

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SALUTE DELLA DONNA E DEL BAMBINO

Direttore: Prof Perilongo

CLINICA DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA

Direttrice: Prof.ssa Biffi

TESI DI LAUREA

**Oncological Pediatric early warning score: studio
retrospettivo sui pazienti oncoematologici
ricoverati in TIPED negli ultimi 5 anni**

RELATRICE: Prof.ssa Biffi

CORELATRICI: Dott.ssa Angela Amigoni e Dott.ssa Marta Pillon

LAUREANDA: Teresa Maccarana

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

SOMMARIO

ABSTRACT	2
1. INTRODUZIONE	5
1.1 Il paziente pediatrico oncoematologico	5
1.2 Le principali cause di ammissione in TIPED.....	7
1.3 Il ruolo degli score di allerta precoce	11
1.4 Score di allerta precoce pediatrici – PEWS	12
1.4 La specificità del paziente oncoematologico	15
1.6 Il PEWS a Padova.....	18
1.7 L'OPEWS studiato nella tesi	19
1.8 Definizioni.....	22
2. OBIETTIVI DELLA TESI.....	24
3. MATERIALI E METODI	25
3.1 Raccolta dati.....	25
3.2 Analisi statistica.....	27
4. RISULTATI.....	28
4.1 Descrizione del campione	28
4.2 Andamento dell'OPEWS.....	31
4.3 OPEWS e mortalità.....	31
4.4 OPEWS e insufficienza d'organo in ingresso	33
4.5 OPEWS e PIM3	34
4.6 OPEWS e durata del ricovero.....	35
4.7 Analisi del parametro della diuresi isolato.....	35
4.8 OPEWS e necessità di trattamenti intensivi.....	36
4.8.1 OPEWS e necessità di trattamenti intensivi – farmaci inotropi.....	37
4.8.2 OPEWS e necessità di trattamenti intensivi – dialisi	37
4.8.3 OPEWS e necessità di trattamenti intensivi – ventilazione	38
4.8.4 OPEWS e trattamenti intensivi: curve ROC.....	38
5. DISCUSSIONE	41
5.1 Punti di forza e limiti dello studio	44
6. CONCLUSIONI	47

BIBLIOGRAFIA.....	48
-------------------	----

RINGRAZIAMENTI

ABSTRACT

BACKGROUND: I pazienti pediatrici affetti da patologie oncoematologiche hanno visto nel tempo un notevole miglioramento delle loro possibilità di guarigione e sopravvivenza; ciò nonostante, il percorso clinico di questi bambini è ancora gravato da eventi critici che possono richiedere un trattamento in terapia intensiva. Sono stati così sviluppati degli strumenti per identificare precocemente il peggioramento clinico, in particolare score multiparametrici di allerta precoce come il *Pediatric Early Warning Score (PEWS)* e la sua versione adattata per il paziente oncologico pediatrico, come l'*Oncological PEWS (OPEWS)*.

OBIETTIVI: Lo studio, di tipo monocentrico e retrospettivo, valuta l'OPEWS in 4 momenti (T0, T6, T12 e T24) delle 24 ore precedenti al ricovero in terapia intensiva (TIP). L'obiettivo principale dello studio è descrivere l'andamento dello score nel suddetto timing. Gli obiettivi secondari sono di correlare l'OPEWS con gli *outcomes* in TIP: mortalità, insufficienza d'organo e utilizzo di trattamenti intensivi quali ventilazione, dialisi e inotropi.

METODI: Sono stati considerati i ricoveri in TIP di pazienti affetti da patologia oncoematologica avvenuti a Padova tra gennaio 2017 e dicembre 2021; sono stati esclusi i ricoveri post-chirurgici con degenza < 48h. Tramite la consultazione delle cartelle informatizzate e della piattaforma TIPNET, sono stati calcolati gli OPEWS a T0, T6, T12 e T24 e sono stati raccolti i dati relativi al ricovero in TIP.

RISULTATI: Il campione è rappresentato da 101 ricoveri, riconducibili ad 80 bambini. Osservando l'andamento dell'OPEWS nelle 24 ore precedenti al ricovero in TIP, si nota che esso aumenta progressivamente, coerentemente al peggioramento clinico del paziente. In particolare, 24 ore prima dell'ingresso in TIP l'OPEWS ha una mediana di 3 (IQR 1-5), che aumenta fino ad un valore di 6 (IQR 4-8) all'ingresso in TIP. Si riporta una associazione significativa tra OPEWS, mortalità e numero d'insufficienze d'organo in ingresso in tutti e 4 i momenti di rilevazione. La correlazione con la necessità di trattamento ventilatorio risulta

significativa dalle 24 ore prima dell'ingresso, mentre tra OPEWS e dialisi dalle 12 ore prima, e tra OPEWS e inotropi dalle 6 ore prima. Scomponendo lo score nei singoli parametri, in particolare quello della diuresi, principale elemento di novità introdotto dall'OPEWS, è significativamente correlato alla necessità di inotropi e di supporto dialitico già 24 ore prima dell'ingresso in terapia intensiva.

CONCLUSIONI: Lo studio suggerisce che l'OPEWS sia un indicatore accurato del peggioramento clinico del paziente, e consenta di anticipare la necessità di ricovero in ambiente intensivo per eseguire trattamenti di supporto vitale.

BACKGROUND: In pediatric patients affected by oncohematological diseases, an improvement of recovery and survival rates has been proven. Nevertheless, the clinical history is worsened by critical events that may require an intensive care. Tools for early identification of clinical deterioration have been developed. One of them is the Oncological Pediatric Early Warning Score (OPEWS), a multiparametric score specific for oncohematological children.

AIMS: This study is monocentric and retrospective and assesses OPEWS score in 4 different time points (T0, T6, T12, T24) in the 24hour- period prior to PICU access. The main aim of this study is to describe the score trend. Secondary aim is to relate the OPEWS score with PICU outcomes: in-PICU-mortality rate, organ failure, and the use of intensive care as ventilation, dialysis and inotropes.

METHODS: The studied cohort is composed by children with oncohematological pathologies who were admitted in Azienda Ospedaliera di Padova PICU at least once between January 2017 and December 2021. Post-surgical admissions, within 48 hours stay, were not considered.

OPEWS T0, T6, T12, T24 have been calculated from vital signs recorded on medical records and TIPNet platform.

RESULTS: The sample is represented by 101 admissions, related to 80 children. Looking at the trend of OPEWS in the 24 hours prior to admission to PICU, we see that it progressively increases, according to the patient's clinical deterioration. Specifically, 24 hours prior to admission to PICU the OPEWS has a median of 3 (IQR 1-5), which increases to a value of 6 (IQR 4-8) at the moment of admission to PICU. A significant association is reported between OPEWS, mortality, and number of organ failure at the moment of admission, at all 4 survey time points. The correlation with the need for ventilatory treatment is significant 24 hours before the accesses, dialysis is significant 12 hours prior, and inotropes is significant 6 hours before. Breaking down the score into the individual parameters, particularly the one of diuresis, which is a

new element introduced by OPEWS, is yet significantly correlated with the need for inotropes and dialysis support 24 hours before ICU entry.

CONCLUSIONS: The study suggests that OPEWS is an accurate predictor of a patient's clinical deterioration and allows anticipating the need for ICU admission to perform life-support treatments.

1. INTRODUZIONE

1.1 Il paziente pediatrico oncoematologico

I tumori del paziente pediatrico rappresentano un insieme di patologie eterogenee e relativamente rare; nonostante la bassa incidenza, i tumori rappresentano ancora la seconda causa di morte nella popolazione >3 mesi dei paesi industrializzati, seconda solo alle cause traumatiche¹.

L'incidenza di tumori nella popolazione 0-14 anni è stimabile a 140 casi per milione all'anno, mentre nella popolazione 0-19 è stimata a 155 per milione all'anno. Nella letteratura si riportano variazioni anche notevoli a seconda dei vari sottogruppi maschio/femmina, classi d'età, regione geografica.

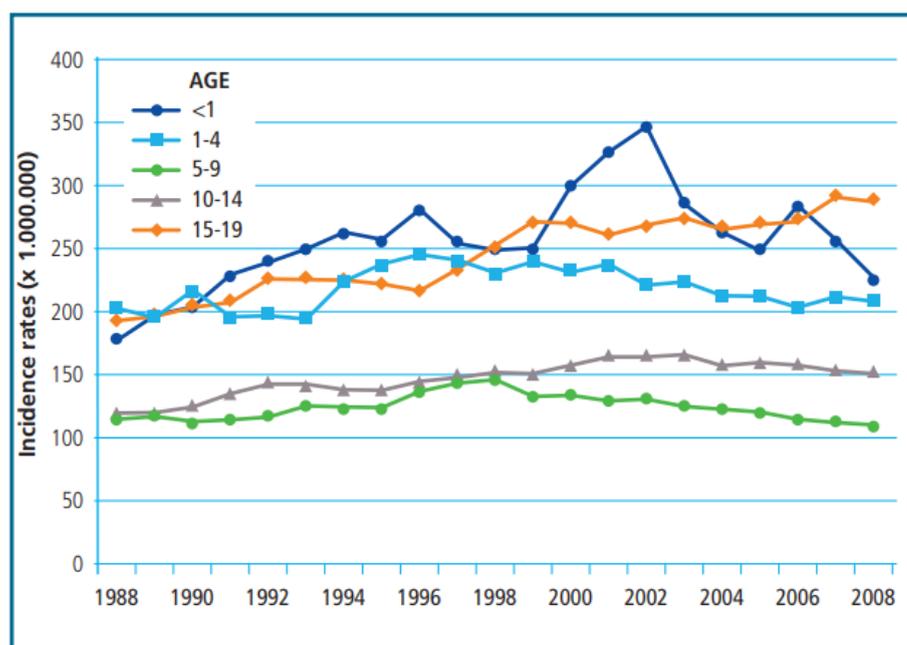


Figura 1.1: distribuzione suddivisa per classi d'età dell'incidenza per milione delle patologie oncoematologiche maligne in Italia nel periodo 1998-2008, secondo i dati dell'Associazione Italiana Registro Tumori

Le leucemie nel loro insieme rappresentano la diagnosi più frequente, ovvero circa il 33% dei tumori pediatrici. I tumori cerebrali rappresentano circa il 23%, i linfomi circa il 12%, e i tumori ossei (principalmente osteosarcoma e sarcoma di Ewing) circa il 4%.²

Vi sono poi alcune patologie neoplastiche specifiche della fascia pediatrica, quali il neuroblastoma (7%), il tumore di Wilms (5%), il rhabdomyosarcoma (dal 3 al 4%) e il retinoblastoma (3%)

Infine si considerano tra le patologie oncoematologiche alcune patologie ematologiche non maligne, come le immunodeficienze primitive e la drepanocitosi.

La prognosi dei pazienti pediatrici affetti da malattie oncoematologiche è migliorata in modo significativo negli ultimi 4 decenni, passando da una mortalità dell'80%, a una sopravvivenza che si avvicina all'80%.³ In particolare, il tasso di sopravvivenza a 1 anno per tutti i tumori nel periodo 2000-2007 era del 90,6%, a 3 anni dell'81% e a 5 anni del 77,9%. Questo incremento così notevole della sopravvivenza si deve a molteplici fattori, quali nuove metodiche di imaging che permettono una diagnosi precoce, e numerosissime nuove terapie, sia chemioterapiche sia combinate (immunoterapia, radioterapia, etc.).

Nel percorso terapeutico del bambino con patologia oncoematologica è possibile confrontarsi con situazioni acute che necessitino di monitoraggio o trattamento in un reparto intensivo; circa il 25-40%² dei pazienti oncoematologici pediatrici vi sono ricoverati almeno una volta, sia per conseguenza diretta della malattia sia per complicanze legate al trattamento e per monitoraggio post-chirurgico; infatti, il paziente oncoematologico rappresenta un sottogruppo particolarmente fragile e a rischio di eventi acuti poiché spesso si riscontra uno stato di immuno-soppressione, anche profonda, causato dall'infiltrazione del midollo osseo da parte della malattia stessa, o dall'impiego di terapie immunosoppressive, antinfiammatorie e citotossiche.

La percentuale di pazienti che necessitano di cure o monitoraggio intensivo aumenta notevolmente tra i pazienti sottoposti a trapianto di midollo (TCSE), mentre è inferiore per le patologie ematologiche non maligne.

Si osserva inoltre che questi pazienti rappresentano una quota minoritaria di tutti gli accessi in TIP, ma che tali ricoveri siano gravati da una mortalità più

elevata rispetto agli altri gruppi di pazienti; infatti, il tasso di mortalità per i pazienti oncoematologici in TIP è del 15-30%, e sale al 35 % considerando la mortalità a 90 giorni. Essa è notevolmente inferiore per i pazienti ammessi per monitoraggio post-chirurgico, nei quali si attesta intorno allo 0-4% ¹, vicino alla popolazione pediatrica generale. Esiste comunque una notevole eterogeneità sui dati di mortalità in TIP tra i vari studi, sia nella casistica generale dei pazienti oncoematologici, sia negli studi che escludono i pazienti post-operatori, sia tra gli studi che includono solo i pazienti settici. ²

1.2 Le principali cause di ammissione in TIPED

Riconoscere e trattare le emergenze del paziente oncoematologico contribuisce significativamente a migliorarne la prognosi; le emergenze o il monitoraggio di pazienti ad altissimo rischio vanno gestiti, possibilmente, nel reparto intensivo, data le sue elevatissime possibilità di reattività all'acuzie e di trattamento, grazie alla presenza di personale altamente qualificato e macchinari specifici.

Le cause più frequenti di ammissione in TIPED per emergenze mediche sono lo shock settico, l'insufficienza respiratoria, disturbi neurologici, insufficienza renale e la sindrome da lisi tumorale (Fig 1.2)

Table 1 Reasons for admission to the pediatric intensive care unit (PICU)

	Pediatric hemato-oncology patients without HSCT	Children post-HSCT
Postoperative care (% of PICU admission)	72% [11]	4–16% [18,19]
Medical reason ^a		
Respiratory failure	26–58% [10,15,17,20]	33–88% [19,21-23]
Airway compression ^b (% of respiratory failure)	0–48% [10,17,20]	0% [19,21-23]
Lung disease (% of respiratory failure)	52–100% ^c [10,15,17,20]	100% ^d [19,21-23]
Severe sepsis/septic shock	8–36% [10,15,17,20,24]	21–36% [18,19,21,23]
Neurological problem	10–31% [10,15,17,20,24]	3–20% [18,19,21,25]
Renal dysfunction	5–15% [10,15,20]	5–8% [21,22,25]
Tumor lysis syndrome	5–8% [10,15]	

HSCT = hematopoietic stem cell transplantation.

^aPercentages indicate the proportion of medical admissions only; ^bairway compression by a tumor or by a mediastinal mass; ^cmainly due to infection;

^dpossible etiologies are infectious pneumonia, idiopathic pneumonia, bronchiolitis obliterans, pulmonary hemorrhage, pulmonary edema, or GVHD.

Figura 1.2: principali cause di ammissione in TIP ¹

Come si è detto, un discrimine rilevante che influenza la mortalità in TIPED nei bambini affetti da patologia oncoematologica è il motivo di accesso medico piuttosto che chirurgico. I pazienti post-chirurgici hanno generalmente un decorso più favorevole, e non sono stati considerati in questo studio; si analizzano dunque le principali cause di accesso alle cure intensive per le sole cause mediche.

Shock settico:

Numerose concause favoriscono lo stato settico nei pazienti oncoematologici; le principali sono rappresentate dall'immunodepressione associata alle chemioterapie, alla patologia di base, alla neutropenia, al danneggiamento della barriera mucosale. Lo shock settico risulta quindi una delle prime cause di ammissione in TIPED e di mortalità nella popolazione oncoematologica

pediatrica, che, secondo alcuni studi raggiunge, il 55%³ tra questi pazienti; per questo motivo, e per la rapida evoluzione del quadro clinico del paziente in stato di shock, una rapida identificazione del pattern emodinamico e un invio precoce alle cure intensive risultano di vitale importanza. ³

La mortalità da shock settico è inoltre molto variabile a seconda delle caratteristiche proprie del paziente, dal tipo di patologia oncoematologica (tumore solido o ematologico) e dal germe (Fig 1.3); in particolare la mortalità è aumentata nei pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo, a causa della profonda immunosoppressione indotta in questi pazienti.

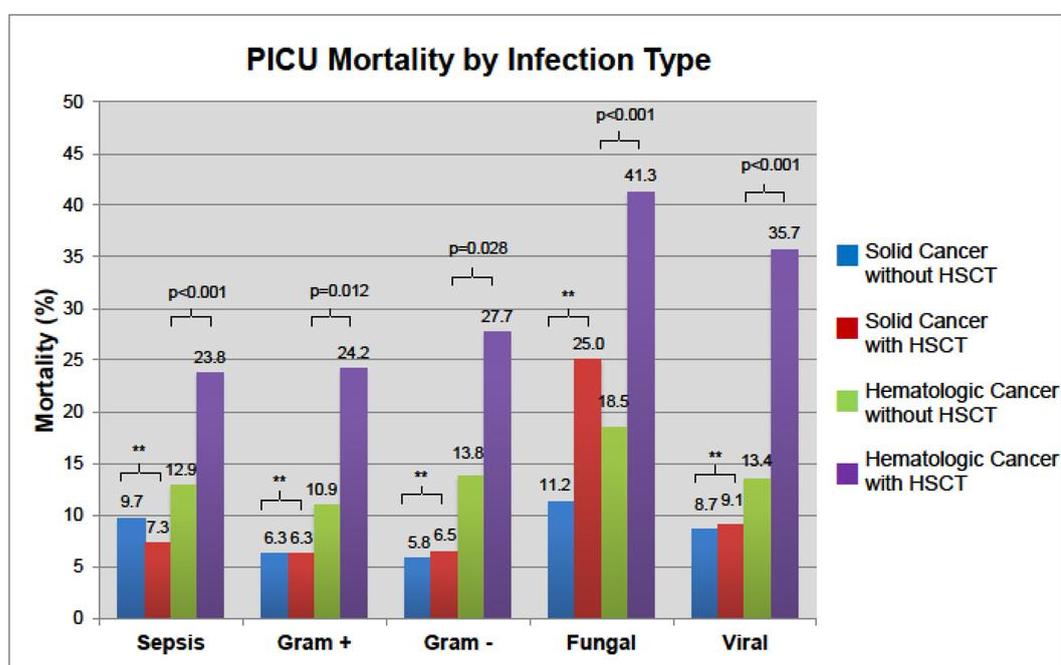


Figura 1.3: mortalità in TIPed secondo il tipo di infezione⁴

Insufficienza respiratoria

È la più frequente insufficienza d'organo motivo d'accesso in TIPED, considerando che, secondo gli studi in letteratura, circa un terzo dei pazienti oncoematologici ammessi in TIPED soddisfa i criteri ARDS (*acute respiratory distress syndrome*). L'insufficienza respiratoria in questi bambini è causata soprattutto da infezioni, cause ostruttive o edema polmonare acuto. Nel caso di masse mediastiniche, i bambini sono particolarmente a rischio di

compressione della via aerea data la relativa lassità dei tessuti cartilaginei tracheali e la ridotta dimensione delle vie aeree⁵. Le tecniche di ventilazione, invasiva e non, hanno sicuramente permesso grandi miglioramenti nel trattamento di questi pazienti, tuttavia esse portano con loro anche una serie di rischi per cui un trattamento di ventilazione invasiva prolungato è associato ad un aumento della mortalità rispetto a un trattamento più breve o ad una tecnica non invasiva.

Disturbi neurologici:

Includono vari tipi di situazioni acute, quali la presenza di convulsioni refrattarie alla terapia, shock neurogeno, idrocefalo acuto, trombosi dei seni.

Insufficienza renale:

Nei pazienti oncoematologici può essere causata da molteplici elementi, di cui 2 principali. Il primo è la compromissione dell'emodinamica per shock settico o cardiogeno, o per un'eccessiva infusione di liquidi per somministrare farmaci chemioterapici; il secondo è rappresentato dalla nefrotossicità delle stesse terapie antineoplastiche o antibiotiche. Si configura così un'insufficienza renale acuta che, sia essa pre-renale o renale, incide significativamente sulla stabilità del quadro clinico. Si procede al trattamento diuretico e, in caso di paziente refrattario, dialitico.

Sindrome da lisi tumorale:

Si verifica a causa della rapida necrosi di cellule tumorali e conseguente rilascio di componenti intracellulari nel flusso sanguigno in seguito al trattamento chemioterapico; è una causa meno frequente di accesso in TTPED, che si verifica principalmente nei pazienti affetti da leucemie acute e linfomi.

1.3 Il ruolo degli score di allerta precoce

Si pone dunque per l'equipe sanitaria la necessità di individuare il momento appropriato per indirizzare il paziente ad un reparto intensivo: se da un lato un invio tardivo può compromettere la prognosi per il deteriorarsi delle condizioni cliniche, dall'altro un invio anticipato espone altrettanto il paziente ai rischi collegati ai trattamenti intensivi (ad esempio la ventilazione meccanica) e risulta problematico nell'ottica di un impiego razionale delle risorse disponibili alle strutture sanitarie.

Un altro problema rilevante è quello di utilizzare come discriminanti per l'invio alle cure intensive degli indicatori che siano oggettivi, per garantire omogeneità nei trattamenti ed eliminare la soggettività dell'operatore. Dunque uno score adeguato dovrebbe includere parametri la cui rilevazione sia oggettiva, rapida, non invasiva e riproducibile.

A questo proposito sono stati proposti vari score, definiti appunto score di allerta precoce o *early warning score*. L'osservazione fisiopatologica su cui si fonda il razionale degli score EW è che un deterioramento acuto della condizione clinica del paziente è spesso preceduta da sottili cambiamenti nei parametri vitali quali la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa, la frequenza respiratoria, lo stato di coscienza, e altri⁶; risulta particolarmente sensato dunque monitorare questi parametri per predire la potenziale evolutività del quadro clinico e mettere in campo le risorse terapeutiche per interrompere e possibilmente invertire il peggioramento.

Ci sono inoltre evidenze che dimostrano come l'introduzione di un protocollo di utilizzo e una formazione specifica sull'utilizzo di questi score da parte del personale ospedaliero, sia medico sia infermieristico, esiti in un calo della mortalità⁷, sebbene l'assenza di uno score standardizzato e l'utilizzo di uno stesso score su gruppi di pazienti molto diversi tra loro rendano difficile valutarne l'effettivo impatto.

1.4 Score di allerta precoce pediatrici – PEWS

Anche nel bambino, similmente all'adulto, si è osservato che un'identificazione precoce dei pazienti critici permette di mettere in campo terapie e misure che possano modificare la traiettoria clinica, riducendo la morbilità e la mortalità. La fig 1.4. esprime il concetto per cui, identificando il paziente critico con un'ora di anticipo rispetto all'evento acuto, ci sia la possibilità di invertire la traiettoria clinica e evitare aggravamenti.

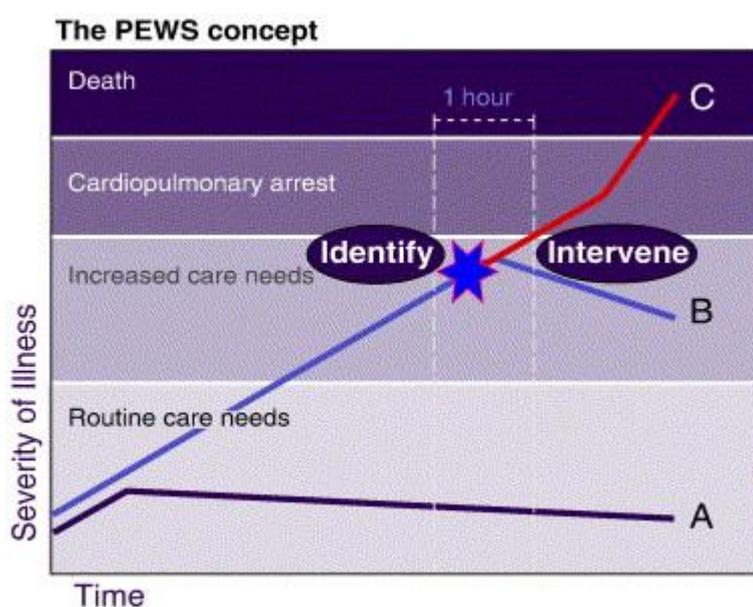


Figura 1.4: il concetto del PEWS

A questo scopo sono stati proposti vari score PEWS, che tengono in considerazione parametri diversi.

Il primo score proposto è il *Brighton PEWS* (Fig1. 5): questo strumento considera il comportamento neurocognitivo, segni/sintomi cardiovascolari e lo stato del sistema respiratorio.

★ Pediatric Early Warning Score (PEWS)					
	0	1	2	3	Score
Behavior	Playing/ Appropriate	Sleeping	Irritable	<ul style="list-style-type: none"> • Lethargic/confused OR • Reduced response to pain 	
Cardiovascular	Pink OR capillary refill 1-2 seconds	Pale or dusky OR capillary refill 3 seconds	<ul style="list-style-type: none"> • Grey or cyanotic OR • Capillary refill 4 seconds OR • Tachycardia of 20 above normal rate 	<ul style="list-style-type: none"> • Grey or cyanotic AND mottled OR • Capillary refill 5 seconds or above OR • Tachycardia of 30 above normal rate OR • Bradycardia 	
Respiratory	Within normal parameters, no retractions	<ul style="list-style-type: none"> • >10 above normal parameters OR • using accessory muscles OR • 30+%FiO2 or 3+liters/min. 	<ul style="list-style-type: none"> • >20 above normal parameters OR • Retractions OR • 40+%FiO2 or 6+liters/min. 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥5 below normal parameters with retractions or grunting OR • 50+%FiO2 or 8+liters/min. 	

*Score by starting with the most severe parameters first.
 *Score 2 extra for every 15-minute nebs (includes continuous nebs) or persistent post-op vomiting.
 *Use "liters/minute" to score regular nasal cannula.
 *Use "FiO2" to score a high flow nasal cannula.

Monaghan, A. (2005) Detecting and managing deterioration in children. *Paediatric Nursing*, 17, 32-35. Adapted for use at Children's of Minnesota.

	Heart Rate at rest	Respiratory Rate at rest
Newborn (birth – 1 month)	100-180	40-60
Infant (1 – 12 months)	100-180	35-40
Toddler (13 months – 3 years)	70-110	25-30
Preschool (4 – 6 years)	70-110	21-23
School Age (7 – 12 years)	70-110	19-21
Adolescent (13 – 19 years)	55-90	16-18

FIGURE 1
Children's guide to PEWS.

Figura 1.5: Brighton PEWS originario

In particolare lo studio di Monaghan del 2005 sul Brighton PEWS⁸ considera rilevante tener conto del comportamento in quanto la sua descrizione riflette anche l'osservazione dei genitori o del caregiver; per il sistema cardiovascolare si sceglie il colorito e il tempo di refill capillare perché la pressione arteriosa è considerata un indice che nel bambino si degrada più tardivamente, e quindi meno adatta per un'allerta precoce.

Un secondo score, proposto successivamente e ad oggi ampiamente studiato ed utilizzato, è il *BedsidePEWS* canadese messo a punto da Parshuram et al. Nel 2009 (Fig 1.6.); esso vuole essere appunto uno score BedSide, quindi calcolabile al letto del paziente sia dall'equipe medica che infermieristica, oggettivo e rapido.

Table 1 The Bedside Paediatric Early Warning System score items

Item	Age group	Item subscore			
		0	1	2	4
Heart rate (bpm)	0 to < 3 months	> 110 and < 150	≥ 150 or ≤ 110	≥ 180 or ≤ 90	≥ 190 or ≤ 80
	3 to < 12 months	> 100 and < 150	≥ 150 or ≤ 100	≥ 170 or ≤ 80	≥ 180 or ≤ 70
	1-4 years	> 90 and < 120	≥ 120 or ≤ 90	≥ 150 or ≤ 70	≥ 170 or ≤ 60
	> 4-12 years	> 70 and < 110	≥ 110 or ≤ 70	≥ 130 or ≤ 60	≥ 150 or ≤ 50
	> 12 years	> 60 and < 100	≥ 100 or ≤ 60	≥ 120 or ≤ 50	≥ 140 or ≤ 40
Systolic blood pressure (mmHg)	0 to < 3 months	> 60 and < 80	> 80 or < 60	> 100 or < 50	> 130 or < 45
	3 to < 12 months	> 80 and < 100	≥ 100 or ≤ 80	≥ 120 or ≤ 70	≥ 150 or ≤ 60
	1 to 4 years	> 90 and < 110	≥ 110 or ≤ 90	≥ 125 or ≤ 75	≥ 160 or ≤ 65
	> 4 to 12 years	> 90 and < 120	≥ 120 or ≤ 90	≥ 140 or ≤ 80	≥ 170 or ≤ 70
	> 80 and < 100	> 100 and < 130	≥ 130 or ≤ 100	≥ 150 or ≤ 85	≥ 190 or ≤ 75
Capillary refill time		< 3 seconds			≥ 3 seconds
Respiratory rate (breaths/minute)	0 to < 3 months	> 29 and < 61	≥ 61 or ≤ 29	≥ 81 or ≤ 19	≥ 91 or ≤ 15
	3 to < 12 months	> 24 or < 51	≥ 51 or ≤ 24	≥ 71 or ≤ 19	≥ 81 or ≤ 15
	1 to 4 years	> 19 or < 41	≥ 41 or ≤ 19	≥ 61 or ≤ 15	≥ 71 or ≤ 12
	> 4 to 12 years	> 19 or < 31	≥ 31 or ≤ 19	≥ 41 or ≤ 14	≥ 51 or ≤ 10
	> 12 years	> 11 or < 17	≥ 17 or ≤ 11	≥ 23 or ≤ 10	≥ 30 or ≤ 9
Respiratory effort		Normal	Mild increase	Moderate increase	Severe increase/any apnoea
Oxygen saturation (%)		> 94	91 to 94	≤ 90	
Oxygen therapy		Room air		Any to < 4 L/minute or < 50%	≥ 4 L/minute or ≥ 50%

Figura 1.6: BedSide PEWS 1

Questo score aggiunge al PEWS di Monaghan la misurazione della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca, della saturazione periferica di ossigeno, e rimuove il parametro del comportamento. Lo score, con i suoi 7 parametri clinici con punteggio variabile da 0 a 4, dimostra una buona sensibilità nell'identificare i pazienti critici ad 1 ora dall'evento; inoltre, indipendentemente dai fattori di rischio, risulta particolarmente alto nei pazienti in cui poi si è verificato un arresto cardiopolmonare. Come mostrato nella fig 1.7, lo score aumenta nelle 24 ore precedenti all'ammissione in TIPED ed infine risulta significativamente maggiore tra i pazienti ammessi in TIPED rispetto ai controlli (mediana 7 vs 4, $P < 0.0001$)⁹.

Secondo gli studi, il BedSide PEWS è quindi uno strumento valido e affidabile per l'allerta precoce nel paziente pediatrico.

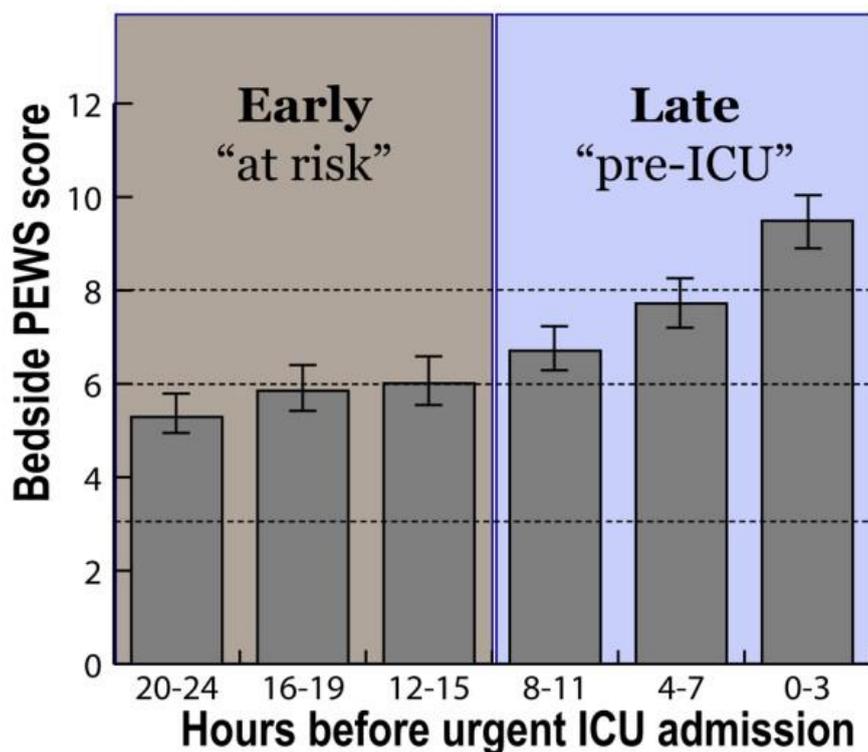


Figura 1.7: andamento del BedSide Pews 1

1.4 La specificità del paziente oncoematologico

A differenza di altre categorie di pazienti, lo stato del bambino con patologia oncoematologica è già di base alterato, sia in ragione della malattia sistemica sia della frequente tossicità delle terapie; alterazioni dei parametri vitali assumono in questo sottogruppo un significato diverso dalla popolazione pediatrica generale, e questo rende ragione dello studio della validità e applicabilità dello score nella sola sottopopolazione oncoematologica. Inoltre questi bambini richiedono più frequentemente ospedalizzazioni non programmate a causa di più frequenti deterioramenti delle condizioni cliniche.

Lo studio di Agulnik et al. ¹⁰ si propone di studiare l'impiego di un PEWS nella sottopopolazione oncoematologica; il PEWS utilizzato, denominato Children's Hospital Early Warning Score, (fig 1.8) tiene conto del comportamento, lo stato del sistema cardiovascolare, lo stato del sistema respiratorio, la preoccupazione dei familiari e la preoccupazione dello staff;

Component	0	1	2	3	Score
Behavior/ neurologic	Playing or sleeping appropriately Alert at patient's baseline	Sleepy, somnolent when not disturbed	Irritable, difficult to console Increase in patient's baseline seizure activity	Lethargic, confused, and floppy Reduced response to pain Prolonged or frequent seizures Pupils asymmetric or sluggish	
Cardiovascular	Skin tone appropriate for patient Capillary refill ≤ 2 s	Pale Capillary refill 3–4 s Mild tachycardia Intermittent ectopy or irregular heart rhythm (not new)	Grey Capillary refill 4–5 s Moderate tachycardia	Grey and mottled Capillary refill > 5 s Severe tachycardia New onset bradycardia New onset/increase in ectopy, irregular heart rhythm, or heart block	
Respiratory	Within normal parameters No retractions	Mild tachypnea Mild increased WOB (flaring and retracting) Up to 40% supplemental O ₂ via mask Up to 1 L NC $>$ patient's baseline need Mild desaturation Intermittent apnea self-resolving	Moderate tachypnea Moderate increased WOB (flaring, retracting, grunting, and use of accessory muscles) 40–60% O ₂ via mask 1–2 L NC $>$ patient's baseline need Nebulizations every 1–2 hr Moderate desaturation Apnea requiring repositioning or stimulation	Severe tachypnea Respiratory rate below normal for age Severe increased WOB (i.e., head bobbing, paradoxical breathing) > 60 % O ₂ via mask > 2 L NC $>$ patient's baseline need Nebulizations every 30 min to 1 hr Severe desaturation Apnea requiring interventions other than repositioning or stimulation	
Staff concern	Not concerned	Concerned			
Family concern	Not concerned	Concerned or absent			
Total score					
Vital Sign	Age	Mild	Moderate	Severe	
Respiratory rate and heart rate	Infant	$\geq 10\%$ \uparrow for age	$\geq 15\%$ \uparrow for age	$\geq 25\%$ \uparrow for age	
	Toddler and older	$\geq 10\%$ \uparrow for age	$\geq 25\%$ \uparrow for age	$\geq 50\%$ \uparrow for age	
Desaturation from patient's baseline O ₂ saturation	All ages	5 % below	10 % below	15 % below	

WOB = work of breathing, NC = nasal cannula.

PEDIATRIC CRITICAL CARE MEDICINE

Fig 1.8: Children's Hospital PEWS

In questo studio è stato considerato il PEWS più alto nelle 24 h precedenti al ricovero in TIPED, e si è concluso che lo score è fortemente associato con la necessità di ricovero non programmato in TIPED, sia nei pazienti oncologici che in quelli midollo-trapiantati¹⁴. Inoltre si è notato che anche i parametri dello score, presi singolarmente, si correlano con la necessità di TIP; rispetto ai controlli, l'aumento dello score è significativo già 11 ore prima dell'accesso (fig 1.9), coerentemente con altri studi che indicano le 12-24 h prima dell'evento acuto come inizio delle variazioni dei parametri vitali.

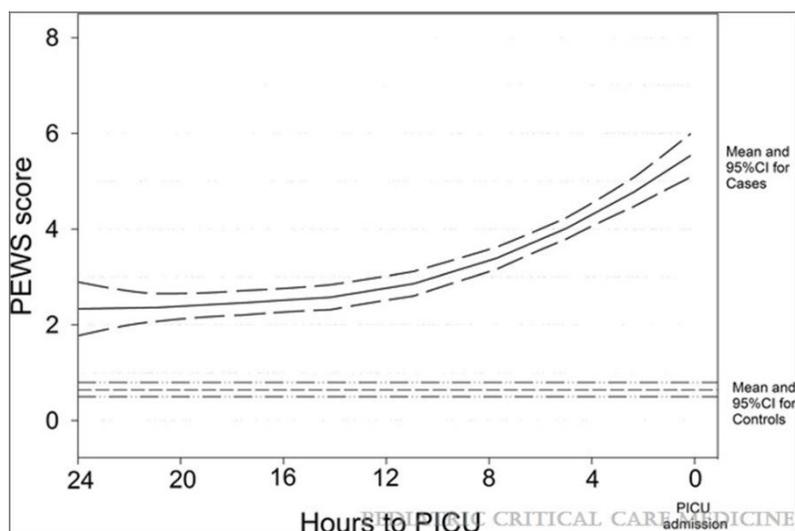


Figura 1.9: andamento del PEWS – Agulnik et al.

Lo studio inoltre conferma la relazione tra un alto valore del PEWS pre-ricovero e un alto tasso di mortalità intra TIP e un' aumentata durata del ricovero; inoltre osserva una differenza (vicino alla significatività) per cui i pazienti deceduti in TIP avevano a 4 ore un PEWS più alto rispetto ai pazienti non deceduti: questo dato suggerisce che l'identificazione precoce dei pazienti, dunque con un PEWS inferiore, potrebbe condurre a migliorare l'outcome in questa popolazione ¹¹ (fig1.10).

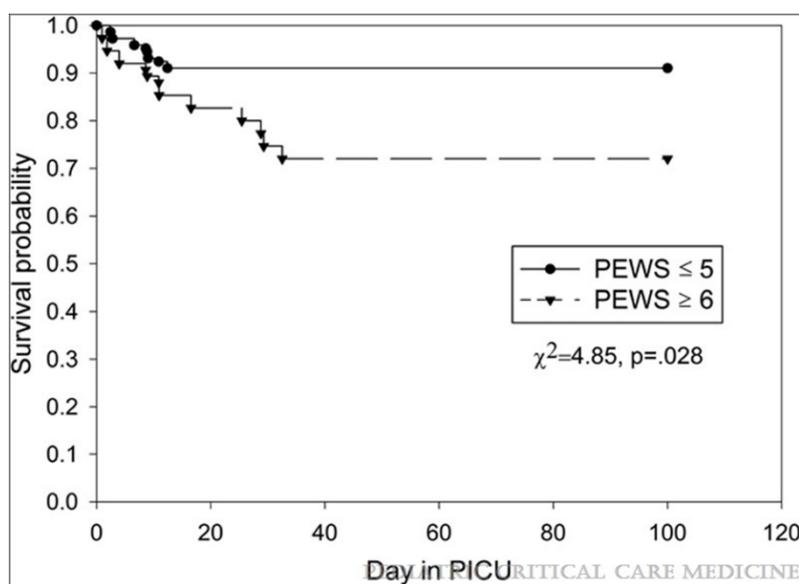


Fig 1.10. PEWS e mortalità – Agulnik et al.

1.6 Il PEWS a Padova

Tra il 2019 e il 2021 anche nei reparti della pediatria di Padova si è deciso di introdurre il PEWS come strumento di allerta precoce e gestione del rischio clinico, vista la sua standardizzazione e oggettività.

In particolare, il PEWS utilizzato a Padova tiene in considerazione 6 parametri: la preoccupazione del genitore/operatore, la frequenza respiratoria, la presenza o meno di distress respiratorio, l'ossigeno-terapia, la frequenza cardiaca, il livello di coscienza; per ogni parametro il range di norma deriva da studi di popolazione ed è standardizzato per classi d'età, creando dunque 4 diverse schede (< 1 anno, 1-4 anni, 5-12 anni, 13-18 anni). Per ogni parametro o ambito considerato viene assegnato 1 punto in caso esso sia alterato, 0 punti se entro i valori normali, calcolando così uno score variabile da 0 a 6. Si è infine consolidato un algoritmo operativo (Figura 1. 11, tratta dalla procedura interna "Pediatric Early Warning Score", PRPED/005 Rev0, del 27/09/2021).

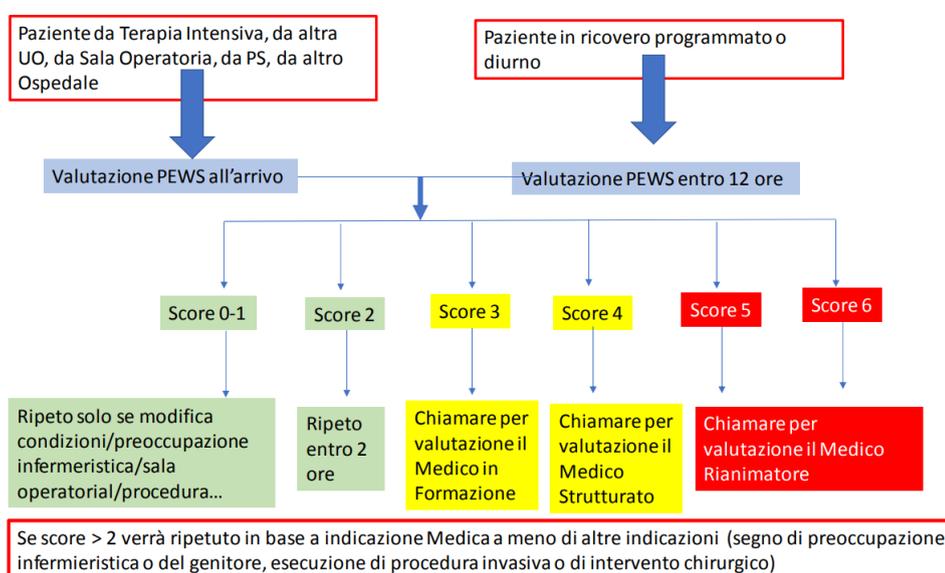


Figura 3: indicazioni all'esecuzione del PEWS

Figura 1.11: algoritmo operativo per il PEWS padovano

1.7 L'OPEWS studiato nella tesi

L'Oncological Pediatric Early Warning Score (fig 1.12) applicato retrospettivamente e studiato in questo lavoro di tesi è stato proposto dall'Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (A.I.E.O.P)

Come gli altri PEWS mantiene le fondamentali caratteristiche di rapidità, non invasività e oggettività; il particolare rappresenta una variazione del Brighton PEWS di Monaghan; le variazioni apportate mirano a descrivere in modo più appropriato le condizioni specifiche del paziente oncoematologico.

Gli apparati che vengono sondati dall' OPEWS sono quello cardiocircolatorio, quello respiratorio, quello neurocognitivo e quello urinario. Viene infine assegnato un punteggio extra di 1 in caso di preoccupazione dei caregiver e/o degli operatori; quest'ultimo parametro non è considerato nello studio, in quanto inadatto ad essere valutato in uno studio retrospettivo a causa della impossibile oggettività nel valutarlo a posteriori.

L'OPEWS studiato, quindi, assegna da 0 a 3 punti per ogni parametro alterato, variando da un minimo di 0 ad un massimo di 16 (15 nello studio). In questo caso i parametri di pressione arteriosa e frequenza cardiaca sono standardizzati per classi d'età, mentre l'osservazione del sistema neurocognitivo, respiratorio ed urinario sono descritti dalle stesse caratteristiche per tutte le classi d'età.

	0	1	2	3	Punteggio
Livello di coscienza/Comportamento	Appropriato per età	Irritabile	Soporoso ma risvegliabile	Letargico/confuso	
Frequenza cardiaca	Valori normali per età***	Valori ai limiti superiori per età***	Tachicardia con ↑ del 20% rispetto alla frequenza basale per più di 30 minuti	Tachicardia con ↑ del 30% o Bradicardia marcata	
Pressione arteriosa sistolica	Valori normali per età***	Valori ai limiti inferiori per età***	Ipotensione con ↓ del 20% rispetto alla pressione basale o Iperensione con ↑ del 20%	Ipotensione con ↓ del 30% o Iperensione marcata con ↑ del 50%	
Funzionalità respiratoria	SatO ₂ 98-100% in AA*	SatO ₂ 94-95% in AA* o necessità di occhiali nasali (2-4 LO ₂ /min) o Tachipnea con ↑ del 10-20% rispetto alla FR* basale	SatO ₂ 92-95% con Vmk* 30-40% o elevato flusso di O ₂ ** o Tachipnea con ↑ del 30% rispetto alla FR* basale o alitamento pinne nasali	SatO ₂ >90% con Vmk* 50% o elevato flusso di O ₂ ** o necessità di NIV* o dispnea/utilizzo muscoli accessori	
Diuresi	Presente e valida (≥2 mL/kg/h)	Contratta (<2 mL/kg/h)	Necessità di diuretici	Nessuna risposta ai diuretici	
					Totale: /15

→ **Aggiungi 1 punto al totale se il genitore o l'infermiere assegnato risultano allarmati**

* AA = aria ambiente; FR = frequenza respiratoria; Vmk = maschera di Venturi; NIV = ventilazione non invasiva

** elevato flusso di O₂ = O-PEWS score 2 → dispositivo ad alti flussi con FiO₂ 30-40% / ossigenoterapia standard 6-8 litri;

O-PEWS score 3 → dispositivo ad alti flussi con FiO₂ 50% / ossigenoterapia standard >8 litri;

*** Valori normali per età

	Frequenza cardiaca	↑ del 20%	↑ del 30%	Pressione arteriosa sistolica	Ipotensione: ↓ del 20%	↓ del 30%	Iperensione: ↑ del 20%	↑ del 50%	Frequenza respiratoria	↑ del 10-20%	↑ del 30%
0-3 mesi	100-150	175-180	>195	60-80	45-50	<45	95-100	95-100	<60	65-70	>75
3-12 mesi	90-120	140-145	>155	70-100	55-60	<50	120-125	120-125	<50	55-60	>65
1-4 anni	70-110	120-125	>140	80-110	65-70	<60	130-135	130-135	<40	45-50	>52
4-12 anni	60-100	115-120	>130	90-120	70-75	<65	140-154	140-154	<30	30-35	>40
>12 anni	60-100	115-120	>130	100-130	75-80	<70	155-160	155-160	<17	19-22	>25
Punteggio	0-1	2	3	0-1	2	3	2	3	0-1	2	3

Figura 1.12: l'OPEWS studiato nella tesi

- La funzione neurocognitiva è descritta tramite osservazioni comportamentali: al paziente letargico è assegnato il punteggio più alto, mentre i punteggi 0, 1 e 2 dipendono dalla reattività e stato di coscienza del bambino.
- L'apparato cardiocircolatorio è indagato tramite due parametri, standardizzati per classi d'età, quali la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa sistolica. Sebbene la pressione arteriosa media sarebbe stato un indice più affidabile, esso risulta più lungo e macchinoso da calcolare, e meno adatto ad uno score di allerta precoce. L'alterazione di entrambi i parametri viene misurata come aumento o riduzione percentuale rispetto alla FC o PAS basale.
- Il sistema respiratorio è descritto da vari parametri che possono essere alternativi o combinati: la saturazione periferica d'ossigeno (SatO₂), la somministrazione di ossigeno e i presidi utilizzati (occhialini nasali o NIV), la frequenza respiratoria come variazione percentuale rispetto al basale e la presenza di dispnea o utilizzo dei muscoli respiratori accessori.
- Il sistema urinario è descritto dalla diuresi, in particolare si tiene conto dell'*output* urinario (mL/kg/h), l'eventuale utilizzo di diuretici e la presenza o assenza di risposta ad essi.

Novità rispetto al Brighton PEWS

La valutazione del sistema cardiovascolare, proposta nel BrightonPEWS tramite l'osservazione del colorito e del tempo di refill capillare, è stata modificata nell'OPEWS valutando invece la FC e la PAS; questa scelta deriva dall'osservazione del paziente oncoematologico, paziente con condizioni cliniche e di conseguenza colorito molto spesso alterato già allo stato basale. La valutazione del colorito e del tempo di refill potrebbe dunque essere poco specifica per identificare le variazioni emodinamiche del paziente.

Il sistema respiratorio è valutato similmente nei due PEWS, con la sola precisazione di quantificare il tipo e la quantità di ossigenoterapia necessaria. Un'aggiunta importante è la valutazione della diuresi; essa risulta un parametro rilevante per valutare sia un'eventuale insufficienza renale, sia modifiche emodinamiche nel paziente con necessità di diuretico o non responsivo ad esso.

1.8 Definizioni

Insufficienza d'organo definita secondo i criteri utilizzati dalla rete TIPNET

- Insufficienza respiratoria: necessità di ossigenoterapia o necessità di ventilazione
- Insufficienza cardiovascolare: necessità di utilizzo di amine
- Insufficienza neurologica: acuta; secondo scala AVPU
- Insufficienza renale: oliguria o alterata funzionalità renale
- Insufficienza emocoagulativa: alterata coagulazione o riduzione delle piastrine (conta piastrine $\leq 80.000/mm^3$ o riduzione del 50% rispetto a quello più alto dei tre giorni precedenti) o INR ≥ 2
- Insufficienza epatica: bilirubina totale plasmatica > 4 mg/dl in assenza di emolisi, iperbilirubinemia del neonato o patologia primaria del fegato o ALT superiore a due volte il valore limite per età

VIS: Vasoactive-Inotropic Score

Il Vasoactive-Inotropic Score è un punteggio utilizzato per valutare in modo oggettivo il grado di supporto emodinamico fornito al paziente.¹² Il calcolo dello score utilizza una formula che standardizza le dosi dei diversi inotropi :

Dose di dopamina (mg/kg/min) + dose di dobutamina (mg/kg/min) + 100 x dose di adrenalina(mg/kg/min) + 100 x dose di noradrenalina (mg/kg/min) + 10000 x dose di vasopressinadose (U/kg/min) + 10 x dose di milrinone (mg/kg/min)

PIM: Pediatric Index of Mortality

Score prognostici utilizzati per predire l'outcome di pazienti pediatrici alla

loro ammissione in terapia intensiva; in particolare lo score si propone di valutare il rischio di mortalità. PIM 2 e PIM 3 valutano e quantificano rispettivamente 11 e 12 variabili. Nello studio abbiamo considerato solamente lo score PIM3.

2. OBIETTIVI DELLA TESI

L'obiettivo primario è quello di osservare l'andamento dell'Oncological PEWS nelle 24 ore precedenti all'ingresso in TIPED, ovvero le 24 ore precedenti ad un evento critico che ha spinto l'equipe medica a ritenere necessarie cure o monitoraggio intensivo.

L'obiettivo secondario è quello di correlare l'OPEWS dei vari momenti pre-ricovero con la mortalità in TIP, la durata della degenza, la presenza e il numero di insufficienze d'organo all'ingresso, l'impiego di trattamenti intensivi quali dialisi, inotropi e ventilazione e lo score PIM3.

3. MATERIALI E METODI

Lo studio è di tipo retrospettivo, monocentrico e osservazionale; la casistica è rappresentata dai pazienti pediatrici con diagnosi di patologia oncologica, ematologica non maligna o oncoematologica ricoverati in terapia intensiva a Padova tra gennaio 2017 e dicembre 2021;

I pazienti post-chirurgici sono stati esclusi dallo studio, in quanto l'intervento e il conseguente breve monitoraggio non si possono correlare con le condizioni cliniche (e quindi con l'OPEWS) immediatamente precedenti al ricovero.

CRITERI DI INCLUSIONE

- pazienti pediatrici con patologia oncologica o immunoematologica e/o sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE);
- necessità di ricovero in Terapia Intensiva per la comparsa di quadri clinici critici che necessitavano di un monitoraggio o di una terapia non attuabili altrove
- ricovero svoltosi tra gennaio 2017 e dicembre 2021

CRITERI DI ESCLUSIONE

- ammissione in TIPED per monitoraggio post-chirurgico

La numerosità è rappresentata dal numero dei ricoveri indagati, dunque qualora un bambino fosse stato ricoverato più di una volta, ogni episodio è stato studiato come indipendente.

3.1 Raccolta dati

I dati raccolti provengono da due fonti principali: la cartella clinica informatizzata utilizzata in Azienda Ospedaliera (AOPD), dal quale è possibile ricavare i dati

- demografici (età al ricovero in TIP, sesso)
- sulla condizione clinica pre-ricovero del paziente (diagnosi oncoematologica, reparto di provenienza, precedente trapianto di midollo osseo)

-parametri vitali registrati nelle cartelle cliniche da cui il valore dell'O-PEWS

La seconda fonte utilizzata è il database TIPNet (*Network* Collaborativo Permanente delle Terapie Intensive Pediatriche Italiane), database ad accesso selezionato, sviluppato dalla Società di Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica Italiana (SARNePI). Il database TIPNet è stato approvato dal Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera di Padova come Centro Coordinatore e dagli altri Centripartecipanti con relativa approvazione del Comitato Etico locale.

Il consenso informato scritto con autorizzazione alla raccolta di dati in anonimo è stato raccolto per ogni paziente inserito nello studio.

Dal database TIPNet è stato possibile ricavare numerose variabili considerate outcomes:

- la durata del ricovero
- il decesso in TIP
- la presenza, il tipo e il numero di insufficienza d'organo all'ingresso
- l'impiego di trattamenti intensivi quali: ossigenoterapia, ventilazione, trattamento con iNO e alti flussi, trattamento inotropo e VIS score, utilizzo di ECMO, utilizzo di dialisi e tipo di dialisi
- lo score PIM 3 all'ingresso

Per tutti i ricoveri considerati è stato calcolato il punteggio PEWS secondo il modello in Fig 1.12, a partire dai parametri vitali registrati nella cartella clinica; non si è considerato il dato relativo alla preoccupazione del caregiver, perché in uno studio retrospettivo sarebbe stato impossibile registrarlo con oggettività.

Quindi ogni valore dell'O-PEWS varia da un minimo di 0 ad un massimo di 15, punteggio ottenuto dalla somma dei punteggi assegnati ai singoli parametri, quindi: 0 = normale, 1 e 2 =alterato, 3=molto alterato.

Ad ogni accesso in TIP sono stati associati 4 O-PEWS: quello corrispondente all'esame obiettivo all'ingresso in reparto, considerato il tempo 0 (T0); e quelli di 6,12,24 ore precedenti, rispettivamente (T6, T12, T24). Quando un dato non era

disponibile, si è considerato invariato rispetto alla misurazione precedente, e se non esplicitamente segnalato, uguale a 0.

Per quanto riguarda i trattamenti intensivi, con 'ventilazione' si considera l'utilizzo, durante il ricovero in TIP, di un presidio invasivo, non invasivo o di entrambi.

Per ciascuno dei tre trattamenti intensivi considerati come outcome (dialisi, inotropi e ventilazione) è stata creata una curva ROC, che valuta *Sensibilità* e *Specificità* dell'OPEWS nel predire la necessità del trattamento una volta in TIP. Lo score con la combinazione di *Se* e *Sp* più adeguata è quello la cui curva identifica una maggiore area sottesa (AUC).

3.2 Analisi statistica

Il campione è descritto tramite percentuali per le variabili categoriche quali il sesso, la patologia oncoematologica di base, il reparto di provenienza; è descritto tramite la mediana e il range interquartile (IQR I-III) per le variabili continue come l'età e la permanenza in TIP.

La correlazione tra i trattamenti intensivi ricevuti, la durata di degenza, la mortalità, lo score PIM3 e gli OPEWS pre-ricovero è stata valutata utilizzando modelli di regressione logistica e lineare, corretti per età e sesso.

Inoltre, è stata valutata la performance dello score registrato a T0, T6, T12 e T24 nel discriminare la necessità di supporti intensivi, valutando la sua sensibilità e specificità (calcolando l'AUC). Il confronto tra le diverse aree è stato condotto utilizzando il metodo DeLong.

Il livello di significatività è stato fissato a $p < 0.05$.

L'analisi è stata condotta utilizzando il software R 4.1.1 e le librerie RMS e pROC.

4. RISULTATI

4.1 Descrizione del campione

Il campione analizzato prende in considerazione 101 ricoveri in TIP; vi corrispondono 80 pazienti, poiché 18 bambini sono stati ricoverati 2 volte e 2 bambini 3 volte. All'interno del campione 49 sono femmine e 52 maschi.

L'età del campione va da un minimo di 1 mese ad un massimo di 17 anni, con una mediana di 7 anni.

Le patologie più frequenti, il reparto di provenienza e le insufficienze d'organo in ingresso presentate dal campione sono descritte dalla tabella 4.1

Casi totali, n	101
Sesso, n (%)	
F	49 (49%)
M	52 (51%)
Età in anni, mediana, IQR	7 (1-12)
Età in anni, n (%)	
< 1	14 (14%)
1 – 4	24 (24%)
5 – 12	39 (39%)
> 12	24 (24%)
Diagnosi oncoematologica, n (%)	
LLA	37 (37%)
LMA	11 (11%)
Linfoma	5 (5%)
Neuroblastoma	3 (3%)
Tumore cerebrale	6 (6%)
Tumore solido (non cerebrale)	10 (10%)
Istiocitosi	7 (7%)
Immunodeficit	2 (2%)
Altro	20 (20%)
Reparto di provenienza, n (%)	
Oncologia	57 (56%)
Pediatria d'urgenza	9 (9%)
Neurochirurgia	4 (4%)
Chirurgia Pediatrica	3 (3%)

PS pediatrico	6 (6%)
Altro	22 (22%)
Trapianto di midollo osseo	19 (19%)
Insufficienza d'organo, n (%)	79 (78%)
≥ 2 organi, n (% su 79)	37 (47%)
Respiratoria, n (% su 79)	38 (48%)
Cardiovascolare, n (% su 79)	27 (34%)
Neurologica, n (% su 79)	13 (16%)
Renale, n (% su 79)	7 (14%)
Emocoagulativa, n (% su 79)	33 (42%)
Epatica, n (% su 79)	5 (10%)

Fig 4.1 descrizione del campione. IQR= range interquartile

Per quanto riguarda la mortalità, 15 bambini sono deceduti in TIPED e di questi 2 sono morti entro una settimana dal ricovero. Il tasso di mortalità del campione raggiunge circa il 15 %.

I dati relativi alla durata del ricovero vanno da 0 a 227 giorni, con una mediana di 4 giorni e un IQR di 2-11.

A proposito dei trattamenti ricevuti in terapia intensiva (Fig 4.2) i più utilizzati risultano

- l'ossigenoterapia (somministrata al 70% dei pazienti)
- la ventilazione (57%), sia essa non invasiva, invasiva o entrambe;
- la somministrazione di inotropi, utilizzati nel 25% dei casi e quantificata tramite il VIS score, con valori tra 3 e 75, mediana 10 e IQR 7-27
- la dialisi, somministrata al 13% dei pazienti.

Casi totali, n	101
Ossigenoterapia, n, (%)	71 (70)
Ventilazione, n, (%)	57 (56)
iNOS, n, (%)	3 (3)
HFOV, n, (%)	19 (19)
Inotropi, n, (%)	25 (25)
Dialisi, n, (%)	13 (13)
ECMO, n, (%)	1 (1)

Fig 4.2: trattamenti intensivi in TIP

Infine l'analisi descrittiva di altri score considerati (PIM 2, PIM 3, POPC all'ingresso, POPOC alla dimissione) è riassunta nella tabella 4.3.

I dati non sono stati reperibili per tutti i pazienti per due motivi: lo score PIM è calcolabile solo per pazienti con età inferiore ai 14 anni, mentre il POPC alla dimissione non è ovviamente reperibile per tutti i bambini deceduti.

Casi totali	101
PIM 2 (n=90) mediana, IQR	2,47 [1,04-7,56]
PIM 3 (n=90) mediana, IQR	3,93 [1,35-9,88]
POPC ingresso (n=98), mediana, IQR	2, [2-2]
POPC dimissione (n=82), mediana, IQR	1, [1-1]

Fig 4.3: score registrati in TIP

Osservando i dati sulla mortalità in TIP si nota che essa non è associata alla patologia, mentre è significativamente associata al pregresso trapianto di midollo.

La mortalità è inoltre associata in modo statisticamente significativo alla durata della degenza e alla necessità di trattamenti intensivi.

La necessità di trattamenti intensivi è inoltre associata all'insufficienza d'organo in ingresso.

4.2 Andamento dell'OPEWS

Osservando i valori dell'OPEWS nelle 24 ore precedenti al ricovero in TIP, essi aumentano progressivamente fino all'accesso al reparto intensivo. (Fig 4.3) In particolare, a T24 il valore della mediana dello score è di 3, con IQR 1-5; a T12 è di 4 con IQR 1,5-6; a T6 è di 6, IQR 3-7, ed infine a T0 è di 6, IQR 4-8.

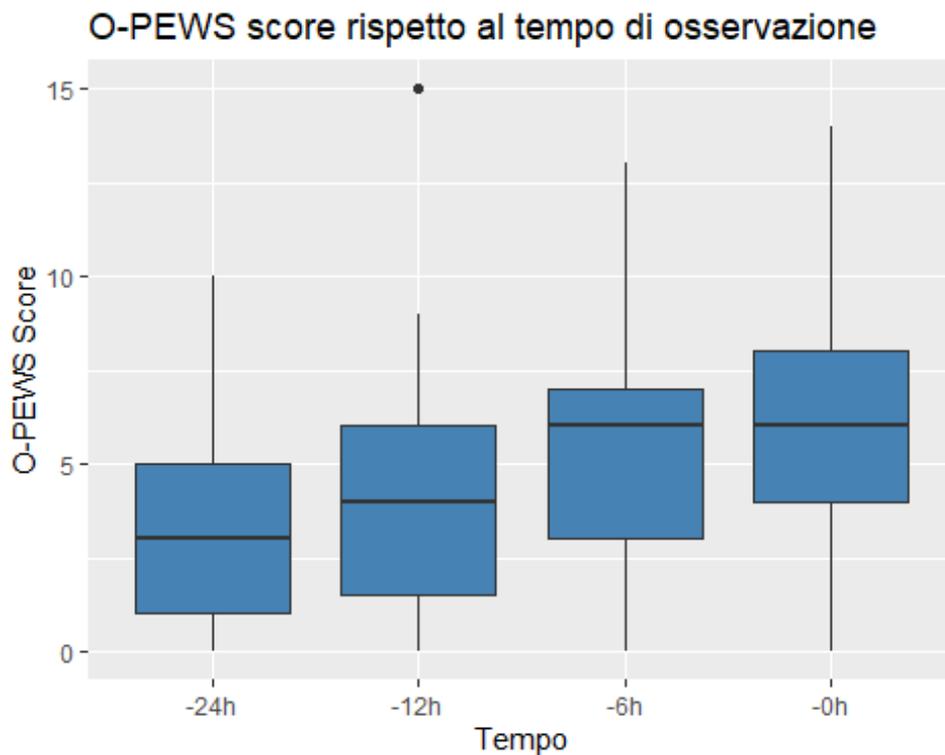


Fig 4.4: OPEWS nelle 24 h precedenti al ricovero

4.3 OPEWS e mortalità

L'OPEWS, mostra una correlazione statisticamente significativa con la mortalità in tutti e 4 i momenti di rilevazione (fig 4.5); in particolare il *p value* dell'associazione tra OPEWS T12 e T6 e mortalità è $< a 0,001$.

OPEWS	Non deceduti in TIP N=86	Deceduti in TIP N= 15	Totale N=101	<i>P value</i>
T24 m, IQR	2 (1-5)	5 (3-7.5)	3 (1-5)	0.006
T12 m, IQR	3 (1-6)	6 (4.5-8)	4 (1.5-6)	<0.001
T6 m, IQR	5 (2.25-6)	8 (7-9)	6 (3-7)	<0.001
T0 m, IQR	6 (3-7.75)	9 (8-9.5)	6 (4-8)	0.003

Fig 4.5 OPEWS e mortalità

Considerando l'OPEWS come variabile indipendente e la mortalità come variabile dipendente, si stima l'aumento di probabilità di decesso in TIP ad ogni aumento di un punto dello score. Da questo modello di regressione logistica si evince, come riportato in Tabella 4.6, che per gli OPEW T12 e T6, ad ogni punto in più nello score corrisponde un aumentato rischio di mortalità del 48 e 51 % rispettivamente; questa osservazione mostra significatività con *p value* di 0.03 in entrambi i casi.

OPEWS	O.R.	C.I. 95%	p value
T24	1.36	1.09, 1.75	0.009
T12	1.48	1.18, 1.97	0.003
T6	1.51	1.19, 2.06	0.003
T0	1.28	1.06, 1.58	0.013

Fig 4.6: OPEWS e mortalità (O.R. = Odds Ratio, C.I.= intervallo di confidenza)

4.4 OPEWS e insufficienza d'organo in ingresso

L'OPEWS si correla con la presenza di almeno un'insufficienza d'organo in tutti i momenti di rilevazione. A T0 l'OPEWS mostra inoltre una correlazione lineare con il numero di insufficienze d'organo all'ingresso in TIP (fig4.7); la correlazione esiste anche per OPEWS T24, T12 e T6 solo fino a valori di score di 7.5. (fig4.8, 9, 10)

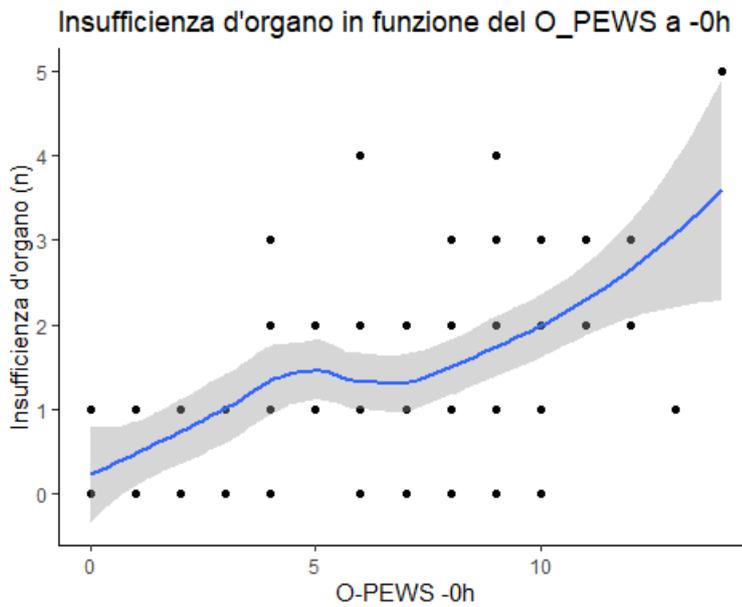


Fig 4.7: OPEWS e insufficienza d'organo in ingresso

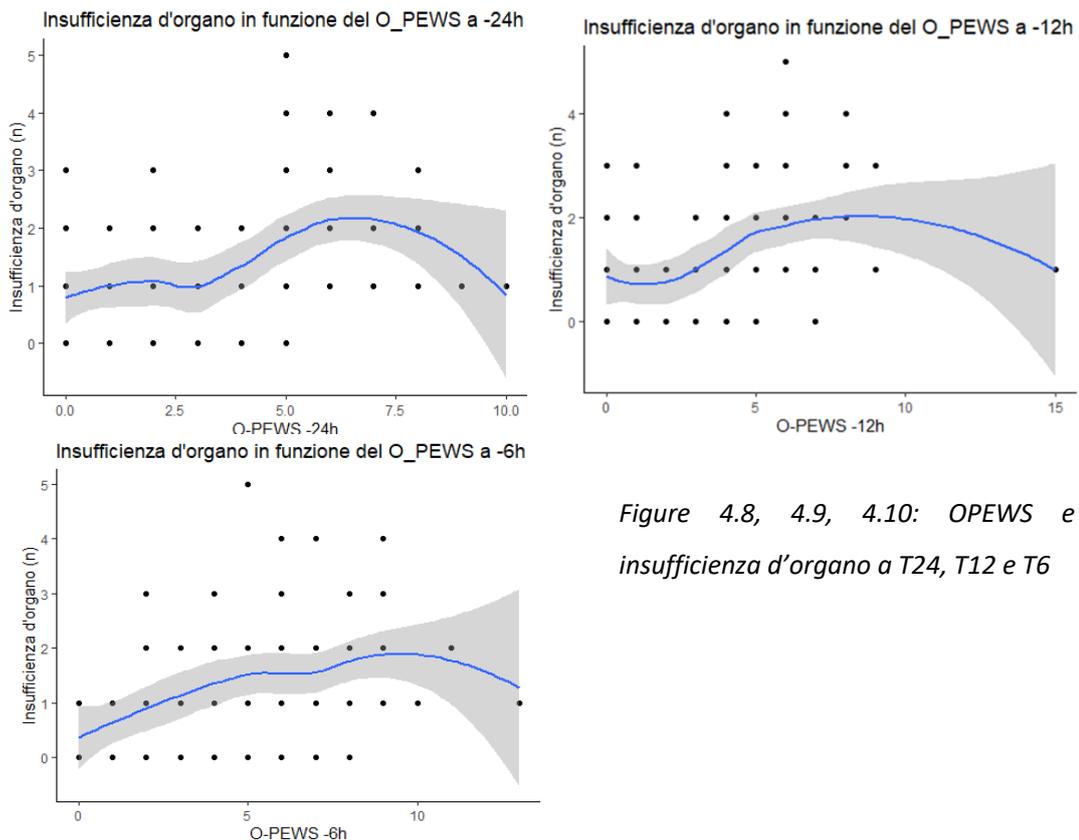


Figure 4.8, 4.9, 4.10: OPEWS e insufficienza d'organo a T24, T12 e T6

Inoltre, secondo il modello di regressione logistica, ad ogni aumento dello score OPEWS corrisponde un aumento di rischio di presentare insufficienze d'organo in ingresso (tabella 4.11)

OPEWS	O.R.	C.I. 95%	p value
T24	1.73	1.30, 2.51	<0.001
T12	1.46	1.17, 1.89	0.002
T6	1.36	1.13, 1.66	0.001
T0	1.36	1.16, 1.65	<0.001

Tab 4.11: OPEWS e insufficienze d'organo in ingresso

4.5 OPEWS e PIM3

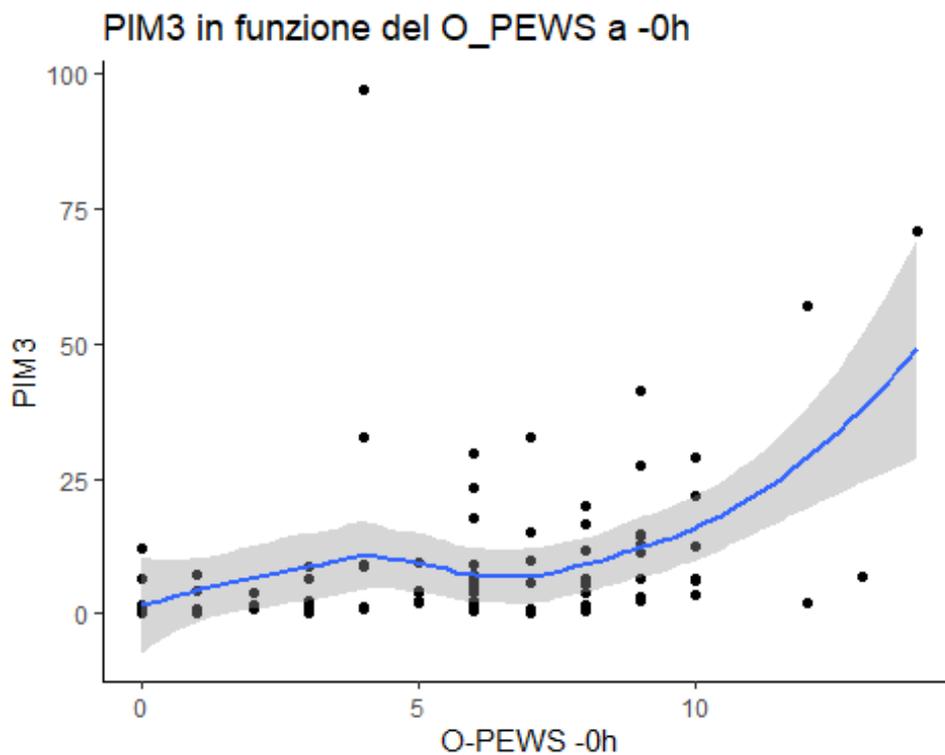


Figura 4.12: OPEWS e PIM3

Come si vede nel grafico in Fig 4.12, l'OPEWS T0 mostra una correlazione lineare con il PIM3.

4.6 OPEWS e durata del ricovero

La durata del ricovero in TIP è correlata allo score OPEWS T0 solo per i valori di OPEWS più alti (Fig 4.13)

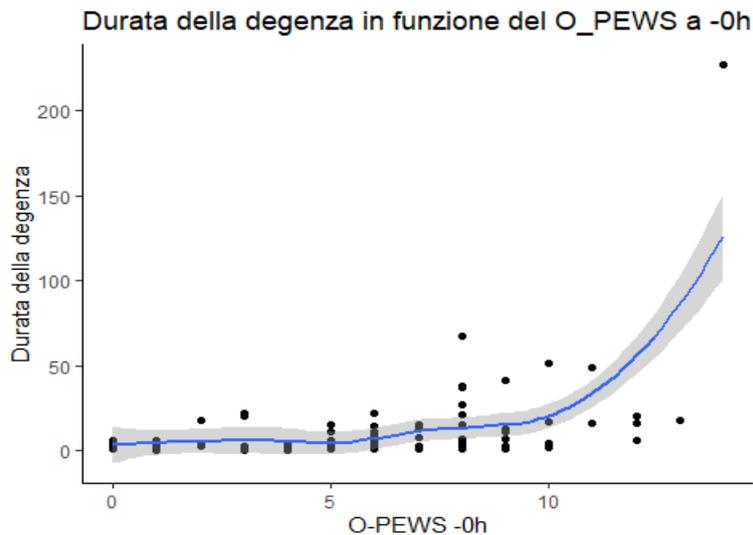


Fig 4.13: OPEWS e durata della degenza in TIP

4.7 Analisi del parametro della diuresi isolato

Nel campione analizzato la diuresi è alterata (punteggio attribuito > 0) nel 29 % dei casi a T24, nel 33 % a T12, nel 36 % dei casi a T6 e nel 39 % a T0. Il parametro preso singolarmente correla con la mortalità in TIP in ognuno dei 4 tempi rilevati. Esso è correlato alla necessità di ricevere supporto inotropo già 12 ore prima del ricovero, quindi anticipando di circa 6 ore l'OPEWS. Si correla, in tutti e 4 i T con la necessità di dialisi, sempre con un *p value* < 0.001. Si correla infine, in tutti e 4 i tempi, con la necessità di ventilazione, parimente all'OPEWS preso nel suo insieme.

4.8. OPEWS e necessità di trattamenti intensivi

OPEWS	Ventilazione	Dialisi	Inotropi
T24	<0.001	0.136	0.348
T12	<0.001	0.014	0.136
T6	<0.001	0.011	0.014
T0	<0.001	0.005	0.009

Fig 4.14: OPEWS e trattamenti intensivi

Considerando i 3 trattamenti intensivi analizzati (ventilazione, inotropi e dialisi), la tabella 4.14 mostra i livelli di significatività (*p value*) con cui si associa ogni OPEWS con la necessità di trattamento.

La ventilazione si associa in modo fortemente significativa in tutti e 4 gli *end points*. Per la necessità di dialisi, essa è correlata all'OPEWS a partire da T12, mentre per gli inotropi da T6.

Nella tabella 4.15 si riportano gli Odds Ratio significativi dei trattamenti invasivi rispetto ai 4 scores OPEWS T24, T12, T6, T0; ogni OR riportato è supportato da un *p value* < 0.005). Per gli OR della ventilazione, il *p value* è sempre < 0.001.

OPEWS	Ventilazione	Dialisi	Inotropi
T24	1.42	-	-
T12	1.35	-	-
T6	1.39	-	-
T0	1.44	1.28	1.19

Tabella 4.15: OR dei trattamenti in funzione dell'aumentare dell'OPEWS

4.8.1 OPEWS E NECESSITÀ DI TRATTAMENTI INTENSIVI – FARMACI INOTROPI

La terapia inotropica è stata effettuata nel 25% del campione; in questo gruppo l'OPEWS era significativamente più alto a partire da 6 ore prima dell'accesso in TIP (*p value 0.014*).

Oltre alla misura qualitativa (uso di inotropi: sì o no), questo *outcome* è stato indagato da un punto di vista quantitativo, tramite lo score VIS. Tra i pazienti che hanno necessitato di inotropi, il VIS varia tra 3 e 75, con IQR 7.25-26 e mediana uguale a 10.

La necessità di inotropi è direttamente proporzionale all'età, con bambini più grandi che ne hanno fatto utilizzo più frequentemente.

4.8.2 OPEWS E NECESSITÀ DI TRATTAMENTI INTENSIVI – DIALISI

La dialisi è stata utilizzata nel 13% dei ricoveri; la necessità di dialisi è correlata con l'OPEWS 12 ore prima dell'accesso in TIP (*p value =0,014*). In particolare la differenza di OPEWS tra i pazienti dializzati e quelli non dializzati è rappresentato dalla tabella 4.16

OPEWS	Non dializzati N=13	Dializzati N= 88	Totale N=101	<i>P value</i>
T24 m, IQR	3 (1-5)	5 (2-6)	3 (1-5)	0.136
T12 m, IQR	3.5 (1-6)	6 (5-8)	4 (1.5-6)	0.014
T6 m, IQR	5 (3-7)	8 (5-9)	6 (3-7)	0.011
T0 m, IQR	6(3-8)	8 (8-9)	6 (4-8)	0.005

Tabella 4.16: Differenze di OPEWS tra pazienti dializzati e non

4.8.3 OPEWS E NECESSITÀ DI TRATTAMENTI INTENSIVI – VENTILAZIONE

Questo trattamento è associato ad un alto PEWS già 24 ore prima dell'accesso in TIP, con *p value* < 0.001 in tutte le associazioni (tabella 4.17)

OPEWS	Non ventilati N=44	Ventilati N= 57	Totale N=101	<i>P value</i>
T24 m, IQR	2 (0-3)	4 (2-6)	3 (1-5)	<0.001
T12 m, IQR	2 (1-4)	5 (3-7)	4 (1.5-6)	<0.001
T6 m, IQR	3.5 (1-6)	6 (4-8)	6 (3-7)	<0.001
T0 m, IQR	1 (4-6)	8 (6-9)	6 (4-8)	<0.001

Tabella 4.17: Differenze di OPEWS tra pazienti ventilati e non

4.8.4 OPEWS E TRATTAMENTI INTENSIVI: CURVE ROC

Valutando le curve ROC per tutti e tre i trattamenti considerati (fig 4.18, 4.19, 4.20) coerentemente con i dati delle associazioni riportate nei capitoli 4.3,4,5, lo score più adeguato è l'OPEWS T0.

Per la ventilazione la curva ROC dei 3 OPEWS T24, T12, T6, si avvicina molto a quella T0. Per gli inotropi solo l'OPEWS T0 e T6 risulta adeguato nell'individuare la necessità del trattamento. Infine, per la dialisi la curva sia di OPEWS T6 sia di OPEWS T12 identifica una buona AUC.

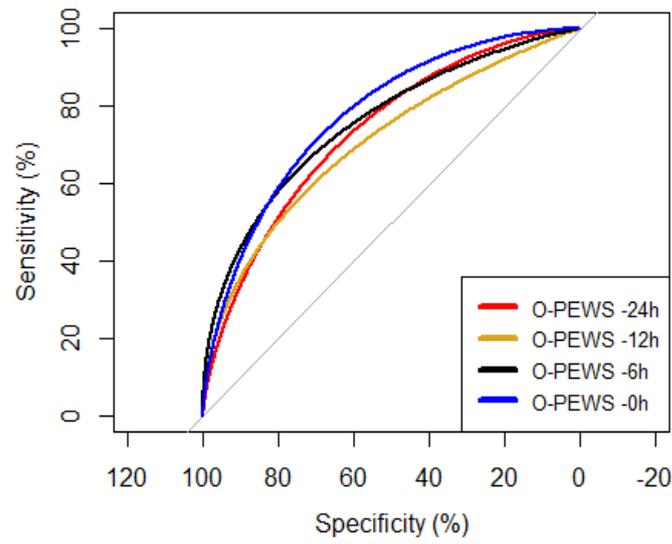


Fig 4.18: Curva ROC OPEWS e ventilazione

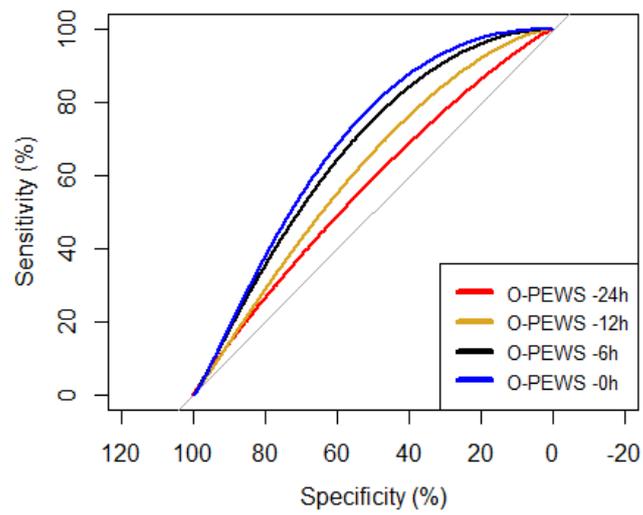


Fig 4.19: Curva ROC OPEWS e inotropi

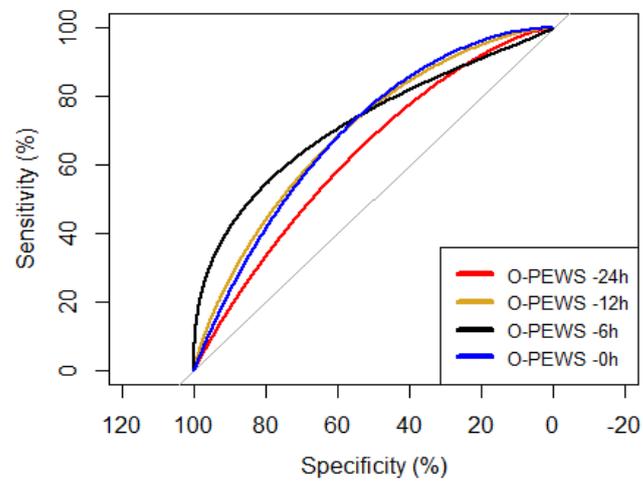


Fig 4.20: Curva Roc OPEWS e dialisi

Le aree sottese dalle curve ROC sono riassunte nella tabella 4.21.

Il confronto dell'accuratezza dello score O-PEWS ai quattro time-points nel discriminare i vari *outcome* non ha rilevato differenze statisticamente significative (Osservando le differenze tra le AUC, ponendo come riferimento OPEWS T0, non vi sono evidenze con *p value* < 0.005)

OPEWS	Ventilazione: AUC (CI 95%)	Inotropi: AUC (CI 95%)	Dialisi: AUC (CI 95%)
T0	0.781 (0.690-0.871)	0.673 (0.563-0.783)	0.739 (0.591-0.887)
T6	0.741 (0.647-0.836)	0.662 (0.550-0.775)	0.716 (0.543-0.889)
T12	0.708 (0.605-0.812)	0.600 (0.476-0.724)	0.711 (0.549-0.873)
T24	0.727 (0.621- 0.812)	0.566 (0.417-0.714)	0.629 (0.458-0.800)

Tabella 4.21: aree sottese dalle curve ROC

5. DISCUSSIONE

La terapia intensiva è un ambiente strutturato per accogliere e trattare pazienti, in questo caso oncoematologici, quando le condizioni cliniche risultano critiche e possono mettere a rischio la sopravvivenza del paziente. Numerose variabili possono influenzare il successo o l'insuccesso dei trattamenti somministrati in TIP, e tra queste è cruciale la tempistica con cui il bambino viene trasferito e di conseguenza il momento in cui vengono cominciate le terapie invasive necessarie. Per questo motivo, validare uno strumento come l'OPEWS che sostenga la decisione del clinico di inviare o meno il paziente alla TIP potrebbe avere un impatto clinico notevole in termini di riduzione della mortalità, riduzione della durata del ricovero, riduzione degli effetti collaterali dei trattamenti invasivi protratti a lungo. Ciò nonostante, in letteratura sono pochi gli studi che abbiano analizzato uno score di allerta precoce specifico per la sottopopolazione oncoematologica pediatrica.

L'OPEWS risulta un buon indicatore della mortalità in TIP a partire da 24 ore prima dell'evento acuto, confermando il risultato dello studio di Agulnik¹¹. Quest'ultimo è condotto specificamente sulla popolazione oncoematologica; utilizza un PEWS diverso, la cui rilevazione era già stata introdotta nella pratica clinica quotidiana della struttura ospedaliera: lo score veniva rilevato dal personale infermieristico ogni 4 ore; il valore di PEWS che questo studio tiene in considerazione è il più alto delle 24 ore precedenti al ricovero non programmato in terapia intensiva. Rispetto al nostro studio, questo metodo permette di creare un gruppo di controllo, rappresentato da tutti quei bambini che presentano un PEWS simile ma poi non sono ricoverati nel reparto intensivo. Ciò è possibile solo se un singolo reparto è abbastanza grande da fornire, da solo, una numerosità consistente; Agulnik, ad esempio, ha raccolto un campione di 110 casi e 220 controlli all'interno del solo reparto di oncologia; inoltre lo score dev'essere già in uso tra il personale medico-infermieristico, che lo deve registrare routinariamente. Se l'aver dei controlli conferisce sicuramente dei pregi allo studio, mantenere solo il PEWS più alto può risultare svantaggioso rispetto a considerare 4 diverse misurazioni, poiché il primo

metodo non permette di valutarne l'andamento e di confrontare lo stesso score rilevato in momenti diversi.

Lo storico studio di Duncan¹³, invece, indagava una tempistica diversa per il PEWS: secondo questo studio, di tipo caso controllo ma retrospettivo, lo score può identificare i 3 quarti dei pazienti che necessitano di trattamenti in terapia intensiva con almeno 1 ora di anticipo. Infine, lo studio di Akre¹⁴ afferma che lo score PEWS ha una buona sensibilità nell'identificare il paziente che svilupperà un evento critico con circa 11 ore d'anticipo.

Tutti questi studi, tranne quello di Akre, a differenza del nostro, hanno il vantaggio di aver studiato un gruppo di controlli; un altro grande studio prospettico con casi e controlli è quello di L Gold¹⁵ che si propone di studiare, piuttosto che l'appropriatezza clinica, l'impatto clinico dell'inserimento di uno score PEWS nella pratica quotidiana; per farlo registra gli score PEWS di tutti gli accessi al Pronto Soccorso Pediatrico, e valuta poi i bambini che hanno necessitato di cure intensive. Anche in questo caso è possibile e vantaggioso avere dei controlli, tuttavia non è possibile sotto-selezionare una popolazione specifica (ad esempio solo oncoematologica), vista l'eterogeneità della popolazione che accede al pronto soccorso.

Nel nostro studio, l'OPEWS T12 e T6 risultano correlati alla mortalità anche più fortemente rispetto a T0: questo risultato è del tutto coerente, poiché se in quel momento si è deciso di inviare il paziente alla terapia intensiva è naturale che le condizioni fossero critiche anche per quei pazienti che hanno poi fortunatamente recuperato buone condizioni cliniche tali da poter essere dimessi. La correlazione con la mortalità si conferma anche in altri studi, (¹¹⁶). Lo studio di Alam, ad esempio, confronta 7 studi che valutano l'impatto dell'introduzione di score di allerta precoce (EWS). Sebbene le popolazioni considerate negli studi non siano pediatriche, i risultati sia confermano le osservazioni del nostro studio sulla mortalità, sia danno spunti interessanti sulla rilevanza clinica, dimostrando un calo significativo di mortalità intraospedaliera tra prima e dopo l'introduzione dello score. Contrariamente a questi risultati, invece, si pone lo studio EPOCH²⁵ pubblicato su Jama nel 2018, che raccoglie i dati PEWS di molti centri e dimostra

che non vi è un impatto significativo sulla riduzione della mortalità. Questo studio, che vanta una numerosità campionaria imponente e l'adesione di molti centri, non attua alcuna distinzione tra la patologia di base del bambino, né tra i vari tipi di decesso, valutando semplicemente il calo della mortalità intra-ospedaliera.

Per quanto riguarda il numero di insufficienze d'organo in ingresso, l'OPEWS T0 vi risulta correlato: esso, infatti, è costruito con osservazioni cliniche di insufficienza d'organo, quindi la sua correlazione con il numero di insufficienze d'organo conferma che queste osservazioni sono adatte a descrivere la condizione clinica del paziente critico, anche in assenza dei parametri laboratoristici e delle altre informazioni che rientrano nelle definizioni complete di insufficienza d'organo.

La correlazione con lo score PIM3 è presente per l'OPEWS T0. Essendo il PIM 3 uno score validato da numerosi studi, esso gode di notevole credibilità: correlare lo score in studio con un altro già validato rafforza la tesi per cui l'OPEWS sia uno score adatto per descrivere il principale outcome della terapia intensiva, ovvero la mortalità, essendo questo l'obiettivo anche del PIM3.

Sebbene l'OPEWS sia uno score che ha senso utilizzare, e dunque anche studiare, nella sua globalità più che scorporando i singoli parametri, all'interno di questo studio sembrava utile valutare il singolo parametro della diuresi, poiché questo è il principale elemento di novità dell'OPEWS rispetto agli score precedenti. Lo studio della diuresi e degli *outcome* della TIP in funzione di essa suggerisce che questo parametro sia utile e appropriato nel migliorare la performance dello score nel suo insieme, sia descrivendo la mortalità del paziente in TIP sia prevedendo la necessità di trattamenti invasivi.

La necessità di trattamenti intensivi, infine, è uno degli outcome secondari di questo studio; nella letteratura è raramente considerata questa informazione tra gli *outcomes*, rilevando più spesso la necessità stessa di TIP, negli studi con controllo, o la comparsa di arresto cardiopolmonare o di decesso. Al contrario, prevedere quali supporti intensivi possono essere previsti, e con quanto anticipo, può dare informazioni significative nel comprendere e studiare quali di essi, nella pratica clinica, si attuano con eccessiva reticenza, rischiando che le condizioni del paziente si deteriorino troppo. Prevedere con un certo anticipo che un paziente

avrà bisogno di sostegno meccanico o farmacologico ad una o più funzioni vitali permette di programmare e organizzare il trasferimento in TIP, luogo elettivo di somministrazione di questi trattamenti, con le tempistiche adeguate e senza pericolosi ritardi. Oltre a mettere in luce la differenza di OPEWS tra il gruppo di pazienti che hanno necessitato di un trattamento invasivo e quelli che non ne hanno avuto necessità, anche il modello di regressione logistica sostiene l'ipotesi per cui lo score possa essere utilizzato per prevedere, con un certo anticipo, la futura necessità di supporti invasivi.

Osservando le curve ROC per la ventilazione, quelle a T6,12 e 24 sono visivamente simili e vicine a quella di T0, confermando la ventilazione come il trattamento la cui necessità si può identificare con maggiore anticipo tramite l'uso del OPEWS, mantenendo buona *Se* e *Sp*. Inoltre, la forte associazione tra l'OPEWS, anche molte ore prima dell'accesso in TIP, e la necessità di supporto ventilatorio pone l'attenzione sul frequente deterioramento e conseguente tentativo di trattamento della funzionalità respiratoria che si instaura in questi pazienti, indipendentemente dal fatto che la patologia coinvolga inizialmente il sistema respiratorio.

5.1 Punti di forza e limiti dello studio

Lo studio che abbiamo condotto per valutare l'appropriatezza dello score OPEWS presenta dei punti di forza e al contempo dei limiti.

Uno dei punti di forza è l'aver registrato l'OPEWS in più momenti nella giornata precedente al ricovero (T0, T6, T12, T24), avendo quindi una descrizione accurata e potendo creare dei ragionamenti sulla tempistica ideale di utilizzo dello strumento.

Un secondo punto di forza è quello di aver considerato come unità del campione l'evento critico e conseguente accesso in TIP piuttosto che il paziente, in quanto ognuno di questi pazienti, vista l'intrinseca fragilità della condizione clinica, possono presentare nel tempo eventi critici diversi, da considerarsi indipendenti.

Un terzo punto di forza è l'aver studiato una popolazione, quella oncoematologica pediatrica, che è in generale poco studiata; questo dipende certamente dalla relativa rarità delle patologie oncoematologiche pediatriche rispetto a quelle degli adulti, ma anche all'intrinseca difficoltà nello studiare questa popolazione. Sebbene questi studi siano poco numerosi, l'impatto clinico è potenzialmente notevole, in quanto un buon sistema di allerta precoce - trattamento precoce esita direttamente in un aumento della sopravvivenza, essendo questi bambini inviati alla TIP per condizioni cliniche molto gravi che possono metterne a rischio la sopravvivenza stessa.

Tra i limiti dello studio c'è la difficoltà, trattandosi di uno studio retrospettivo, nel reperire sempre i parametri necessari al calcolo dello score ai vari orari; quando il paziente si presentava in PS (o comunque non da un altro reparto) meno di 24 ore prima del ricovero in TIP, non è stato possibile reperire dati relativi alle ore precedenti.

Una seconda criticità riguarda l'assenza di controlli (bambini con diagnosi oncoematologica con evento acuto, ma non ricoverati in TIP). Il confronto tra un gruppo ricoverato in TIP e un controllo fornirebbe informazioni molto utili, soprattutto per stabilire una soglia dotata di buona sensibilità e specificità. Tuttavia, in uno studio retrospettivo come il nostro, e non limitando il campione ad un solo reparto di provenienza, risulta molto complicato reperire i dati OPEWS di un gruppo di controllo, viste le molteplici provenienze di questi bambini (molteplici reparti, altri ospedali di secondo e primo livello, altre province e regioni), e l'eterogeneità degli eventi che causano l'accesso al reparto intensivo.

Un terzo limite dello studio è la numerosità; essa è relativamente grande per la specificità della sottopopolazione considerata, ma comunque un campione più esteso permetterebbe di trarre considerazioni più solide. Si consideri a riguardo che l'ambiente della Terapia Intensiva Pediatrica rappresenta un contesto particolare, dell'ordine di grandezza di circa 202 posti letto in Italia, distribuiti in 23 U.O. Si capisce dunque quanto, nonostante Padova rappresenti uno dei più grandi reparti TIP, sia ridotto il volume di pazienti che uno studio monocentrico può intercettare. Un ultimo limite è appunto quello della monocentricità; uno

studio monocentrico, infatti, può soffrire di *bias* procedurali, legati alla struttura e alla sua organizzazione interna. Uno studio multicentrico, al contrario, permetterebbe una maggiore oggettività.

In conclusione, sarebbe utile uno studio caso-controllo, eventualmente di tipo prospettico, possibilmente multicentrico, per avere ulteriori informazioni sullo score, la sua affidabilità e la possibilità di ipotizzare una soglia che supporti con sufficiente sensibilità e specificità la decisione del clinico di trasferire il paziente ad un reparto intensivo. La validazione dello score potrebbe portare nel tempo al suo inserimento nella pratica clinica quotidiana, migliorando l'attenzione ai pazienti critici e migliorando in definitiva le loro possibilità di sopravvivenza.

6. CONCLUSIONI

Lo score OPEWS mostra un andamento progressivamente crescente nelle 24 ore precedenti al ricovero tra i pazienti ricoverati in TIP, dimostrandosi uno strumento affidabile nel descrivere il peggioramento clinico del paziente oncoematologico pediatrico. L'OPEWS risulta uno strumento adatto per valutare il rischio di mortalità del paziente oncoematologico già 24 ore prima dell'accesso in TIP, e permette di predire la necessità di ventilazione, dialisi e inotropi rispettivamente con 24, 12 e 6 ore di anticipo. Lo score al momento dell'accesso in TIP si correla con il numero di insufficienze d'organo e con lo score prognostico PIM3.

In definitiva, l'OPEWS sembrerebbe un utile strumento da implementare nella pratica clinica quotidiana, per migliorare il percorso di cura del paziente oncoematologico pediatrico e le sue chance di sopravvivenza.

BIBLIOGRAFIA

1. Demaret P, Pettersen G, Hubert P, Teira P, Emeriaud G. The critically-ill pediatric hemato-oncology patient: Epidemiology, management, and strategy of transfer to the pediatric intensive care unit. *Annals of Intensive Care*. 2012;2(1):1-11. doi:10.1186/2110-5820-2-14
2. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2010;36(4):277-285. doi:10.1016/j.ctrv.2010.02.003
3. Piastra M, Fognani G, Franceschi A, et al. Pediatric intensive care unit admission criteria for haematooncological patients: A basis for clinical guidelines implementation. *Pediatric Reports*. 2011;3(2):2005-2007. doi:10.4081/pr.2011.e13
4. Zinter MS, DuBois SG, Spicer A, Matthay K, Sapru A. Pediatric cancer type predicts infection rate, need for critical care intervention, and mortality in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Medicine*. 2014;40(10):1536-1544. doi:10.1007/s00134-014-3389-2
5. Prusakowski MK, Cannone D. Pediatric oncologic emergencies. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2014;32(3):527-548. doi:10.1016/j.emc.2014.04.005
6. Alam N, Hobbelink EL, van Tienhoven AJ, van de Ven PM, Jansma EP, Nanayakkara PWB. The impact of the use of the Early Warning Score (EWS) on patient outcomes: A systematic review. *Resuscitation*. 2014;85(5):587-594. doi:10.1016/j.resuscitation.2014.01.013
7. Alam N, Hobbelink EL, van Tienhoven AJ, van de Ven PM, Jansma EP, Nanayakkara PWB. The impact of the use of the Early Warning Score (EWS) on patient outcomes: A systematic review. *Resuscitation*. 2014;85(5):587-594. doi:10.1016/j.resuscitation.2014.01.013
8. Alexandra R. Detecting and managing deterioration in children. *Paediatric Nursing*. 2005;17(1):32-35.
9. Parshuram CS, Hutchison J, Middaugh K. Development and initial validation of the Bedside Paediatric Early Warning System score. *Critical Care*. 2009;13(4):1-10. doi:10.1186/cc7998
10. Agulnik A, Forbes PW, Stenquist N, Rodriguez-Galindo C, Kleinman M. Validation of a Pediatric Early Warning Score in Hospitalized Pediatric Oncology and Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2016;17(4):e146-e153. doi:10.1097/PCC.0000000000000662

11. Agulnik A, Forbes PW, Stenquist N, Rodriguez-Galindo C, Kleinman M. Validation of a Pediatric Early Warning Score in Hospitalized Pediatric Oncology and Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2016;17(4):e146-e153. doi:10.1097/PCC.0000000000000662
12. Belletti A, Lerose CC, Zangrillo A, Landoni G. Vasoactive-Inotropic Score: Evolution, Clinical Utility, and Pitfalls. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2021;35(10):3067-3077. doi:10.1053/j.jvca.2020.09.117
13. Duncan H, Hutchison J, Parshuram CS. The pediatric early warning system score: A severity of illness score to predict urgent medical need in hospitalized children. *Journal of Critical Care*. 2006;21(3):271-278. doi:10.1016/j.jcrc.2006.06.007
14. Akre M, Finkelstein M, Erickson M, Liu M, Vanderbilt L, Billman G. Sensitivity of the pediatric early warning score to identify patient deterioration. *Pediatrics*. 2010;125(4). doi:10.1542/peds.2009-0338
15. Gold DL, Mihalov LK, Cohen DM. Evaluating the pediatric early warning score (PEWS) system for admitted patients in the pediatric emergency department. *Academic Emergency Medicine*. 2014;21(11):1249-1256. doi:10.1111/acem.12514
16. Tyagi, Priyamvada et al. "Comparison of Pediatric Risk of Mortality III, Pediatric Index of Mortality 2, and Pediatric Index of Mortality 3 in Predicting Mortality in a Pediatric Intensive Care Unit." *Journal of pediatric intensive care* vol. 7,4 (2018): 201-206. doi:10.1055/s-0038-167367
17. Soeteman M, Lekkerkerker CW, Kappen TH, Tissing WJ, Nieuwenhuis EE, Wösten-van Asperen RM. The predictive performance and impact of pediatric early warning systems in hospitalized pediatric oncology patients-A systematic review. *Pediatr Blood Cancer*. 2022 May;69(5):e29636. doi: 10.1002/pbc.29636. Epub 2022 Mar 6. PMID: 35253341
18. Soeteman M, Kappen TH, van Engelen M, Kilsdonk E, Koomen E, Nieuwenhuis EES, Tissing WJE, Fiocco M, van den Heuvel-Eibrink M, Wösten-van Asperen RM. Identifying the critically ill paediatric oncology patient: a study protocol for a prospective observational cohort study for validation of a modified Bedside Paediatric Early Warning System score in hospitalised paediatric oncology patients. *BMJ Open*. 2021 May 19;11(5):e046360. doi: 10.1136/bmjopen-2020-046360. PMID: 34011596; PMCID: PMC8137214.
19. Jensen CS, Aagaard H, Olesen HV, Kirkegaard H. Inter-rater reliability of two paediatric early warning score tools. *Eur J Emerg Med*. 2019

Feb;26(1):34-40. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000493. PMID: 28763311.

20. Gold DL, Mihalov LK, Cohen DM. Evaluating the Pediatric Early Warning Score (PEWS) system for admitted patients in the pediatric emergency department. *Acad Emerg Med.* 2014 Nov;21(11):1249-56. doi: 10.1111/acem.12514. PMID: 25377402; PMCID: PMC4300231.
21. Lam CG, Howard SC, Bouffet E, Pritchard-Jones K. Science and health for all children with cancer. *Science.* 2019 Mar 15;363(6432):1182-1186. doi: 10.1126/science.aaw4892. PMID: 30872518.
22. Johnston WT, Erdmann F, Newton R, Steliarova-Foucher E, Schüz J, Roman E. Childhood cancer: Estimating regional and global incidence. *Cancer Epidemiol.* 2021 Apr;71(Pt B):101662. doi: 10.1016/j.canep.2019.101662. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31924557.
23. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014 Mar-Apr;64(2):83-103. doi: 10.3322/caac.21219. Epub 2014 Jan 31. PMID: 24488779. Johnston WT, Erdmann F, Newton R, Steliarova-Foucher E, Schüz J, Roman E.
24. Childhood cancer: Estimating regional and global incidence. *Cancer Epidemiol.* 2021 Apr;71(Pt B):101662. doi: 10.1016/j.canep.2019.101662. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31924557.
25. Parshuram CS, Dryden-Palmer K, Farrell C, et al. Effect of a Pediatric Early Warning System on All-Cause Mortality in Hospitalized Pediatric Patients: The EPOCH Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;319(10):1002-1012. doi:10.1001/jama.2018.0948

RINGRAZIAMENTI

Un grande ringraziamento alla dottoressa Veronica Bertozzi per il suo lavoro, che ha reso possibile la stesura di questa tesi, e la dottoressa Rosanna Comoretto per il prezioso aiuto nell'analisi statistica dei dati.

Vorrei ringraziare specialmente i miei genitori e mia sorella per quel sostegno che non manca mai; la mia amica Laura da sempre e per sempre e i miei coinquilini-fratelli Silvia e Gianni.

Vorrei ringraziare infine tutti i miei amici e le persone che mi vogliono bene, seriatesi, dalminesi, padovani, lionesi e di tutti i luoghi.

Un grande grazie per il tempo passato insieme, l'amicizia, l'affetto, il confronto e il supporto... questo traguardo è anche vostro!