



RETE REGIONALE MALATTIE INFETTIVE
AGGIORNAMENTO 2024 DEL DCA 540/2015
Coordinamento Operativo INMI Spallanzani

Protocollo di gestione dei pazienti pediatrici affetti da sepsi, infezioni del torrente circolatorio ed endocarditi infettive.

Aggiornamento 2024

SOMMARIO

Definizioni.....	3
Gestione clinica della sepsi.....	4
Approccio terapeutico.....	6
Misure Aggiuntive.....	7
Definizione setting di cura.....	8
Tabella1. Definizione di SIRS, sepsi, sepsi severa, shock settico.....	9
Tabella 2 Criteri diagnostici endocardite infettiva	10
Tabella 3 Phoenix Sepsis Score	11
Tabella 4 ED-PEWS	12
Tabella 5 GCS.....	13
Tabella 6 Parametri vitali per età.....	13
Algoritmo sepsi.....	14
Bundles sepsis.....	14
Bibliografia.....	15

DEFINIZIONI

Sepsi e shock settico

La sepsi è una condizione clinica acuta grave, caratterizzata da rapida evoluzione ed elevata mortalità. Nel corso delle ultime decadi, diverse definizioni di sepsi sono state proposte ma nessuna di esse si è affermata come strumento diagnostico universalmente utilizzabile nei vari *setting* di cura (pronto soccorso, terapia intensiva, reparti di degenza). Pertanto, tali definizioni, insieme ai diversi *score* sviluppati a supporto di esse, sono da considerarsi utili principalmente per scopi classificativi e per la stratificazione del rischio, in ausilio alle decisioni prese dal medico in base alla sua esperienza clinica. Con il termine sepsi, si intende infatti un *continuum* di condizioni cliniche che vanno dall'infezione locale con risposta infiammatoria sistemica, all'infezione del torrente circolatorio (batteriemia), fino all'instabilità emodinamica ed alla disfunzione multiorgano. La diagnosi di sepsi richiede un alto indice di sospetto clinico e si basa sul corretto inquadramento di una combinazione di dati anamnestici e obiettivi che, presi singolarmente, sono scarsamente specifici, ad esempio febbre o calo della temperatura corporea, ipotensione, tachicardia, tachipnea, confusione mentale, scadimento del sensorio, oligo-anuria, cute pallida, rash petecchiale, sintomi di localizzazione (ad esempio respiratori, genito-urinari, addominali, etc...).

Nel 2005, la International Pediatric Sepsis Consensus Conference ha pubblicato la definizione e i criteri per sepsi, sepsi severa e shock settico in età pediatrica (vedi Tab 1). Nel 2016, sono stati pubblicati nuovi criteri per la popolazione adulta (Sepsis-3), in cui la "sepsi" è stata definita come una disfunzione d'organo con pericolo di vita, causata da una risposta dell'ospite inappropriata ad un'infezione, e lo "shock settico" come una condizione di sepsi associata a disfunzioni circolatorie e metaboliche correlate ad un maggior rischio di morte; la definizione di sepsi severa veniva eliminata. Sebbene un'applicazione del Sepsis-3 in età pediatrica sia stata tentata in vari studi, una revisione formale della definizione di sepsi pediatrica del 2005 non è mai avvenuta; per tale motivo, la maggior parte degli studi fanno ancora riferimento a quella definizione.

Nel 2020, la Surviving Sepsis Campaign in Children ha definito:

- “sepsis associated organ dysfunction” → una infezione severa che causa disfunzione d’organo cardiovascolare e/o non cardiovascolare
- “shock settico” → una infezione severa che causa disfunzione cardiovascolare (inclusa ipotensione, necessità di vasoattivi o ridotta perfusione)

Batteriemia

Riscontro di micro-organismi vitali nel torrente circolatorio.

Endocardite Infettiva

Infezione del tessuto endocardico (valvole native, protesi valvolari, altri device cardiaci); la diagnosi viene definita in base ai criteri ESC ⁽²⁾ (*European Society of Cardiology*) modificati del 2023 (vedi Tab. 2).

- Endocardite definita:
 - 2 criteri maggiori *oppure*
 - 1 criterio maggiore + 3 criteri minori *oppure*
 - 5 criteri minori
- Endocardite possibile:
 - 1 criterio maggiore + 1-2 criterio minore *oppure*
 - 3-4 criteri minori
- Endocardite esclusa:
 - Non rispetta i criteri diagnostici, in presenza o meno di una diagnosi alternativa

GESTIONE CLINICA DELLA SEPSI

Nei pazienti con sospetta sepsi, la valutazione iniziale deve essere tempestiva e mirata a stabilire la gravità del caso e ad accertare la stabilità delle funzioni vitali, identificando precocemente i pazienti che potrebbero giovare di una gestione in ambiente intensivo. Vengono pertanto valutate:

- Pervietà delle vie aeree
- Funzionalità respiratoria (con attenzione alla presenza di dispnea, tachipnea, distress respiratorio, SpO2 periferica)

- Funzionalità del circolo (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, presenza di aritmie → vedi tab. 6)
- Stato di coscienza (GCS → vedi tab. 5)

La presenza di compromissione di una di queste funzioni rende necessaria, per il paziente con sospetta sepsi, una tempestiva consulenza rianimatoria. Inoltre, nel corso della valutazione iniziale, si mettono in atto le misure essenziali a sostenere le funzioni vitali.

Protezione vie aeree e funzionalità respiratoria: tale funzione andrà stabilizzata mirando a risolvere eventuali condizioni di distress, dispnea, tachipnea e garantendo il raggiungimento di una SpO₂ periferica di almeno 92-96%. A tal fine, si procederà, secondo quanto necessario, a somministrazione di ossigeno supplementare (cannule nasali, maschera di Venturi, maschera con *reservoir*) e/o utilizzo di cPAP (cannule nasali ad alti flussi HFNC, maschera di Boussignac, casco), ventilazione non invasiva (NIV), fino ad eventuale ventilazione meccanica invasiva tramite tubo endotracheale.

Posizionamento accesso venoso: necessario ottenere il prima possibile uno o più accessi venosi utilizzabili per la somministrazione rapida di farmaci e liquidi. Gli accessi venosi periferici sono più rapidi e semplici da posizionare e permettono un inizio precoce delle terapie necessarie. I pazienti più critici necessiteranno successivamente di un catetere venoso centrale (CVC), ma va sottolineato come il posizionamento di tale presidio non debba ritardare la somministrazione tempestiva di liquidi ed antibiotici.

Valutazione rianimatoria: viene ancora una volta sottolineato come i pazienti critici e/o con compromissione delle funzioni vitali, dovranno ricevere tempestivamente una consulenza rianimatoria. Tipiche indicazioni sono costituite da: compromissione vie aeree, distress respiratorio, shock cardiocircolatorio, aritmie minacciose, alterazione severa dello stato di coscienza (*Glasgow Coma Scale* – GCS ≤ 13, vedi Tab 5).

Percorso diagnostico: parallelamente ed in seguito alla stabilizzazione delle funzioni vitali, è necessario procedere rapidamente alle prime indagini diagnostiche.

- **Storia clinica:** patologie croniche o pregresse rilevanti (es: cardiologiche, respiratorie, neoplastiche, metaboliche, immunodeficienze, ect...), interventi o procedure recenti, presenza di device cardiovascolari o altre protesi, abuso di sostanze per via endovenosa, viaggi recenti, esposizione a patologie contagiose, recente uso antibiotici o ricovero. Esordio e natura della sintomatologia (febbre, sintomi di localizzazione), mirato a stabilire il sospetto di sepsi ed a identificare i più probabili focolai sepsigeni (respiratorio, urinario,

intra-addominale, endocardico o vascolare, sistema nervoso centrale, osteoarticolare, tessuti molli, etc...).

- Esame obiettivo: mirato a rivalutare la gravità del paziente, ad identificare il possibile focolaio sepsigeno ed a valutare eventuali manifestazioni cutanee (rash, petecchie, etc...).
- Score clinici di sepsi: eventuale uso di *score* (ED-PEWS, Phoenix sepsis score , GCS) (Tab. 3-5)
- Emogasanalisi con misurazione dei lattati, pO₂, pCO₂, P/F, elettroliti, glicemia
- Esami emato-chimici: emocromo, biochimica (con funzionalità renale, epatica, elettroliti, glicemia, LDH, amilasi lipasi), proteina C reattiva, procalcitonina, coagulazione, D-dimero
- Emocolture: almeno 2 set, anche in assenza di febbre (prelevati da siti differenti, ciascuno con un flacone per aerobi ed uno per anaerobi), da prelevare entro un'ora e prima della somministrazione di antibiotici. In caso paziente portatore di PICC, *midline* o altro accesso venoso profondo, prelevare almeno un set dal dispositivo ed un altro da vena periferica, segnalando esattamente orario di prelievo (al fine di ottenere il tempo di positivizzazione di ogni singola emocoltura). Su flaconi positivi effettuare in regime di urgenza: colorazione di Gram, identificazione del patogeno mediante MALDI-TOF o multiplex PCR (tipo FilmArray o equivalente) e antibiogramma diretto (antibiogramma rapido, con metodica manuale o automazione).
- Eventuale altra diagnostica microbiologica e/o virologica rapida: esame urine e urinocoltura; esame chimico-fisico liquor, pannelli molecolari e liquorcoltura se segni di meningite; coprocolture ed eventuale pannello sindromico molecolare se sintomatologia gastrointestinale; test antigenici o molecolari rapidi per patogeni respiratori (SARS-CoV-2, influenza, Multiplex PCR), Ag urinari Legionella e Pneumococco in caso di paziente con polmonite/sindrome respiratoria acuta; in caso di paziente proveniente da area endemica, test per malaria, arbovirosi o altro in base alla sintomatologia presentata e all'area di provenienza.
- Diagnostica per immagini ed eventuali indagini invasive: gli esami andranno prescritti in maniera mirata, in base all'inquadramento clinico iniziale (radiografie, TC, ecocardio se sospetta endocardite, rachicentesi in caso di sepsi con sospetta meningite, etc...) e la loro esecuzione non dovrà ritardare la tempestiva somministrazione di antibiotici ed il sostegno del circolo e delle altre funzioni vitali.

Approccio terapeutico

- Ripristino della perfusione, iniziando precocemente con reintegrazione della volemia utilizzando cristalloidi bilanciati piuttosto che soluzione salina 0.9% (preferibilmente soluzioni bilanciate come Ringer, Plasmalyte). In ambienti ospedalieri con disponibilità di terapia intensiva, si consiglia la somministrazione di boli per un totale di 40-60 ml/kg (10-20 ml/kg per bolo) nella I ora, con monitoraggio dei marker di output cardiaco e interruzione della somministrazione se segni di sovraccarico idrico compaiono. In ambienti ospedalieri senza disponibilità di terapia intensiva e in assenza di ipotensione, si consiglia di avviare fluidoterapia di mantenimento piuttosto che i boli. In ambienti ospedalieri senza disponibilità di terapia intensiva ma in presenza di ipotensione, si consiglia l'avvio dei boli per un totale di 40 ml/kg (10-20 ml/kg per bolo) nella I ora con stretto monitoraggio dell'output cardiaco e interruzione se segni di sovraccarico idrico compaiono.
- Frequenti rivalutazioni cliniche, monitoraggio parametri vitali, dosaggio seriato dei lattati e misurazione parametri dinamici per determinare risposta al reintegro volemico. In caso di risposta inadeguata o carico idrico limitato dalle caratteristiche del paziente, iniziare somministrazione vasopressori (noradrenalina).
- Terapia antimicrobica ad ampio spettro, da iniziare idealmente entro 1 ora dalla prima valutazione del paziente e, se possibile, immediatamente dopo la raccolta di campioni per esami colturali. Inizio entro un'ora è fondamentale in caso di sepsi grave/shock settico. Se emodinamica stabile, valutare una raccolta più accurata dati epidemiologici-clinici, diagnostica rapida, per indirizzare al meglio terapia antimicrobica. Comunque non procrastinare l'inizio della terapia antibiotica oltre le 3 ore.

Misure aggiuntive

- *Source control*: eventuale consulenza chirurgica e/o radiologia interventistica in caso di possibile indicazione a *source control* (esempi classici di *source control* sono il drenaggio di un ascesso addominale, la risoluzione di un'idronefrosi, drenaggio empiema, rimozione di PICC infetto, etc...).
- Trasfusione di emazie in caso di anemia grave (target Hb > 7 g/dl per pazienti non cardiopatici).

- Aggiunta di un secondo vasopressore (vasopressina) e/o di un inotropo (dobutamina) in caso di fallimento del riempimento volemico e della noradrenalina
- Somministrazione di corticosteroidi (idrocortisone) in caso di insufficienza corticosurrenalica sospetta o accertata, ad esempio shock refrattario al riempimento volemico ed al sostegno con vasopressori ad alte dosi.
- Eventuale profilassi dell'ulcera da stress con inibitori della pompa protonica, in particolare in pazienti epatopatici, con coagulopatie o con condizioni gastroenteriche ad alto rischio di sanguinamento. Correzione elettrolitica, controllo della glicemia.

Definizione del setting di cura

- Idealmente il paziente con sepsi e compromissione di una o più funzioni vitali (shock settico, distress respiratorio, compromissione del sensorio), deve essere ammesso in unità di terapia intensiva entro 6 ore dalla prima valutazione.
- I pazienti con sepsi, ma non in condizioni critiche, che non necessitino di supporto delle funzioni vitali, una volta stabilizzati, potranno essere trasferiti presso un reparto di degenza, in ambiente internistico o infettivologico a seconda dell'inquadramento clinico.
- Qualora il quadro clinico indichi la necessità di effettuare tempestivamente una procedura di *source control*, andrà discusso in corso di consulenza ADVICE il setting di ricovero
- Nella scelta del posto letto, sarà necessario identificare un ambiente di ricovero in cui siano prontamente disponibili i servizi che potrebbero rendersi necessari per la corretta gestione del paziente (eg. paziente con appendicite/peritonite in ambiente chirurgico, ascesso retro/parafaringeo in ambiente con possibilità di chirurgia otorinolaringoiatrica).
- Nel caso, in corso di triage o durante l'iter diagnostico, si ponga il sospetto di patologia infettiva contagiosa (eg. sepsi meningococcica, meningite meningococcica o da *H. influenzae*, sospetta tubercolosi polmonare, sospetta febbre emorragica, sospetto morbillo o altra malattia esantematica contagiosa, COVID-19 o altre infezioni respiratorie trasmissibili) andranno scrupolosamente osservate le misure necessarie a prevenire la trasmissione ad altri pazienti e ad operatori sanitari. Nei casi di malattie infettive per le quali sia richiesta denuncia di malattia all'autorità competente, questa andrà redatta ed inviata secondo i termini stabiliti dalla legge.

- I pazienti non in condizioni critiche, da destinare a ricovero in degenza ordinaria, che presentino una patologia infettiva contagiosa accertata o sospetta tale da necessitare ricovero in stanza singola (es. isolamento A), andranno ricoverati in reparto di malattie infettive.

Tab 1 Definizione di SIRS, sepsi, sepsi severa, shock settico secondo Goldstein et al 2005

SIRS^a

The presence of at least two of the following four criteria, one of which must be abnormal temperature or leukocyte count:

- Core^b temperature of $>38.5^{\circ}\text{C}$ or $<36^{\circ}\text{C}$.
- Tachycardia, defined as a mean heart rate >2 SD above normal for age in the absence of external stimulus, chronic drugs, or painful stimuli; or otherwise unexplained persistent elevation over a 0.5- to 4-hr time period OR for children <1 yr old: bradycardia, defined as a mean heart rate <10 th percentile for age in the absence of external vagal stimulus, β -blocker drugs, or congenital heart disease; or otherwise unexplained persistent depression over a 0.5-hr time period.
- Mean respiratory rate >2 SD above normal for age or mechanical ventilation for an acute process not related to underlying neuromuscular disease or the receipt of general anesthesia.
- Leukocyte count elevated or depressed for age (not secondary to chemotherapy-induced leukopenia) or $>10\%$ immature neutrophils.

Infection

A suspected or proven (by positive culture, tissue stain, or polymerase chain reaction test) infection caused by any pathogen OR a clinical syndrome associated with a high probability of infection. Evidence of infection includes positive findings on clinical exam, imaging, or laboratory tests (e.g., white blood cells in a normally sterile body fluid, perforated viscus, chest radiograph consistent with pneumonia, petechial or purpuric rash, or purpura fulminans)

Sepsis

SIRS in the presence of or as a result of suspected or proven infection.

Severe sepsis

Sepsis plus one of the following: cardiovascular organ dysfunction OR acute respiratory distress syndrome OR two or more other organ dysfunctions. Organ dysfunctions are defined in Table 4.

Septic shock

Sepsis and cardiovascular organ dysfunction as defined in Table 4.

Per i riferimenti relativi ai parametri vitali in base all'età, vedere tabella sottostante:

Age Group ^a	Heart Rate, Beats/Min ^{b,c}		Respiratory Rate, Breaths/Min ^d	Leukocyte Count, Leukocytes $\times 10^3/\text{mm}^3$ ^{b,c}	Systolic Blood Pressure, mm Hg ^{b,c,e,f}
	Tachycardia	Bradycardia			
0 days to 1 wk	>180	<100	>50	>34	<65
1 wk to 1 mo	>180	<100	>40	>19.5 or <5	<75
1 mo to 1 yr	>180	<90	>34	>17.5 or <5	<100
2–5 yrs	>140	NA	>22	>15.5 or <6	<94
6–12 yrs	>130	NA	>18	>13.5 or <4.5	<105
13 to <18 yrs	>110	NA	>14	>11 or <4.5	<117

Tab 2 Criteri diagnostici endocardite infettiva (ESC – *European Society of Cardiology* 2023).

Criteri maggiori	
Microbiologici	
Streptococchi orali, <i>Streptococcus gallolyticus</i> , HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>	Isolamento da 2 diverse emocolture prelevate separatamente
Altri microrganismi possibilmente associati ad endocardite	Isolamento da 2 emocolture su campioni prelevati a ≥ 12 ore di distanza
	Isolamento in 3 emocolture su 3 oppure su ≥ 4 emocolture (di cui l'ultima prelevata ≥ 1 ora dopo rispetto alla prima)
<i>Coxiella burnetii</i>	Almeno 1 emocoltura positiva e/o titolo anticorpi IgG di fase I $> 1:800$
Imaging	
Alterazioni anatomiche e/o metaboliche valvolari, perivalvolari, periprotetiches compatibili con endocardite infettiva	Ecocardiografia (trans-toracica e/o trans-esofagea)
	Cardio-TC
	[18F]-FDG-PET/CT
	WBC SPECT/CT.
Criteri minori	
Condizioni predisponenti	
Condizioni cardiache a rischio alto o intermedio	
Uso di stupefacenti endovenosi	
Febbre	
Temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$	
Disseminazione vascolare embolica	
Emboli o infarti del circolo polmonare o sistemico, ascessi metastatici	
Osteomielite o altre manifestazioni osteoarticolari ematogene	
Aneurismi micotici	
Lesioni intracraniche ischemiche o emorragiche	
Emorragie congiuntivali	
Lesioni di Janeway	
Fenomeni immunologici	
Glomerulonefrite	
Noduli di Osler e macule di Roth	
Fattore reumatoide	
Microbiologici	
Emocolture positive che non rispettano alcun criterio maggiore	
Sierologia positiva per microrganismo compatibile con endocardite infettiva	

Tab. 3 Phoenix Sepsis Score (Schlapach LJ, Jama 2024)

Table. The Phoenix Sepsis Score ^a				
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)				
		1 Point each (up to 3) for:	2 Points each (up to 6) for:	
	No vasoactive medications ^d	1 Vasoactive medication ^d	≥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				
		1 Point each (maximum of 2 points) for:		
	Platelets ≥100 × 10 ³ /μL	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 ^j	Glasgow Coma Scale score ≤10 ^l	Fixed pupils bilaterally	
Phoenix sepsis criteria				
Sepsis	Suspected infection and Phoenix Sepsis Score ≥2 points			
Septic shock	Sepsis with ≥1 cardiovascular point(s)			

Tab. 4 ED-PEWS (Emergency Department PEWS)

Generale	Patient age (years)		ED-PEWS	
	0-4	0 punti	Emergency Department	
	5-11	4 punti	Paediatric Early Warning Score	
	12-26	6 punti	Range: 0-68 punti	
"Quick look"	Alterato stato di coscienza	14 punti	Aumentato lavoro respiratorio	12 punti
Respiratorio	Frequenza respiratoria (atti/min)		Saturazione O2 (%)	
	<30	0 punti	>98	0 punti
	30-39	3 punti	94-97	4 punti
	40-59	5 punti	88-93	9 punti
	>60	9 punti	<88	15 punti
Circolatorio	Frequenza cardiaca (battiti/min)		Aumentato Refill capillare	
	<100	0 punti	>3 sec	3 punti
	100-139	3 punti		
	140-179	6 punti		
	≥180	9 punti		

Un cut off > 15 indica alto rischio di disidratazione e necessità di condivisione dell'iter terapeutico con il Rianimatore.

Un cut off <6 indica un basso rischio e può essere gestito in Pronto Soccorso.

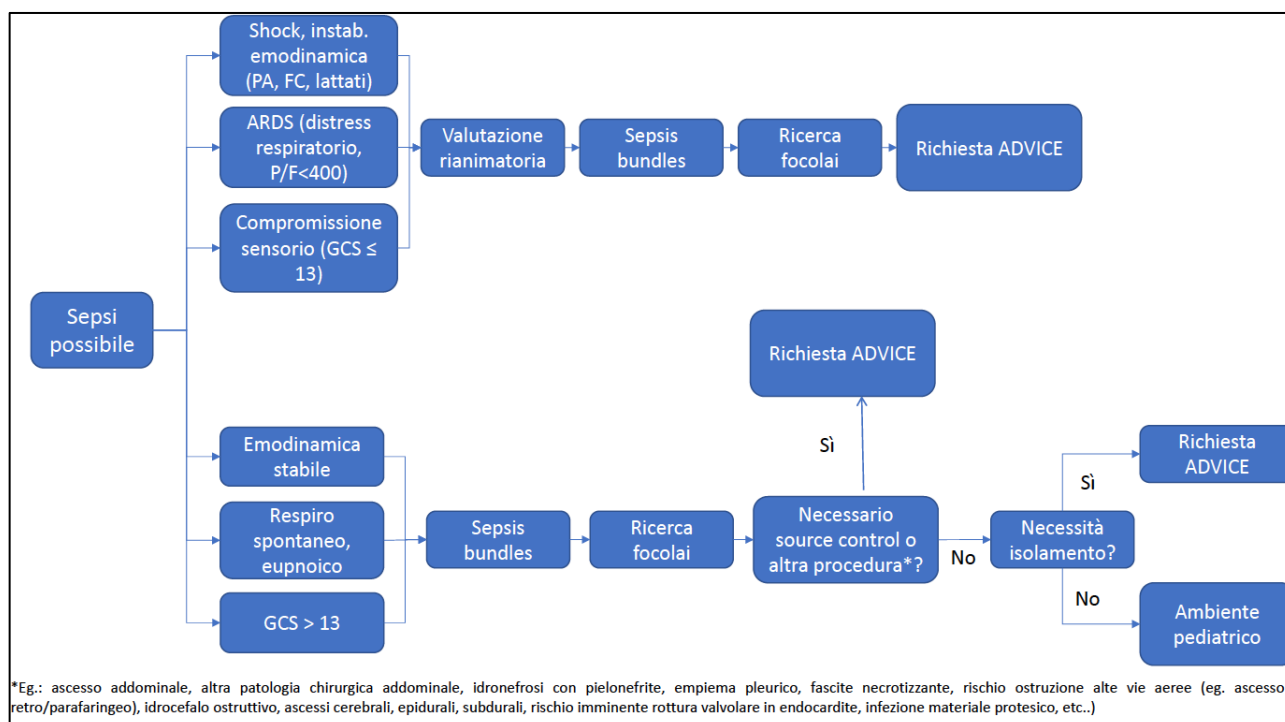
Tab. 5 Glasgow Coma Scale (GCS)

	Bambino > 2 anni	Bambino < 2 anni
Apertura occhi		
4	Spontanea	Spontanea
3	A comando	Allo stimolo verbale
2	Al dolore	Al dolore
1	Nessuna risposta	Nessuna risposta
Risposta motoria		
6	Esegue ordini semplici	Spontanea
5	Localizza lo stimolo doloroso	Risposta al tatto
4	Allontana lo stimolo doloroso	Risposta al dolore
3	Flessione (decorticazione)	Flessione (decorticazione)
2	Estensione (decerebrazione)	Estensione (decerebrazione)
1	Nessuna risposta	Nessuna risposta
Risposta verbale		
5	Orientata	Vocalizza
4	Confusa	Irritabile, pianto consolabile
3	Inappropriata	Pianto non consolabile, urla
2	Suoni incomprensibili	Lamento
1	Nessuna risposta	Nessuna risposta

Tab . 6 Parametri vitali per età

Pediatric Normal Vital Signs				
Age	RR	HR	Systolic	Diastolic
Premature	40-70	110-170	55-75	35-45
0-3 months	35-55	(90) 110-160	65-85	45-55
3-6 months	30-45	(90) 100-160	70-90	50-65
6-12 months	22-38	(80) 90-160	80-100	55-65
1-3 years	22-30	(65) 80-150	90-105	55-70
3-6 years	20-24	(58) 70-120	95-110	60-75
6-12 years	16-22	(58) 60-110	100-120	60-75
12+ years	12-20	(50) 60-100	110-135	65-85
(HR) represents possible lower limit in a healthy sleeping patient.				
*Always consider the patient's normal range and clinical condition!				

Algoritmo Sepsis



Bundles Sepsis



Bibliografia

1. Goldstein B, Brett Giroir, Adrienne Randolph; 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.
2. Weiss SL 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 Feb;21(2):e52-e106. doi: 10.1097/PCC.0000000000002198.
3. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J*. 2023 Oct 14;44(39):3948-4042. doi: 10.1093/eurheartj/ehad193. PMID: 37622656
4. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, 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
5. Qiu X, Lei YP, Zhou RX. SIRS, SOFA, qSOFA, and NEWS in the diagnosis of sepsis and prediction of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2023 Jul-Dec;21(8):891-900. doi: 10.1080/14787210.2023.2237192. Epub 2023 Jul 18. PMID: 37450490
6. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med*. 2017 Jun 8;376(23):2235-2244. doi: 10.1056/NEJMoa1703058. Epub 2017 May 21. PMID: 28528569
7. Alam N, Vegting IL, Houben E, van Berkel B, Vaughan L, Kramer MHH, Nanayakkara PWB. Exploring the performance of the National Early Warning Score (NEWS) in a European emergency department. *Resuscitation*. 2015 May;90:111-5. doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.02.011. Epub 2015 Mar 6.