l'importanza di dar valore alla presenza di disfunzioni a carico di altri organi o apparati non previsti nello score. È importante sottolineare, come segnalano gli stessi autori, che questo score non ha come obiettivo quello di identificare precocemente la sepsi in età pediatrica, visto soprattutto che questo aspetto ha una ricaduta diretta sui tempi di avvio delle terapie (golden hour), pertanto non deve essere visto come uno strumento deputato a questo scopo. L'introduzione di questo score ha di fatto eliminato i termini sepsi severa e soprattutto di SIRS. Questo ultimo aspetto crea maggiore discernimento, in particolare nei setting di emergenze pediatriche, nei confronti di bambini con febbre che non hanno una sepsi e che invece avrebbero i criteri della SIRS (ad es. "lattante con bronchiolite e febbre con tachicardia e tachipnea). Questo soprattutto nei paesi a basse risorse potrebbe avere ripercussioni sulla stessa appropriatezza nell'utilizzo degli antibiotici e sulla decisione o meno di centralizzare un bambino con sepsi maggiormente a rischio, quando questo può essere possibile. Un altro aspetto rela-

tivo all'analisi della disfunzione d'organo evidenzia come i bambini con sepsi che manifestano una disfunzione d'organo lontana dal sito dell'infezione abbiano una mortalità più elevata. È la prima volta che un progetto del genere utilizza i big data e include informazioni provenienti da paesi in via di sviluppo; questo rende i nuovi criteri ugualmente utilizzabili per ospedali piccoli e grandi in diversi tipi di sistemi sanitari in qualsiasi parte del mondo. Gli autori inoltre, utilizzando un approccio fortemente basato sui dati, hanno potuto identificare in maniera specifica gli elementi più efficaci e utili a identificare i bambini che sono a più alto rischio di morte per disfunzione d'organo dovuta a un'infezione. Alcuni limiti del lavoro sono dati tuttavia dal fatto che solo il 3.1% delle coorti usate per validare lo score venivano da paesi a risorse limitate e la survey globale che ha portato poi alla stesura dello score coinvolgeva soprattutto TIP (57%) con solo il 15% basato sui dati provenienti da pronto soccorso. Inoltre, la gran parte dei dati provenienti da paesi a risorse limitate venivano da reparti con cartella clinica elettronica, molti dei quali con delle TIP al loro interno, questo rende un po' ambiguo il criterio di "risorse limitate" dato a questi contesti. Questi criteri comunque risultano essere migliori di quelli precedenti nell'identificare i bambini con infezioni a più alto rischio di esito negativo, e sono applicabili a livello globale. Si spera che, man mano che queste definizioni verranno accettate, utilizzate e standardizzate in tutto il mondo, ulteriori esplorazioni dei fenotipi e dei genotipi di

shock e sepsi e delle risposte farmacogenomiche al trattamento della sepsi diventeranno più chiare.

1. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005 Jan;6(1):2-8. doi: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6. PMID: 15636651.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338; PMCID: PMC4968574.
3. Schlapbach LJ, Goertz S, Hagenbuch N, et al; Swiss Pediatric Sepsis Study Group. Organ Dysfunction in Children With Blood Culture-Proven Sepsis: Comparative Performance of Four Scores in a National Cohort Study. *Pediatr Crit Care Med.* 2024 Mar 1;25(3):e117-e128. doi: 10.1097/PCC.0000000000003388. Epub 2023 Oct 25. PMID: 37878412; PMCID: PMC10904004.
4. Schlapbach LJ, Watson RS, Sorce LR, et al; Society of Critical Care Medicine Pediatric Sepsis Definition Task Force. International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA.* 2024 Feb 27;331(8):665-674. doi: 10.1001/jama.2024.0179. PMID: 38245889; PMCID: PMC10900966.
5. Sanchez-Pinto LN, Bennett TD, DeWitt PE, et al. Development and Validation of the Phoenix Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA.* 2024;331(8):675-686. doi:10.1001/jama.2024.0196

Tabella 2. Phoenix Sepsis Score

Variables	0 Points	1 Point	2 Points	3 Points
Respiratory (0-3 points)				
	PaO ₂ :FIO ₂ ≥400 or SpO ₂ :FIO ₂ ≥292 ^b	PaO ₂ :FIO ₂ <400 on any respiratory support or SpO ₂ :FIO ₂ <292 on any respiratory support ^{b,c}	PaO ₂ :FIO ₂ 100-200 and IMV or SpO ₂ :FIO ₂ 148-220 and IMV ^b	PaO ₂ :FIO ₂ <100 and IMV or SpO ₂ :FIO ₂ <148 and IMV ^b
Cardiovascular (0-6 points)				
	No vasoactive medications ^d	1 Vasoactive medication ^d	2 Points each (up to 6) for: ≥2 Vasoactive medications ^d	
	Lactate <5 mmol/L ^e	Lactate 5-10.9 mmol/L ^e	Lactate ≥11 mmol/L ^e	
Mean arterial pressure by age, mm Hg^{f,g}				
<1 mo	>30	17-30	<17	
1 to 11 mo	>38	25-38	<25	
1 to <2 y	>43	31-43	<31	
2 to <5 y	>44	32-44	<32	
5 to <12 y	>48	36-48	<36	
12 to 17 y	>51	38-51	<38	
Coagulation (0-2 points)^h				
	Platelets ≥100 × 10 ³ /μL	1 Point each (maximum of 2 points) for: Platelets <100 × 10 ³ /μL		
	International normalized ratio ≤1.3	International normalized ratio >1.3		
	D-dimer ≤2 mg/L FEU	D-dimer >2 mg/L FEU		
	Fibrinogen ≥100 mg/dL	Fibrinogen <100 mg/dL		
Neurological (0-2 points)ⁱ				
	Glasgow Coma Scale score >10; pupils reactive ^l	Glasgow Coma Scale score ≤10 ^j	Fixed pupils bilaterally	
Phoenix sepsis criteria				
Sepsis	Suspected infection and Phoenix Sepsis Score ≥2 points			
Septic shock	Sepsis with ≥1 cardiovascular point(s)			