

Utilización de índices de gravedad en la sepsis

J. Arias y J.L. Balibrea

Departamento de Cirugía. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.

Resumen

Las escalas de puntuación de gravedad intentan integrar datos clínicos en una única variable numérica con capacidad para predecir el curso de un paciente. El beneficio indirecto de dichas escalas es ampliamente aceptado. En primer lugar, cuando estos sistemas se aplican en la investigación, los resultados pueden ser comparados más fácilmente y los ensayos clínicos son más objetivos y reproducibles. En segundo lugar, las puntuaciones pueden utilizarse en la evaluación de la calidad y las comparaciones de la mortalidad esperada y observada pueden ser usadas para evaluar la eficacia de la UCI. En tercer lugar, la puntuación de la gravedad de los cuadros en los pacientes de la UCI pueden ayudar a economistas y administradores en decisiones presupuestarias. En cuarto lugar, trabajar con sistemas de puntuación tiene un efecto formativo y puede ayudar a suplir la falta de experiencia en facultativos jóvenes. Se considera que existe un efecto directo cuando, en base a una puntuación, se inician, retiran o deniegan procedimientos diagnósticos o terapéuticos. Es necesario enfatizar que los indicadores pronósticos reflejan la evolución esperada para un grupo de pacientes, y su utilidad para tomar decisiones en relación con la atención a un paciente individual es muy limitada. Un sistema predictivo estadístico no debería nunca liberar al médico de su deber de tener en cuenta al paciente en conjunto para sus decisiones. El pronóstico basado en escalas de puntuación sigue, por tanto, suponiendo sólo una pequeña porción del complejo puzzle que es el proceso de decisión del médico.

Palabras clave: Sepsis. Fracaso multiorgánico. Escalas de gravedad. Pronóstico.

(*Cir Esp* 2001; 70: 314-323)

USE OF DISEASE SEVERITY SCORING INDEXES IN SEPSIS

The risk scoring systems try to integrate clinical data into an unique numerical variable with capacity to predict the course of a given patient. The indirect benefit of these scales is widely accepted. In the first place, when these systems are applied to clinical research, the results can be more easily compared and the clinical trials are more objective and reproducible. Secondly, the scores can be used in the quality evaluation and the comparisons of predicted and observed mortality can be used to evaluate the effectiveness of the ICU. Thirdly, the gravity score of the processes in the ICU patients can help economists and administrators in budgetary decisions. In fourth place, working with scoring systems has a formative effect, being able to help to replace the lack of experience in young doctors. It is considered that a direct effect exists when, based on a score, diagnostic or therapeutic procedures are started, retired or denied. It is necessary to emphasize that the prognosis indexes reflect the awaited evolution for a group of patients, and its utility to make decisions concerning the attention to an individual patient is very limited. A statistical predictive system should never liberate the doctor of its duty of considering the whole patient when making any therapeutic decision.

Key words: Sepsis. Multiorgan failure. Prognosis index. Gravity scores.

Correspondencia: Dr. J. Arias Díaz.
Servicio de Cirugía 2. Hospital Clínico San Carlos.
Ciudad Universitaria. 28040 Madrid.
Correo electrónico: javardi@wanadoo.es

Aceptado para su publicación en septiembre de 2001.

Introducción

Hoy día existe una importante corriente de investigación en cirugía tendente a mejorar nuestra capacidad de predecir el curso de la enfermedad de un paciente utilizando datos que se puedan obtener ya al ingreso o poco después. Las escalas de puntuación intentan integrar datos clínicos relevantes en una única variable numérica. La síntesis de datos puede permitir una concentración en

TABLA 1. Concepto de sepsis y shock séptico según The American College of Chest Physicians y The Society of Critical Care Medicine⁹

Septicemia: Conjunto de situaciones clínicas en las que se encuentran microorganismos en la sangre. Este término es ambiguo y se recomienda su eliminación
Sepsis: Respuesta sistémica a la infección. Sus manifestaciones y criterios diagnósticos son los mismos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), pero se encuentran siempre asociadas a un proceso infeccioso. Cuando el SIRS es secundario a infección, es sinónimo de sepsis
Sepsis grave: Sepsis asociada con disfunción orgánica (definida como presencia de afección de órganos no implicados en el proceso primario, la cual requiere intervención terapéutica para mantener la homeostasis), hipoperfusión (definida como presencia, entre otros signos, de acidosis láctica, oliguria o alteración del estado mental) o hipotensión (definida como presión arterial sistólica < 90 mmHg, o bien un descenso de > 40 mmHg de los valores basales, en ausencia de otras causas de hipotensión)
Shock séptico: Subgrupo de pacientes con sepsis grave. En general, estos pacientes tienen peor pronóstico que los de las categorías previas y manifiestan una hipotensión refractaria a fluidoterapia. En este cuadro aparecen signos de hipoperfusión y/o disfunción orgánica
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: Este término engloba el conjunto de manifestaciones secundarias a una respuesta inflamatoria sistémica, la cual puede ser debida a multitud de causas, incluyendo infección
Por definición, un paciente presenta SIRS cuando cumple dos o más de los siguientes criterios:
Temperatura > 38 °C o < 36 °C
Frecuencia cardíaca > 90 ppm
Frecuencia respiratoria > 20 rpm, o bien PaCO ₂ < 32 mmHg
Recuento leucocitario > 12.000 células/μl, < 4.000 células/μl, o bien > 10% de formas inmaduras

lo esencial, pero lógicamente entraña una pérdida de información. Son de uso habitual diversas escalas de puntuación capaces de determinar hasta cierto punto el pronóstico en entidades específicas, como la escala de Ranson para la pancreatitis aguda o la de Child para la insuficiencia hepática. Sin embargo, se necesitan sistemas de clasificación más generales que sean aplicables a todos los pacientes quirúrgicos y que permitan hacer comparaciones fiables de los resultados entre diferentes unidades y centros. Además, conocer el pronóstico de un paciente determinado podría influir en el tratamiento y sería de gran utilidad con vistas a la racionalización de los recursos.

El problema se acentúa en el caso concreto de pacientes sépticos o con fracaso multiorgánico, ya que ni siquiera existe consenso en la bibliografía médica a la hora de nombrar y definir los diferentes trastornos del espectro fisiopatológico de la sepsis. Esta indefinición explicaría, en parte, las grandes diferencias en la mortalidad (10-90%) atribuida a la sepsis y el shock séptico en las publicaciones médicas.

Del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica a la disfunción multiorgánica

El concepto de que la supervivencia en los padecimientos graves se ve limitada por las alteraciones en la

función de los diversos sistemas orgánicos, más que por un hecho agudo único, surgió por primera vez a partir de estudios acerca de la septicemia por gramnegativos⁵⁴. Posteriormente, se identificó un fallo orgánico múltiple en pacientes con hemorragia gastrointestinal inducida por estrés⁸⁰, e insuficiencia renal después de una aneurismectomía⁸⁴; sin embargo, no fue hasta 1975 que Baue reconoció que este fenómeno clínico era una consecuencia inevitable de los adelantos en el tratamiento de los pacientes politraumatizados y graves³. Trabajos posteriores encontraron una estrecha asociación entre el fallo orgánico y la presencia de infecciones no controladas²⁷, y establecieron que el fallo orgánico múltiple constituía un síndrome, una nueva manifestación de infecciones graves, casi siempre ocultas, en los pacientes críticos^{55,65}. Para explicar los casos de fracaso multiorgánico en ausencia de infección, diversos estudios atribuyeron al intestino el origen de microorganismos y toxinas en estos cuadros^{11,49}. En la actualidad continúan los intentos de dilucidar las complejas conexiones que existen entre el fallo orgánico múltiple y la infección convencional, lo que ha estimulado un replanteamiento de la naturaleza de la sepsis y su relación con la infección.

En un esfuerzo por unificar criterios que permitieran la selección de grupos homogéneos de pacientes, con los que evaluar el pronóstico y el efecto de las medidas terapéuticas, las sociedades norteamericanas The American College of Chest Physicians y The Society of Critical Care Medicine⁹ han elaborado un documento de consenso que distingue entre septicemia, sepsis, sepsis grave, shock séptico y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (*systemic inflammatory response syndrome, SIRS*) (tabla 1), aunque los considera componentes del espectro de una misma enfermedad y resultado de los mismos procesos fisiopatológicos. En sustitución de la denominación “fracaso multiorgánico” se propuso la de “disfunción orgánica múltiple” (*multiple organ dysfunction syndrome, MODS*), intentando reflejar su naturaleza dinámica en contraposición a un episodio definido de modo dicotómico. A pesar de su importancia, estas definiciones no arrojaron luz alguna sobre el pronóstico de estas situaciones, los propios miembros de la conferencia de consenso concluyeron que “se necesitan estudios ulteriores para caracterizar la importancia clínica y pronóstica de los síndromes que proponemos”.

El SIRS ocurre con mucho mayor frecuencia que la sepsis en los pacientes admitidos en unidades de cuidados intensivos (UCI). En dos estudios prospectivos multicéntricos, que evaluaban en conjunto a más de 5.000 pacientes admitidos tanto en UCI médicas como quirúrgicas, la frecuencia de SIRS varió entre el 44 y el 68%^{68,76}. Lo primero que debe dilucidarse es si el SIRS puede definir a un grupo específico de pacientes en riesgo de sepsis, sepsis grave o shock séptico, o bien se limita a describir una anomalía fisiológica. Dos estudios diferentes^{62,68} abordaron dicho problema de modo prospectivo y con un mes de seguimiento. Es interesante señalar que ambos estudios dieron resultados muy similares, a pesar de la heterogeneidad de los pacientes. Pittet et al encontraron que el 19% de los pacientes con SIRS evolucionaron hacia sepsis, el 12% a sepsis grave y el 5,3% a shock séptico⁶². Rangel-Frausto et al, entre 3.708 pacien-

tes con SIRS, observaron que el 26% desarrollaban sepsis, el 18% sepsis grave y el 4% shock séptico⁶⁸. El intervalo medio entre SIRS y sepsis era inversamente proporcional al número de criterios de SIRS que presentaba el paciente. Conforme la gravedad del síndrome séptico progresaba desde SIRS hasta shock séptico, una mayor proporción de pacientes presentaba síndrome de distrés respiratorio del adulto, coagulación intravascular diseminada, fracaso renal agudo y shock. Rangel-Frausto et al concluyeron, por tanto, que el SIRS y cuadros relacionados representan clínicamente un continuo jerárquico de progresiva respuesta inflamatoria a la infección. De los pacientes en cada categoría, el 44-71% progresaron a partir de un estado previo del síndrome de respuesta biológica.

Sabemos que no todos los pacientes con un aparente síndrome séptico tienen en realidad infección. La proporción de pacientes en los que se logra evidenciar infección y bacteriemia suele ser inferior al 50%⁶⁶. Uno de los posibles motivos es que a veces es difícil documentar una infección en un paciente bajo tratamiento antibiótico. Sin embargo, continúa habiendo acuerdo en que puede haber un cuadro "séptico" sin infección, lo cual ha sido una de las causas principales de la confusión terminológica que hemos sufrido en décadas pasadas.

En cuatro estudios prospectivos la tasa de infección documentada varió entre el 7,6% y el 53%^{16,62,68,76}. Esta gran variabilidad probablemente se debe a diferencias en la población de pacientes. El porcentaje de infección comprobada se correlaciona con la gravedad del síndrome séptico. Rangel-Frausto et al⁶⁸ encontraron hemocultivos positivos en el 17% de los pacientes con sepsis, en el 25% de sepsis grave y en el 69% de shock séptico. Sin embargo, es interesante señalar que el pronóstico de los subgrupos con sepsis y cultivos negativos fue similar al de los que presentaban cultivos positivos; por tanto, este hecho carece de relevancia pronóstica alguna.

El pronóstico de los pacientes con sepsis depende claramente de la gravedad del cuadro. La comparación entre los diversos estudios recientes es a menudo difícil debido a que tanto la definición como la estratificación de los pacientes difieren considerablemente. La mortalidad del SIRS parece situarse en un 7-8%^{62,68}, mientras que la del shock séptico supera el 50% en la mayoría de los estudios prospectivos^{62,63,77,86}. En los cuadros de shock séptico secundario a sepsis de origen abdominal parecen alcanzarse las mayores tasas de mortalidad⁵³, posiblemente debido a la dificultad para erradicar el foco séptico. En los casos de sepsis grave, la mortalidad sigue oscilando entre el 15 y el 35%, a pesar de los recientes avances en antibioterapia y cuidados intensivos.

Escalas de puntuación que predicen mortalidad

En principio podría parecer que las escalas de puntuación específicas de cada enfermedad tendrían un mayor valor pronóstico que los índices generales de sepsis, ya que asignarían un mayor peso a las variables que representan la disfunción particular de cada enfermedad. Sin embargo, no se ha podido demostrar que las escalas de gravedad basadas en una única y específica enfermedad

sean más fiables que las escalas generales de gravedad que no contienen categoría diagnóstica alguna^{1,48}.

El Sepsis Score (SS) fue descrito en 1983 por Elebute y Stoner²⁸ como un método para clasificar pacientes sépticos. Este método puede ser aplicado en hospitales comarcales, usando criterios fácilmente obtenibles. Se basa en una combinación de hallazgos fisiopatológicos, anatómicos y de laboratorio. Se definen 4 grupos de hallazgos clínicos: efectos locales de la sepsis, fiebre, efectos secundarios de la sepsis y datos de laboratorio. A cada atributo en cada grupo se le asigna una puntuación entre 0 y 3, excepto por las variables que gradúan los efectos locales de la sepsis, a los que se les atribuye un mayor impacto pronóstico y se les puntúa de 0 a 6. La puntuación total representa la repercusión del estado séptico sobre el paciente. Elebute y Stoner probaron su escala en 15 pacientes: 5 murieron, de los cuales 4 superaron una puntuación máxima de 20, y entre los 10 supervivientes, sólo uno llegó a 20 de puntuación. Dionigi et al^{24,85} y Dominioni et al²⁵ encontraron una significativa discriminación entre supervivientes y no supervivientes usando el SS en varios estudios con pacientes sépticos en el momento en que se hacía el diagnóstico de sepsis grave. La mortalidad era alta en los que puntuaban 20 o más. Pilz et al⁶⁰ usaron el SS para predecir el desarrollo precoz de complicaciones sépticas en 110 pacientes tras cirugía cardíaca. Desde el segundo día postoperatorio, un SS de 12 o mayor se correlacionó de modo significativo con el pronóstico dependiente de la sepsis. Pilz et al⁵⁹ evaluaron la respuesta de la sepsis a terapia suplementaria con inmunoglobulina o plasmaféresis en 47 pacientes sépticos. El SS discriminó de manera significativa entre los que respondieron y los que no el día que se inició el tratamiento; sin embargo, en los que respondieron la evaluación diaria del SS no indicó una reducción significativa en la puntuación. En otro estudio de Arregui et al¹, que incluía 71 pacientes diagnosticados de shock séptico, el SS no demostró capacidad predictiva alguna. A este sistema de clasificación se le han hecho diversas críticas: varios apartados reciben una puntuación subjetiva, como el de frecuencia de cambio del apósito, el de ictericia franca o el de esplenomegalia. Además, no incluye datos de los sistemas respiratorio o cardiovascular, a pesar de que su impacto pronóstico en estos pacientes parece considerable.

En 1983, Stevens⁸² desarrolló el Septic Severity Score (SSS) para evaluar la gravedad de la sepsis quirúrgica. El SSS evalúa la disfunción de 7 sistemas orgánicos, asignando un valor entre 0 y 5 para cada sistema. Evalúa los sistemas pulmonar, cardiovascular, renal, hepático, hematológico, gastrointestinal y nervioso. El SSS se calcula elevando al cuadrado los 3 valores más altos de entre los 7 sistemas, y sumando los resultados, lo cual da un máximo de $3 \times 5^2 = 75$. Este sistema no tiene en cuenta la edad o la enfermedad preexistente. La intensidad de tratamiento necesaria para apoyar la función del sistema orgánico que se evalúa viene incorporada en la puntuación. De nuevo, este sistema utiliza mediciones subjetivas en la evaluación de algunos sistemas. Por ejemplo, el nivel de disfunción del tracto digestivo se puntúa por la gravedad del íleo. También se usa una escala subjetiva para puntuar el SNC, el cual, por otro lado, es imposible

de evaluar en los pacientes que están intubados y sedados.

En su primera descripción del SSS, Stevens lo aplicó a un grupo de 30 pacientes con sepsis "quirúrgica", es decir, sepsis debida a un foco susceptible de desbridamiento y/o drenaje, excluyendo por tanto a pacientes con determinados procesos patológicos (p. ej., pielonefritis, neumonía o meningitis). El SSS demostró una buena correlación con la mortalidad cuando se evaluaba en el momento de la cirugía, y diversos estudios posteriores han encontrado una buena correlación con la supervivencia, así como con el tiempo de estancia hospitalaria en los supervivientes^{34,72}. Un SSS modificado predijo significativamente la mortalidad en un grupo de 58 pacientes quirúrgicos con infección intraabdominal⁷⁹. Por el contrario, en 47 pacientes sépticos, el SSS no logró discriminar entre los que respondieron y los que no lo hicieron ante un tratamiento suplementario con inmunoglobulina y plasmáferesis en el día en que se comenzó el tratamiento⁵⁹, aunque se encontró una buena correlación del SSS con el pronóstico de estos pacientes.

En 1988, autores japoneses diseñaron el Prognostic Index, el cual estaba específicamente dirigido a pacientes quirúrgicos con sepsis debida a una enfermedad gastrointestinal⁵². Se tuvieron en cuenta 6 variables: edad, frecuencia del pulso, albúmina sérica, potasio, colesterol y nitrógeno ureico en sangre.

Aunque no específica para sepsis, la puntuación del Acute Physiology and Chronic Health Evaluation System (APACHE)³⁸ es la más conocida y está ampliamente difundida. Es sencilla de calcular a partir de datos disponibles en la clínica y proporciona una evaluación de la gravedad de la enfermedad en el momento en que se atiende al paciente por primera vez. Está compuesta de dos partes: a) una puntuación fisiológica que representa el grado de la enfermedad aguda, utilizando 34 variables fisiológicas de uno o más de los 7 sistemas principales (neurológico, cardiovascular, gastrointestinal, etc.), excepto para aquellos pacientes con infarto agudo de miocardio o quemaduras, los cuales tienen su propio sistema de clasificación. Todas las medidas se valoran por una escala de 1-4, tomando el peor valor obtenido en las primeras 24 h de admisión en la UCI. Aquellos pacientes con 31 o más puntos tienen un 70% de posibilidades de morir en el hospital, y b) una evaluación de la salud previa del paciente, que se realiza de modo similar al de la clasificación ASA (American Society of Anesthesiologists), mediante la cual se clasifica al paciente en una de cuatro clases, de la A a la D (tabla 2).

Existen numerosas revisiones y validaciones del sistema APACHE en la práctica clínica, la clasificación APACHE II, modificada por Knaus³⁹, es la más utilizada. Es mucho más simple que el APACHE, habiéndose reducido el componente fisiológico a sólo 12 variables. Algunos parámetros fueron reemplazados, como la urea por creatinina y el bicarbonato por pH, y se añadieron puntuaciones para la edad y la salud crónica, resultando en una puntuación total posible que oscila entre 0 y 71. El valor predictivo de esta escala de puntuación ha sido confirmado por otros investigadores tanto en pacientes de UCI general^{39,66,73,94} como quirúrgica^{6,8,12,32,64}. La puntuación media obtenida por los supervivientes se encuentra habi-

TABLA 2. Componentes de la escala APACHE II

Variables fisiológicas (Código 0-4; una escala alta denota más desviación del valor normal)

Temperatura
Presión arterial media
Frecuencia cardíaca
Frecuencia respiratoria
Oxigenación
pH arterial
Sodio en suero
Potasio en suero
Creatinina en suero
Hematócrito
Leucocitos
Escala Glasgow del coma
Edad (p. ej., > 75 años = 6 puntos)
Enfermedad crónica
Insuficiencia orgánica grave
Inmunidad comprometida

tualmente en el rango 9-15, mientras que aquellos que finalmente mueren tienen puntuaciones medias más elevadas, de 19-25. A pesar de todo, la puntuación APACHE II no ha demostrado siempre una eficacia predictiva. En un estudio de Cerra et al¹⁷ el APACHE II no predijo ni el desarrollo de fracaso multiorgánico ni la muerte cuando se aplicó a pacientes de cuidados intensivos quirúrgicos en riesgo de desarrollar fracaso multiorgánico. Tampoco demostró un valor predictivo en pacientes politraumatizados sin traumatismo craneal⁵⁷, lo cual se atribuyó al gran peso relativo de la Glasgow Coma Score, así como a la juventud y buena salud previa de la mayoría de los pacientes con politraumatismo. Algunos estudios^{6,66} han encontrado una mayor eficacia predictiva del APACHE II en pacientes con intervención quirúrgica de urgencia que cuando se aplica a pacientes no quirúrgicos o sometidos a cirugía electiva.

La utilidad del APACHE II ha sido evaluada específicamente en pacientes quirúrgicos con sepsis de origen intraabdominal. En este grupo de pacientes, cuya mortalidad es especialmente alta, se ha encontrado una buena correlación entre la puntuación APACHE II y la mortalidad⁸. También en estos pacientes se ha evaluado una combinación del APACHE II con una medida de la hipersensibilidad retardada como marcador de inmunocompetencia y definida como la respuesta a la inyección intradérmica de 5 antígenos. Se encontró que la combinación poseía un mayor poder predictivo que el APACHE II aislado⁶⁴. Más recientemente, se han comparado varios sistemas de puntuación en pacientes con sepsis intraabdominal¹², encontrándose eficacia para predecir la mortalidad tanto para el APACHE II como para el Mannheim Peritonitis Index⁹⁰. Las puntuaciones de ambos en conjunto demostraron, asimismo, un mayor poder predictivo que cada una por separado.

La puntuación APACHE III⁴¹ es una modificación ulterior del APACHE que consiste en 18 variables fisiológicas además del estado de salud previo. Ha sido usada en pacientes de UCI como indicador del progreso diario. Su fiabilidad parece comparable a la del APACHE II y otros índices⁹³, aunque su uso ha sido limitado, ya que la ecuación requerida para calcular la predicción de la tasa de

mortalidad no ha sido publicada y sólo está disponible comprándosela al distribuidor.

El Simplified Acute Physiology Score (SAPS) es otra derivación del APACHE, que usa 14 de las 34 variables originales⁴⁵ con el fin de predecir la mortalidad, y es comparable al APACHE II⁹³. El SAPS II es una revisión de esta última escala de puntuación, que usa 13 variables fisiológicas así como el tipo de ingreso (electivo frente a urgente, médico frente a quirúrgico). También puntúa el estado de salud previo si el enfermo padece sida, enfermedad maligna diseminada o enfermedad hematológica maligna⁴³. En una comparación con el APACHE II⁵⁶, el SAPS II proporcionó una mejor predicción del riesgo de mortalidad en pacientes de UCI, aunque ninguno de los dos sistemas demostró una correlación suficiente con la mortalidad para ser considerado como indicador pronóstico fiable.

El Physiological and Operative Severity Score for enUmeration of Mortality and morbidity (POSSUM) ha sido diseñado específicamente para pacientes quirúrgicos. Usa 12 variables fisiológicas y 6 variables quirúrgicas para calcular un índice de riesgo de morbilidad y mortalidad²¹. Se diseñó con la pretensión de que sirviese para el control comparativo de calidad de la cirugía. El riesgo de muerte calculado puede compararse con las evoluciones reales, resultando una razón entre lo observado y lo esperado. En este sentido, se ha comprobado su eficacia en pacientes quirúrgicos en general²⁰, así como en grupos específicos, como pacientes con enfermedad vascular¹⁹ o colorrectal⁷⁵, aunque parece sobrestimar la tasa de muerte esperada en el grupo de pacientes de bajo riesgo⁹². En un estudio en que se comparó con el APACHE II en pacientes quirúrgicos bajo cuidados intensivos, el POSSUM demostró una mayor eficacia predictiva³⁶. Dado que las variables quirúrgicas forman parte integral de este sistema de puntuación, sólo resulta útil en pacientes sometidos a intervención quirúrgica. La Portsmouth modification of POSSUM (P-POSSUM)⁹² ha sido propuesta para corregir la citada tendencia del POSSUM a exagerar la tasa de mortalidad. Se usan las mismas variables, pero se aplica una fórmula diferente para calcular el riesgo de mortalidad.

El Mortality Prediction Model (MPM) se describió por primera vez en 1985⁴⁷ y actualmente existen varias versiones del mismo. El sistema básico consta de varias preguntas de respuesta "sí o no" (ingreso por urgencias, ingreso quirúrgico, maniobras de resucitación previas al ingreso, enfermedad maligna activa, fracaso renal crónico, ingreso previo en UCI, infección probable, coma), y después considera la edad, la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica en un modelo estadístico para predecir la mortalidad hospitalaria. En un estudio comparativo, el APACHE II demostró ser superior⁷³. El MPM II, al igual que el SAPS II, ha recibido ajustes para evaluar específicamente a pacientes con sepsis⁴⁴. Las variables usadas son las mismas que en los originales, pero el método de cálculo de la puntuación presenta diferentes constantes en la ecuación de regresión para tener en cuenta la mayor mortalidad de los pacientes con sepsis. Presterl et al⁶⁷ han corroborado la eficacia del MPM II, encontrando asimismo un valor predictivo de las cifras de interleucina 6 y de proteína C reactiva, sugiriendo que

estos valores deberían ser incluidos en futuras variantes de escalas de sepsis.

El Therapeutic Intervention Scoring System (TISS) fue diseñado como un índice de puntuación de gravedad para pacientes de cuidados intensivos. Fue descrito inicialmente en 1974²², y actualizado posteriormente en 1983³⁷, para tener en cuenta los avances tecnológicos. Asume el principio básico de que cuantas más intervenciones se requieran para el cuidado de un paciente, éste estará más grave. Este sistema hace una división entre los pacientes que requieren monitorización activa y aquellos que requieren sólo medidas de rutina. Se aplica una puntuación de 1 a 4 a varias intervenciones, según su riesgo, invasividad y complicaciones. Distingue 76 actuaciones potenciales. Se dan 4 puntos por cirugía de urgencia o instauración de ventilación mecánica, mientras que se da un punto al cambio de apósitos o presencia de sonda de Foley. Se dan tres y dos puntos a acciones intermedias. Los puntos se computan cada 24 h, lo que resulta en el TISS para cada día. Las puntuaciones altas se asocian con prolongada morbilidad, mortalidad y costes altos. Aunque fue diseñado para la estratificación de riesgos más que como índice pronóstico, se ha encontrado una mayor tasa de mortalidad si la puntuación no mejora tras el tercer día de tratamiento en UCI. Cuando se comparó con los APACHE II y III, y con el SAPS, el TISS demostró una fiabilidad similar para predecir la mortalidad⁹³.

Escalas de puntuación que valoran el grado de disfunción orgánica

Los índices que valoran el riesgo de mortalidad asumen que el pronóstico de un paciente depende del grado de descalabro fisiológico que presenta al ingreso o en el momento de la admisión en la UCI. El hecho de que sus resultados sean reproducibles es un triste testimonio de las limitaciones que presenta la terapia intensiva en pacientes sépticos. Al fin y al cabo, parecen demostrarnos que, hagamos lo que hagamos por el paciente, su pronóstico está sentenciado desde el principio.

Las herramientas que permiten predecir el pronóstico de grupos de pacientes son importantes para planificar y evaluar tratamientos, así como para asegurar que distintas poblaciones de pacientes sean comparables en ensayos clínicos. Sin embargo, son prácticamente inútiles para describir qué pasa con los pacientes una vez que se instaura la terapia intensiva. Reconocer que un paciente o grupo de pacientes se enfrentan a un 50% de riesgo de mortalidad en el momento del ingreso no nos da información de si el paciente está respondiendo adecuadamente al tratamiento, o de si un nuevo enfoque terapéutico está siendo capaz de modificar el pronóstico. Los índices que maximizan la fiabilidad predictiva basándose en las alteraciones fisiológicas precoces integran variables que son muy sensibles a dichas alteraciones y así, por definición, también sensibles a ser corregidas por el tratamiento inicial. Por ejemplo, la hipotensión o las alteraciones electrolíticas figuran como variables importantes en la mayoría de las escalas de gravedad, y ello a pesar de que se corrigen con relativa facilidad ya al comienzo de la terapia intensiva.

Los problemas que nos permiten conocer la evolución del paciente son los que van apareciendo, a pesar del tratamiento, las horas o días posteriores al ingreso, y se manifiestan en forma de disfunciones de múltiples órganos y sistemas. Como hemos comentado previamente, éstos son los que acaban limitando en realidad la supervivencia del paciente³, y conforman el proceso conocido como *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS). Aunque el fracaso multiorgánico es conocido por múltiples nombres y acrónimos, se cree que es el causante de hasta el 80% de las muertes en pacientes sépticos⁵¹.

La cristalización de estos conceptos alimentó una serie de iniciativas tendentes a desarrollar sistemas simples pero eficaces y reproducibles para describir la disfunción orgánica como objetivo pronóstico⁵¹, y así surgieron el Acute Organ System Failure (AOSF)⁴⁰, el Multiorgan Failure (MOF)³³ y el Organ System Failure (OSF)⁷⁴. Estos sistemas puntuaban por el grado de disfunción en 5 (AOSF) o 7 (MOF y OSF) sistemas orgánicos.

Marshall et al, en un metaanálisis realizado sobre, aproximadamente, los 30 trabajos más importantes de fracaso multiorgánico en las últimas décadas⁵¹, describen los criterios ideales que debería cumplir una variable como detectora de grados de disfunción en cada órgano en particular (tabla 3).

Los criterios más ampliamente utilizados en las escalas de disfunción orgánica son:

1. SNC. La alteración del estado de conciencia es la forma más común de evaluar la fracaso del SNC, mediante la obnubilación, estupor o coma. Otros autores también consideran las convulsiones o las manifestaciones psicóticas. La escala de Glasgow cumple 9 de los 12 criterios ideales, por lo cual sería el criterio más aceptable hoy día para evaluar la disfunción del SNC.

2. Aparato respiratorio. La necesidad de ventilación mecánica ha sido el criterio más utilizado para el fracaso del sistema respiratorio. Sin embargo, depende de las indicaciones y protocolos de asistencia respiratoria mecánica de cada grupo de trabajo. Otros autores también consideran el tiempo de permanencia de un paciente bajo ventilación mecánica. Generalmente, el pronóstico comienza a empeorar más allá de las 48 h. La alteración del V/Q o del *shunt* intrapulmonar por medio de los índices de tensión de oxígeno son también muy usados. El cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ cumple 11 de los 12 criterios ideales, por lo cual sería el parámetro más recomendable para medir el grado de disfunción respiratoria.

3. Aparato cardiovascular. Los criterios más utilizados son la hipotensión (cumple 8 de los 12 criterios) y la necesidad de inotrópicos, con o sin mediciones hemodinámicas invasivas. Para otros autores también son importantes el fracaso de bomba o la presencia de arritmias, infarto agudo de miocardio, parada cardiorrespiratoria, etc. Ante la falta de criterio adecuado, Marshall describe un índice denominado Pressure Adjusted Heart Rate (PAR), que se logra con la siguiente fórmula: $\text{FC} \times (\text{PVC}/\text{TAM})$.

4. Sistema renal. Los incrementos en la creatinina parecen ser los más efectivos para evaluar este sistema orgánico, cumpliendo 10 de los 12 requisitos. Algunos autores han considerado la urea, la diuresis horaria, el requerimiento de diálisis, etcétera.

TABLA 3. Criterios ideales que debería cumplir una variable como detectora de disfunción orgánica⁵¹

Simple
Fácil de obtener y de reproducir
Objetiva e independiente de la evaluación clínica
Que sea específica de cada órgano
Que no se afecte por maniobras transitorias
Que no se afecte por fármacos
Que refleje lo menos posible una enfermedad previa del órgano
Que sea anormal en una sola dirección
Que sea una variable continua

5. Sistema hepático. Dentro del fracaso hepático existe gran disparidad de criterios. Se han usado la elevación de enzimas como AST, ALT, fosfatasa alcalina o LDH, así como el tiempo de protrombina. Sin embargo, la bilirrubina total o el desarrollo de ictericia parecen ser los mejores marcadores, cumpliendo 9 de los 12 requisitos.

6. Sistema hematopoyético. La leucopenia parece ser un criterio más importante de fracaso que la leucocitosis y pocos autores toman como criterio al hematocrito. La plaquetopenia cumple 12 de los 12 requisitos y parece ser la más adecuada.

7. Aparato digestivo. El parámetro más objetivo para evaluar la disfunción digestiva, parece ser la hemorragia digestiva alta, que cumple 8 de los 12 requisitos. Otros parámetros usados en algunas escalas incluyen: colecistitis y pancreatitis alitiásicas, íleo persistente, intolerancia a la dieta, perforación espontánea, isquemia grave y trombosis venosa mesentérica.

Siguiendo aproximadamente estos criterios, en los últimos años se han propuesto cuatro escalas de puntuación para el fracaso multiorgánico. Dichas escalas son comparables en tanto que usan los mismos 6 sistemas orgánicos: cardiovascular, respiratorio, hígado, hematopoyético, renal y SNC (tabla 4). La escala Bruselas⁴ y el Multiple Organ Dysfunction Score (MODS)⁵⁰ se desarrollaron casi simultáneamente, seguidas poco después por el Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)⁸⁷ y el Logistic Organ Dysfunction (LOD)⁴⁵. Estas escalas pueden ser usadas de diversa manera según el propósito que se persiga. Como parámetros de pronóstico para ensayos clínicos y como evaluación de la práctica clínica, todas presentan puntos débiles. El MODS, el SOFA y el LOD permiten el cálculo de una puntuación conjunta para la presencia y grado de disfunción de los 6 órganos. La escala Bruselas no intenta unificar las distintas disfunciones en un solo valor, permitiendo la evaluación de cada sistema por separado. Sin embargo, las principales diferencias residen en el modo en que se evalúan los diferentes parámetros. En el MODS y en el LOD, la disfunción orgánica se evalúa para el peor día en la UCI (MODS) o en el día 1 (LOD). El SOFA se calcula diariamente y puede ser usado como un índice dinámico de la gravedad del paciente. En la escala Bruselas cada sistema se puntúa también diariamente y se puede hacer un cálculo adicional del número de días "libres de fracaso"⁵⁵. En este cálculo se define un período de referencia (normalmente 28 días) y los días libres de fracaso son aquellos en que el paciente está vivo y sin un fracaso orgánico.

TABLA 4. Parámetros usados por cuatro escalas de puntuación del fracaso multiorgánico

Órgano/sistema	SOFA	MODS	LOD	Bruselas
Cardiovascular	PA y uso de vasopresores	PAR	PA y frecuencia cardíaca	PA, respuesta a fluidos y acidosis
Respiratorio	PaO ₂ /FIO ₂ y ventilación mecánica	PaO ₂ /FIO ₂	PaO ₂ /FIO ₂ y ventilación mecánica	PaO ₂ /FIO ₂
Hígado	Bilirrubina	Bilirrubina	Bilirrubina y TP	Bilirrubina
Hematopoyético	Plaquetas	Plaquetas	Plaquetas y leucocitos	Plaquetas
Renal	Creatinina y diuresis	Creatinina	Creatinina, diuresis o urea	Creatinina
SNC	Glasgow CS	Glasgow CS	Glasgow CS	Glasgow CS

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; MODS: Multiple Organ Dysfunction Score; LOD: Logistic Organ Dysfunction; PA: presión arterial; TP: tiempo de protrombina; PAR: Pressure Adjusted Heart Rate; CS: Coma Scale.

co significativo. El resultado es una puntuación de 0 a 28 para cada sistema.

Índices pronósticos basados en valores de mediadores inflamatorios

Las infecciones bacterianas inducen la producción de citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la interleucina 1 (IL-1 β) y la interleucina 6 (IL-6) que, a su vez, desencadenan respuestas antiinflamatorias periféricas¹⁰. Diversos estudios clínicos han encontrado una correlación entre las concentraciones plasmáticas de diversas citocinas, tanto pro como antiinflamatorias, y el pronóstico en infecciones sistémicas graves. Entre los pacientes con sepsis, las concentraciones séricas o plasmáticas de TNF α , IL-1 β , IL-6 o IL-10 se han encontrado significativamente elevadas en los pacientes que murieron cuando se compararon con las de los supervivientes^{14-16,23,26,35,46,70,85,88,89,95}; sin embargo, no sabemos hasta qué punto tales elevaciones en las concentraciones de citocinas pueden ser usados como predictores independientes de mortalidad.

En algunos estudios se ha encontrado que las concentraciones sistémicas de TNF α podían servir como predictores de la mortalidad^{14,16,89}, aunque esto no ha podido ser comprobado por otros autores^{67,70,85}. Además, los estudios que han comparado las concentraciones de TNF α con otros parámetros clínicos y de laboratorio no pudieron demostrar que éste fuese un factor independiente de mortalidad^{14,15}.

Previamente hemos comentado que los valores de IL-6 y de proteína C reactiva han demostrado ser predictores independientes de mortalidad en un estudio que evaluaba la eficacia del MPM II en pacientes con sepsis grave⁶⁷. En otro estudio⁸⁵, una razón alta IL-10/TNF α al ingreso se asoció con la mortalidad de pacientes febriles con infección extrahospitalaria, si bien los autores no reflejan cuántos de los pacientes tienen un TNF α indetectable, y tampoco se demuestra la capacidad predictiva de este perfil "antiinflamatorio" de modo independiente de otros parámetros clínicos. En este mismo sentido, se ha encontrado que la predisposición "genética" a un perfil antiinflamatorio (es decir, una elevada relación IL-10/TNF α tras estimular sangre total *in vitro*) podría influir en la mortalidad en meningococemia⁹¹. De forma reciente, en una población relativamente homogénea de 172 pacientes con sepsis por el bacilo gramnegativo *Burkholderia pseudomallei*, los valores plasmáticos de IL-6 o bien de

IL-10 demostraron ser predictores fiables de mortalidad de modo independiente al APACHE II⁷⁸.

Conclusiones

El beneficio "indirecto" de los sistemas de puntuación es ampliamente aceptado y ha sido refrendado por numerosos estudios. En primer lugar, cuando estos sistemas se aplican en la investigación, los resultados pueden ser comparados más fácilmente. Los ensayos clínicos son más objetivos y reproducibles. Los criterios de inclusión, descripción de pacientes y evaluación del pronóstico se hacen más precisos. En segundo lugar, las puntuaciones pueden utilizarse en la evaluación de la calidad y las comparaciones de la mortalidad esperada y observada pueden ser usadas para evaluar la eficacia de la UCI⁸³. En tercer lugar, la puntuación de la gravedad de los cuadros en los pacientes de UCI pueden ayudar a economistas y administradores en decisiones presupuestarias¹⁸. En cuarto lugar, trabajar con sistemas de puntuación tiene un efecto formativo indudable, especialmente para los facultativos jóvenes, en los que puede ayudar a suplir la falta de experiencia.

Se considera que existe un efecto "directo" cuando, según una puntuación, se inician, retiran o deniegan procedimientos diagnósticos o terapéuticos. Es necesario destacar que los indicadores pronósticos reflejan la evolución esperada para un grupo de pacientes, y su utilidad para tomar decisiones en relación con la atención a un paciente individual es muy limitada. Además, estos indicadores reflejan los estándares de atención en cuidados intensivos obtenidos en un momento en particular. Por ejemplo, aunque en 1976 los pacientes con pancreatitis y seis o más indicadores positivos (de acuerdo con los criterios de Ranson)⁶⁹ tenían una mortalidad del 100%, en la actualidad un número significativo de pacientes en esta situación sobreviven.

Las decisiones del tipo de selección para la prioridad en el tratamiento son bien conocidas en situaciones de catástrofe, cuando existe una gran discrepancia entre la necesidad y la disponibilidad de cuidados sanitarios. De modo similar, se puede hacer consideraciones de este tipo en la admisión de pacientes en UCI cuando presenten bajos niveles de riesgo y exista escasez de camas de UCI. Sin embargo, existe siempre el peligro de que el "bajo riesgo" de una puntuación dada venga determinado precisamente por el grado de cuidado dispensado en un entorno de UCI, y que no sea extrapolable a otras áreas

de hospitalización. El Comité de Ética de la Sociedad Americana de Cuidados Intensivos sostiene que la prioridad en la admisión en UCI debería correlacionarse con la probabilidad de que el cuidado en estas unidades beneficie al paciente de modo sustancialmente mayor que el cuidado fuera de ellas, y que los pacientes con pronósticos muy bueno o muy malo no deberían admitirse en UCI⁸¹. Las clasificaciones de gravedad podrían basarse en las escalas de puntuaciones de gravedad. Por otro lado, está claro que estas estimaciones basadas en puntuaciones no deben ser nunca el único criterio en políticas de admisión o alta de UCI⁹⁶ y que, dado el estado actual de conocimientos, nunca deberían usarse en decisiones de selección para priorizar a los pacientes que recibirán tratamiento⁸¹.

Las escalas de puntuación pueden desempeñar un papel en el proceso de tomar decisiones terapéuticas, como iniciar un determinado procedimiento en un paciente grave. Murray et al⁵⁸ investigaron si la introducción de un sistema predictivo en pacientes con traumatismo craneal grave afecta a la relación entre gravedad del daño e "intensidad" del tratamiento. Encontraron un aumento en el uso de aspectos específicos de la terapia intensiva en pacientes con un buen pronóstico, pero hubo una reducción del 39% en el uso de los citados aspectos en pacientes con un peor pronóstico (riesgo de muerte > 80%). Así pues, las predicciones derivadas de escalas de puntuación pueden influir en el inicio de ciertos procedimientos, pero un sistema predictivo estadístico no debería nunca liberar al médico de su deber de tener en cuenta al paciente en conjunto para sus decisiones.

Además de la decisión de iniciar un determinado procedimiento, también es un aspecto controvertido la terminación del mismo o la retirada de todo tratamiento en los pacientes críticos. Los avances tecnológicos en terapia intensiva pueden prolongar la vida de los pacientes, pero también su suplicio. Algunos autores han ensayado escalas de puntuación para identificar a pacientes sin esperanza de vida para los cuales no suponga un beneficio el hecho de mantener un nivel máximo de tratamiento^{2,7}. Una mayor probabilidad de muerte puede hacer útil el hecho de incluir notas del tipo "no resucitar" u otras limitaciones terapéuticas. Sin embargo, a estos intentos les falta fiabilidad⁷¹. Además, las escalas de puntuación no incluyen aspectos más amplios, como la calidad de vida o las limitaciones funcionales que le podrían quedar al paciente, que, en opinión de muchos, deberían ser considerados en decisiones tan complejas como la de detener la terapia intensiva de un paciente. La predicción del pronóstico basándose en escalas de puntuación sigue suponiendo, por tanto, sólo una pequeña porción del complejo puzzle de proceso de decisión del médico.

Bibliografía

- Arregui LM, Moyes DG, Lipman J, Fatti LP. Comparison of disease severity scoring systems in septic shock. *Crit Care Med* 1991; 19: 1165-1171.
- Atkinson S, Bihari D, Smithies M, Daly K, Mason R, McColl I. Identification of futility in intensive care. *Lancet* 1994; 334: 1203-1206.
- Baue AE. Multiple, progressive, or sequential systems failure: a syndrome of the 1970s. *Arch Surg* 1975; 110: 779-781.
- Bernard GR, Doig G, Hudson L, Lamy M, LeGall JR, Morris A et al. Quantification of organ failure for clinical trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: A323.
- Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Summer WR, Steinberg KP et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 912-918.
- Berger MM, Marazzi A, Freeman J, Chioléro R. Evaluation of the consistency of Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II) scoring in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1992; 20: 1681-1687.
- Bertleff MJOE, Bruining HA. How should MODS be assessed? A review of the variation in current scoring systems. *Eur J Surg* 1997; 163: 405-409.
- Bohnen JM, Mustard RA, Oxholm SE, Schouten BD. APACHE II score and abdominal sepsis: a prospective study. *Arch Surg* 1988; 123: 225-229.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644-1655.
- Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 1996; 125: 680-687.
- Border JR, Hassett J, LaDuca J, Seibel R, Steinberg S, Mills B et al. The gut origin septic states in blunt multiple trauma (ISS = 40) in the ICU. *Ann Surg* 1987; 206: 427-448.
- Bosscha K, Reijnders K, Hulstaert PF, Algra A, Van der Werken C. Prognostic scoring systems to predict outcome in peritonitis and intra-abdominal sepsis. *Br J Surg* 1997; 84: 1532-1534.
- Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, y el French Bacteremia-Sepsis Study Group. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 617-624.
- Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE, Wu MM, Lambert PH, Schellekens J et al. Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon-alpha and interferon-gamma in the serum of patients with septic shock. *J Infect Dis* 1990; 161: 982-987.
- Calandra T, Gerain J, Heumann D, Baumgartner JD, Glauser MP, y el Swiss-Dutch J5 Immunoglobulin Study Group. High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: evolution during sepsis, prognostic value, and interplay with other cytokines. *Am J Med* 1991; 91: 23-29.
- Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119: 771-778.
- Cerra FB, Negro F, Abrams J. APACHE II score does not predict multiple organ failure or mortality in postoperative surgical patients. *Arch Surg* 1990; 125: 519-522.
- Civetta JM, Hudson-Civetta JA, Nelson LD. Evaluation of APACHE II for costcontainment and quality assurance. *Ann Surg* 1990; 212: 226-274.
- Copeland GP, Jones DR, Wilcox A, Harris PL. Comparative vascular audit using the POSSUM scoring system. *Ann R Coll Surg Engl* 1993; 75: 5-7.
- Copeland GP, Sagar P, Brennan J, Roberts G, Ward J, Comford P et al. Risk-adjusted analysis of surgeon performance: a 1-year study. *Br J Surg* 1995; 82: 408-411.
- Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: a scoring system for surgical audit. *Br J Surg* 1991; 78: 355-360.
- Cullen DJ, Civetta JM, Briggs BA, Ferrara LC. Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med* 1974; 2: 57-60.
- Derkx B, Marchant A, Goldman M, Bijlmer R, Van Deventer S. High levels of interleukin-10 during the initial phase of fulminant meningococcal septic shock. *J Infect Dis* 1995; 171: 229-232.
- Dionigi R, Dominioni L, Jemos V, Cremaschi R, Bobbio-Pallavicini F, Ballabio A. Sepsis score and complement factor B for monitoring severely septic surgical patients and for predicting their survival. *Eur Surg Res* 1985; 17: 269-280.
- Dominioni L, Dionigi R, Zanella M, Monico R, Cremaschi R, Dionigi R et al. Sepsis Score and acute-phase protein response as predictors of outcome in septic surgical patients. *Arch Surg* 1994; 122: 141-146.

26. Doughty L, Carcillo JA, Kaplan S, Janosky J. The compensatory anti-inflammatory cytokine interleukin 10 response in pediatric sepsis-induced multiple organ failure. *Chest* 1998; 113: 1625-1631.
27. Eiseman B, Beart R, Norton L. Multiple organ failure. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 144: 323-327.
28. Elebute EA, Stoner HB. The grading of sepsis. *Br J Surg* 1983; 70: 29-32.
29. Faist E, Baue AE, Dittmer H, Heberer G. Multiple organ failure in polytrauma patients. *J Trauma* 1983; 23: 775-787.
30. Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL, Polk HC Jr. Multiple system organ failure: the role of uncontrolled infection. *Arch Surg* 1980; 115: 136-140.
31. Fry DE, Garrison RN, Heitsch RC, Calhoun K, Polk HC Jr. Determinants of death in patients with intraabdominal abscess. *Surgery* 1980; 88: 517-523.
32. Giangiuliani G, Mancini A, Gui D. Validation of a severity of illness score (APACHE II) in a surgical intensive care unit. *Intensive Care Med* 1989; 15: 519-522.
33. Goris RJ, De Boeckhorst TP, Nuytink JK, Gimbire JS. Multiple-organ failure: generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg* 1985; 120: 1109-1115.
34. Goris RJA, Nuytink HKS, Redl H. Scoring systems and predictors of ARDS and MOR. En: Schlag G, Redl H, editores. *First Vienna Shock Forum*, part B. Nueva York: Liss, 1987; 3-15.
35. Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma RJ, Nuijens JH, Strack Van Schijndel RJ, Eerenberg-Belmer AJ et al. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood* 1989; 74: 1704-1710.
36. Jones DR, Copeland GP, De Cossart L. Comparison of POSSUM with APACHE II for prediction of outcome from a surgical high-dependency unit. *Br J Surg* 1992; 79: 1293-1296.
37. Keene AR, Cullen DJ. Therapeutic Intervention Scoring System: Update 1983. *Crit Care Med* 1983; 11: 1-3.
38. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE - acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981; 9: 591-597.
39. Knaus VA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. Prognosis in acute organ-system failure. *Ann Surg* 1985; 202: 685-693.
40. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-829.
41. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991; 100: 1619-1636.
42. Le Gall A, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 1984; 12: 975-977.
43. Le Gall J, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270: 2957-2963.
44. Le Gall JR, Lemeshow S, Leleu G, Klar J, Huillard J, Rue XI et al. Customized probability models for early severe sepsis in adult intensive care patients. *Intensive Care Unit Scoring Group. JAMA* 1995; 273: 644-650.
45. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A et al, for the ICU scoring group: the Logistic Organ Dysfunction System. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. *JAMA* 1996; 276: 802-810.
46. Lehmann AK, Halstensen A, Sornes S, Rokke O, Waage A. High levels of interleukin 10 in serum are associated with fatality in meningococcal disease. *Infect Immun* 1995; 63: 2109-2112.
47. Lemeshow S, Teres D, Pastides H, Avrunin JS, Steingrub JS. A method for predicting survival and mortality of ICU patients using objectively derived weights. *Crit Care Med* 1985; 13: 519-525.
48. Lemeshow S, Teres D, Klar J, Avrunin JS, Gehlbach SH, Rapoport J. Mortality Probability Models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. *JAMA* 1993; 270: 2478-2486.
49. Marshall JC, Christou NV, Horn R, Meakins JL. The microbiology of multiple organ failure: the proximal gastrointestinal tract as an occult reservoir of pathogens. *Arch Surg* 1988; 123: 309-315.
50. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple Organ Dysfunction Score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23: 1638-1652.
51. Marshall JC, Bernard G, Le Gall JR, Christou NV. The measurement of organ dysfunction/failure as an ICU outcome. *Sepsis* 1997; 1: 41-57.
52. Matsusue S, Kashihara S, Koizumi S. Prediction of mortality from septic shock in gastrointestinal surgery by probit analysis. *Jap J Surgery* 1988; 18: 22-26.
53. McLauchlan GJ, Anderson ID, Grant IS, Fearon KCH. Outcome of patients with abdominal sepsis treated in an intensive care unit. *Brit J Surg* 1995; 82: 524-529.
54. MacLean LD, Mulligan WG, McLean AP, Duff JH. Patterns of septic shock in man. A detailed study of 56 patients. *Ann Surg* 1967; 166: 543-562.
55. Meakins JL, Wicklund B, Forse RA, McLean AP. The surgical intensive care unit: current concepts in infection. *Surg Clin North Am* 1980; 60: 117-132.
56. Moreno R, Morais P. Outcome prediction in intensive care: results of a prospective, multicentre, Portuguese study. *Intensive Care Med* 1997; 23: 177-186.
57. Muckart DJJ, Bhagwanjee S, Neijenhuis PA. Prediction of the risk of death by APACHE II scoring in critically ill trauma patients without head injury. *Br J Surg* 1996; 83: 1123-1127.
58. Murray LS, Teasdale GM, Murray GD, Jennett B, Miller JD, Pickard JD et al. Does prediction of outcome alter patient management? *Lancet* 1993; 341: 1487-1491.
59. Pilz G, Werdan K. Cardiovascular parameters and scoring systems in the evaluation of response to therapy in sepsis and septic shock. *Infection* 1990; 18: 253-262.
60. Pilz G, Kaab S, Kreutzer E, Werdan K. Evaluation of definitions and parameters for sepsis assessment in patients after cardiac surgery. *Infection* 1994; 22: 8-17.
61. Pine RW, Wertz MJ, Lennard ES, Dellinger EP, Carrico CJ, Minschew BH. Determinants of organ malfunction or death in patients with intra-abdominal sepsis: a discriminant analysis. *Arch Surg* 1983; 118: 242-249.
62. Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N, Tarara D, Costigan M, Rempe L et al. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Intensive Care Med* 1995; 21: 302-309.
63. Pittet D, Thiévent B, Wenzel RP, Li N, Gurman G, Suter PM. Importance of pre-existing co-morbidities for prognosis of septicemia in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1993; 19: 265-272.
64. Poenaru D, Christou NV. Clinical outcome of seriously ill surgical patients with intra-abdominal infection depends on both physiologic (APACHE II score) and immunologic (DTH score) alterations. *Ann Surg* 1991; 213: 130-136.
65. Polk HC, Shields CL. Remote organ failure: a valid sign of occult intra-abdominal infection. *Surgery* 1977; 81: 310-318.
66. Porath A, Eldar N, Harman-Bohem I, Gurman G. Evaluation of the APACHE II scoring system in an Israeli intensive care unit. *Isrl Med Sci* 1994; 30: 514-520.
67. Presterl E, Staudinger T, Pettermann M, Lassnigg A, Burgmann H, Winkler S et al. Cytokine profile and correlation to the APACHE III and MPM II scores in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 825-832.
68. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-123.
69. Ranson JHC, Rifkind KM, Turner JW. Prognostic signs and nonoperative peritoneal lavage in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1976; 143: 209-213.
70. Reinhart K, Wiegand-Lohnert C, Grimminger F, Kaul M, Withington S, Treacher D et al. Assessment of the safety and efficacy of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody-fragment, MAK 195F, in patients with sepsis and septic shock: a multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study. *Crit Care Med* 1996; 24: 733-742.
71. Rogers J, Fuller HD. Use of daily Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II scores to predict individual patient survival rate. *Crit Care Med* 1994; 22: 1402-1405.
72. Roumen RMH, Schers TJ, De Boer HHM, Goris RJA. Scoring systems for predicting outcome in acute haemorrhagic necrotizing pancreatitis. *Eur J Surg* 1992; 158: 167-171.
73. Rowan KM, Kerr JH, Major E, McPherson K, Short A, Vessey MP. Intensive Care Society's Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II) study in Britain and Ireland: a prospective, multicenter, cohort study comparing two methods for predicting outcome for adult intensive care patients. *Crit Care Med* 1994; 22: 1392-1401.
74. Ruokonen E, Takala J, Kari A, Alhava E. Septic shock and multiple organ failure. *Crit Care Med* 1991; 19: 1146-1151.

75. Sagar PM, Hartley MN, Mancey-Jones B, Sedman PC, May J, Macfie J. Comparative audit of colorectal resection with the POSSUM scoring system. *Br J Surg* 1994; 81: 1492-1494.
76. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA* 1997; 278: 234-240.
77. Sasse KC, Nauenberg E, Long A, Anton B, Tucker HJ, Hu T. Long-term survival after intensive care unit admission with sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23: 1040-1047.
78. Simpson AJH, Smith MD, Weverling GJ, Suputtamongkol Y, Angus BJ, Chaowagul W et al. Prognostic value of cytokine concentrations (tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and interleukin-10) and clinical parameters in severe melioidosis. *J Infect Dis* 2000; 181: 621-615.
79. Skau T, Nyström PO, Carlson C. Severity of illness in intra-abdominal infection. *Arch Surg* 1993; 120: 152-158.
80. Skillman JJ, Bushnell LS, Goldman H, Silen W. Respiratory failure, hypotension, sepsis, and jaundice: a clinical syndrome associated with lethal hemorrhage from acute stress ulceration of the stomach. *Am J Surg* 1969; 117: 523-530.
81. Society of Critical Care Medicine Ethics Committee. Consensus statement on the triage of critically ill patients. *JAMA* 1994; 271: 1200-1203.
82. Stevens LE. Gauging the severity of surgical sepsis. *Arch Surg* 1983; 118: 1190-1196.
83. Teres D, Lemeshow S. Using severity measures to describe high performance ICUs. *Crit Care Clin* 1993; 9: 543-554.
84. Tilney NL, Bailey GL, Morgan AP. Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: an unsolved problem in postoperative care. *Ann Surg* 1973; 178: 117-122.
85. Van Dissel JT, Van Langevelde P, Westendorp RGJ, Kwappenberg K, Frölich M. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet* 1998; 351: 950-953.
86. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 1997; 25: 372-374.
87. Vincent JL, De Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793-1800.
88. Waage A, Brandtzaeg P, Halstensen A, Kierulf P, Espevik T. The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock: association between interleukin 6, interleukin 1, and fatal outcome. *J Exp Med* 1989; 169: 333-338.
89. Waage A, Halstensen A, Espevik T. Association between tumour necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet* 1997; 1: 355-357.
90. Wacha H, Linder MM, Feldman U, Wesch G, Gundlach E, Steifensand RA. Mannheim Peritonitis Index -prediction of risk of death from peritonitis: construction of a statistical and validation of an empirically based index. *Theoretical Surg* 1987; 1: 169-177.
91. Westendorp RG, Langermans JA, Huizinga TW, Verweij CL, Sturk A. Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *Lancet* 1997; 349: 1912-1913.
92. Whiteley MS, Prytherch DR, Higgins B, Weaver PC, Prout WG. An evaluation of the POSSUM surgical scoring system. *Br J Surg* 1996; 83: 812-815.
93. Wilairatana P, Noan NS, Chinprasatsak S, Prodeengam K, Kityaporn D, Looareesuwan S. Scoring systems for predicting outcomes of critically ill patients in northeastern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1995; 26: 66-72.
94. Wong DT, Crofts SL, Gómez M, McGuire GP, Byrick RJ. Evaluation of predictive ability of APACHE II system and hospital outcome in Canadian intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1995; 23: 1177-1183.
95. Wortel CH, Von der Möhlen MA, Van Deventer SJ, Sprung CL, Jastremski M et al. Effectiveness of a human monoclonal anti-endotoxin antibody (HA-1A) in gram-negative sepsis: relationship to endotoxin and cytokine levels. *J Infect Dis* 1992; 166: 1367-1374.
96. Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Knaus WA. Improving intensive care unit discharge decisions: supplementing physician judgement with precision of next day risk of life support. *Crit Care Med* 1994; 22: 1373-1384.