

Predicción de mortalidad en pacientes con bacteremia y sepsis

Fabián Alberto Jaimes • Medellín. Carlos Elí Martínez • Santafé de Bogotá.
Marta Luz Valencia • Medellín. Fernando Rosso • Cali, Colombia

Objetivo. Desarrollar una regla de predicción de mortalidad para pacientes con bacteremia.

Diseño. Estudio observacional analítico en una cohorte histórica.

Sitio del estudio. Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Institución de referencia de tercer nivel de atención.

Pacientes. Mayores de 12 años hospitalizados entre julio de 1993 y junio de 1995 con crecimiento en al menos un hemocultivo para gérmenes de reconocida capacidad patógena o dos hemocultivos para gérmenes habituales en piel, en presencia de respuesta inflamatoria sistémica o evidencia de foco primario de infección.

Variables. Predictivas: edad, sexo, comorbilidad, temperatura, recuento leucocitario, porcentaje de neutrófilos y bandas, hipotensión, confusión, oliguria, acidosis metabólica y síndrome de dificultad respiratoria aguda. Desenlace: mortalidad durante hospitalización.

Análisis estadístico. Análisis exploratorio bivariable para escoger variables iniciales. Evaluación de colinealidad. Análisis de regresión logística con método "paso a paso" (stepwise). Evaluación de capacidad predictiva, bondad de ajuste, discriminación y características operativas del modelo y validación interna con técnica de remuestreo "bootstrap".

Resultados. El modelo que mejor predice mortalidad involucra las variables comorbilidad (OR: 3.08; IC95%: 1.29-7.38), acidosis (3.88; 1.94-7.76), choque (2.84; 1.1-6.1), SDRA (3.74; 1.69-8.2) y confusión (1.85; 1-3.39); con un valor predictivo positivo de 75.6%, precisión del 41% y área bajo la curva COR de 0.74.

Conclusiones. La presencia de enfermedades concomitantes que comprometen el sistema inmune y las complicaciones derivadas de la infección son los determinantes principales de mortalidad en bacteremia. Es necesario un estudio prospectivo que determine con exactitud los cambios tempranos para obtener un modelo de mejor precisión. (*Acta Med Colomb* 1999;24:96-101).

Palabras clave: Bacteremia, predicción de mortalidad, síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia renal aguda, choque.

Introducción

La sepsis representa la tercera causa de muerte entre las enfermedades infecciosas y la primera en los pacientes de unidades de cuidado intensivo no coronario. A pesar de nuevas y revolucionarias propuestas terapéuticas su incidencia continúa en aumento y la mortalidad derivada no ha tenido sustanciales modificaciones (1).

Una herramienta fundamental, aunque muy poco estudiada, para la comprensión y el manejo del problema es la posibilidad de determinar su severidad lo mismo que la probabilidad de muerte desde etapas tempranas en el curso clínico. Los pacientes con bacteremia significativa representan un subgrupo muy importante dentro de aquellos que

cumplen criterios de sepsis, entre otras razones por contar con una evidencia objetiva de infección, lo que permitiría eludir las dificultades en la definición del problema, al contar con un criterio adicional y muy "objetivo" para su identificación y la aplicación de las definiciones operativas del síndrome de sepsis y sus condiciones relacionadas (2). Además, es posible que la evolución y los determinantes de mortalidad

Dr. Fabián Alberto Jaimes Barragán: Profesor Auxiliar Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Medellín; Dr. Carlos Elí Martínez Duque: Jefe Unidad de Cuidado Intensivo Hospital Universitario Santa Clara, Santafé de Bogotá; Dra. Marta Luz Valencia Zuluaga: Profesora Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Medellín; Dr. Fernando Rosso Suárez: Internista Fundación Valle del Lili, Cali.

entre los pacientes con sepsis y bacteremia sean diferentes de los que pueden existir en el grupo que cumpliendo criterios para sepsis no tiene cultivos positivos. Consideramos de vital importancia, por tanto, identificar cuál o cuáles son los factores determinantes de mortalidad en este grupo de pacientes. Fijar con precisión estos factores, además de establecer el pronóstico en cuanto a probabilidad de muerte, permitiría racionalizar el uso de recursos diagnósticos y terapéuticos y, especialmente, podría facilitar la identificación oportuna de aquellos pacientes que pudiesen beneficiarse de mayor intervención o de terapias complementarias como los moduladores de la respuesta inmune.

Por esta razón llevamos a cabo un estudio para generar un modelo de predicción de mortalidad para pacientes con bacteremia intra o extrahospitalaria en nuestro medio.

Pacientes y métodos

Tipo de estudio

Estudio observacional analítico en una cohorte histórica para desarrollar una regla de predicción de mortalidad. Se revisaron historias clínicas de pacientes mayores de 12 años hospitalizados entre julio de 1993 y junio de 1995 en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín, Colombia, con resultados registrados de hemocultivos.

Método de recolección

Se evaluaron los informes diarios del laboratorio clínico, sección de microbiología correspondientes al período mencionado, para determinar el número total de hemocultivos solicitados, sus resultados y la identificación del paciente. Se revisaron las historias clínicas de pacientes con crecimiento de por lo menos un microorganismo en una de las muestras de hemocultivos y se diferenció entre verdaderos y falsos positivos. Se recopiló y procesó todos los datos pertinentes de historias de pacientes con hemocultivos considerados verdaderos positivos, incluyendo los potenciales predictores y la variable de desenlace (estado vital al egreso).

Definición de las variables

Se definió hemocultivo verdadero positivo como el crecimiento de un germen de reconocida capacidad patógena en al menos una muestra de hemocultivo, o crecimiento de gérmenes usuales en la flora cutánea normal (*Staphylococcus coagulasa-negativo*, *Corynebacterium sp.*, *Bacillus sp.* y *Propionibacterium acnes*) en al menos dos muestras de hemocultivos en presencia de por lo menos uno de los siguientes criterios clínicos: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) según el consenso del American College of Chest Physician / Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) (2) o evidencia clínica o de laboratorio que sugiriese un foco primario de infección.

Los hemocultivos que no cumplían los anteriores criterios se consideraron falsos positivos y las diferencias entre los investigadores fueron resueltas por consenso.

Variables predictoras (presentes en el momento de la toma del hemocultivo positivo o en un período inferior a 24 horas): edad, sexo, comorbilidad con presencia de al menos uno de los siguientes: neoplasia hematológica o no hematológica, consumo de esteroides u otros medicamentos inmunosupresores, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), trauma, quemadura o intervención quirúrgica en las dos semanas previas a la infección o relacionados directamente con ella; diabetes mellitus (DM), insuficiencia renal crónica (IRC) y cirrosis, leucocitosis (recuento en células por mm^3), neutrofilia (recuento en células por mm^3), bandas (recuento en células por mm^3), temperatura (en grados centígrados), hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg o con un descenso > 40 mmHg de su línea basal en ausencia de hipovolemia de cualquier origen), confusión (alteración aguda en el estado mental no explicada por otra condición clínica), oliguria (eliminación urinaria menor de 600 cc en 24 horas no explicada por IRC o hipovolemia), acidosis metabólica ($\text{pH} < 7.25$ o bicarbonato sérico < 15 meq/L en ausencia de otra causa de acidosis) y síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto SDRA (relación PO_2/FIO_2 menor de 200 mmHg en presencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax no explicados por falla cardíaca). Las variables de recuento de blancos no se consideraron para el análisis si como enfermedad comórbida existía neoplasia, el paciente estaba recibiendo tratamiento con quimioterapia o presentaba una patología que comprometiera la respuesta medular.

La variable de desenlace seleccionada fue mortalidad durante el tiempo de hospitalización.

Análisis estadístico

Se realizaron diferentes pasos en el análisis para generar, evaluar y validar un modelo de predicción mediante regresión logística (3-6). Estos pasos incluyeron:

1. Análisis exploratorio bivariable entre las variables predictivas y la variable de desenlace, con prueba t de Student para variables continuas y Chi cuadrado para nominales, considerando un valor de $p < 0.05$ como requisito para ingresar al modelo. Dado que se apreciaron 141 desenlaces fatales, se puede considerar un máximo de 14 variables predictivas en esta primera valoración para definir un tamaño de muestra adecuado (7).
2. Evaluación de colinealidad entre las variables predictoras, con coeficiente de correlación de Pearson para variables continuas y de Spearman para nominales, considerando colinealidad en presencia de $r > 0.5$.
3. Regresión logística con método "paso a paso" *stepwise), iniciando con el modelo completo, para las variables candidatas obtenidas del análisis exploratorio (p de entrada < 0.05).
4. Evaluación de la capacidad predictiva del modelo obtenido por medio de la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow (*goodness of fit*), considerando significativa una $p > 0.1$ (es decir, que las probabilidades

de muerte observadas en los grupos de pacientes en cada décimo percentil, no difieran significativamente de las probabilidades de muerte predichas por el modelo para esos mismos grupos).

5. Evaluación de la capacidad discriminativa (probabilidad de muerte o supervivencia) del modelo obtenido y de sus características operativas (sensibilidad, especificidad, valores predictivos y precisión) por medio de una curva COR.
6. Validación interna con la técnica de remuestreo "Bootstrap", considerando la variable significativa si está presente en más del 75% de las simulaciones obtenidas.

La presentación de los datos se hizo con promedios y proporciones de acuerdo con el tipo de variable, y la medida de asociación fue el OR (*Odds Ratio* o riesgo relativo indirecto) con un intervalo de confianza del 95%. Todos los análisis se llevaron a cabo con el paquete estadístico Stata 5.0 (Stata Co, Texas, USA), al igual que la gráfica de la curva COR.

Resultados

Durante el período de estudio se logró recolectar información de 356 historias clínicas correspondientes a igual número de pacientes con hemocultivos considerados verdaderos positivos y se logró determinar el resultado final en 342 de los cuales 141 fallecieron en la hospitalización. Los gérmenes más frecuentes fueron *Staphylococcus aureus* (n=110, 30.9%), *Escherichia coli* (n=52, 14.6%), *Klebsiella pneumoniae* (n=44, 12.4%), *Streptococo* alfa hemolítico (n=18, 5.1%), *Streptococcus pneumoniae* (n=17, 4.8%), *Salmonella spp* (n=13, 3.6%), bacilos anaerobios (n=11, 3.1%), *Enterococcus spp* (n=11, 3.1%) y *Pseudomonas spp* (n=10, 2.8%). Las características epidemiológicas y microbiológicas de la cohorte han sido descritas en otra publicación (8).

El análisis exploratorio inicial para las variables continuas se muestra en la Tabla 1 y para las variables nominales en la Tabla 2.

Con base en la observación clínica se consideró la posibilidad de colinealidad entre las variables hipotensión y

Tabla 1. Comparación de variables predictoras continuas entre los supervivientes y los que fallecen con bacteremia. Se observan diferencias significativas solamente para la edad, la temperatura y el recuento de bandas.

Variable	Muertos (media, desviación estándar)	Vivos (media, desviación estándar)	Valor de p
Edad (años)	44.45, 21.23	39.24, 19.4	0.0193
Temperatura (°C)	37.74, 1.39	38.24, 1.14	0.0008
Leucocitos / microlitro	16063, 11637	16033, 7822	0.9700
Neutrófilos / microlitro	13176, 8830	12815, 7055	0.7130
Bandas / microlitro	1390, 2372	861, 1570	0.0289

oliguria, que pudiese llevar a redundancia en los predictores y por lo tanto a imprecisión en el modelo final. El coeficiente de correlación de Spearman para estas dos variables fue de 0.31 (p=0.0001) y ninguno de los coeficientes de correlación para todas las otras posibles combinaciones de variables fue superior a 0.3. Por lo tanto podemos descartar la presencia de colinealidad entre las variables candidatas para el análisis multivariable: edad, temperatura, bandas, comorbilidad, hipotensión, confusión, oliguria, acidosis y SDRA.

El análisis de regresión logística permitió construir un modelo final cuyas variables, así como su respectiva contribución en cuanto a mortalidad (OR: riesgo relativo indirecto), se observan en la Tabla 3. La prueba de bondad de ajuste (*goodness of fit*) de Hosmer - Lemeshow mostró un valor de p=0.915, lo que permite definir un modelo de buena capacidad predictiva (no se detectan diferencias significativas entre la mortalidad observada y la mortalidad predicha por la regresión). Las características operativas del modelo son las siguientes: sensibilidad: 50.8%, especificidad: 88.9%, valor predictivo positivo: 75.6%, valor predictivo negativo: 72.7%, precisión (tasa de clasificación correcta): 73.5%. El área bajo la curva COR fue de 0.75, que se considera de utilidad clínica (Figura 1). La valida-

Tabla 2. Comparación de variables predictoras discretas entre los supervivientes y los que fallecen con bacteremia.

Variable	Riesgo relativo indirecto (OR u Odds Ratio)	Intervalo de Confianza del 95% (IC 95%) del OR
Sexo (masculino/femenino)	1.07	0.69 - 1.67
Comorbilidad (sí/no)	1.89	1.16 - 3.09
Hipotensión (sí/no)	5.02	2.56 - 9.8
Confusión (sí/no)	3.52	2.09 - 5.92
Oliguria (sí/no)	4.39	1.83 - 10.5
Acidosis (sí/no)	6.3	3.36 - 11.7
SDRA (sí/no)	6	2.95 - 12.14

Tabla 3. Modelo final multivariable de predicción de mortalidad en bacteremia. Todas las variables tienen relación multivariable estadística y clínicamente significativa con la mortalidad en bacteremia.

Variable	Coefficientes de regresión	Riesgo relativo indirecto (OR u Odds Ratio)	Intervalo de confianza del 95% (IC 95%) del OR
Comorbilidad	1.1263	3.08	1.29 - 7.38
Hipotensión	1.6448	2.84	1.32 - 6.1
Acidosis	1.3573	3.88	1.94 - 7.76
SDRA	1.3187	3.74	1.69 - 8.2
Confusión	0.6131	1.85	1 - 3.39
Constante	- 1.1852		

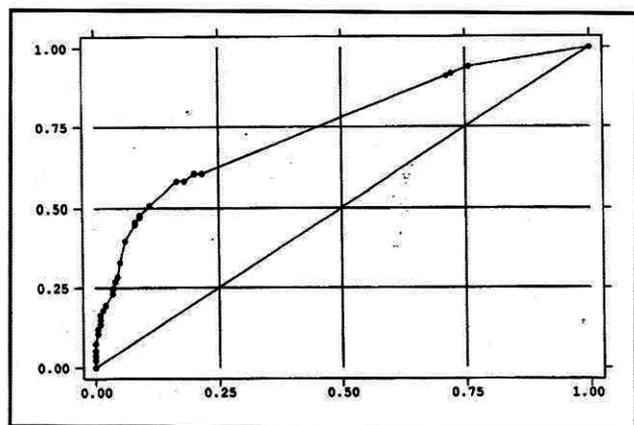


Figura 1. Curva de características operativas para el receptor del modelo de predicción de mortalidad en bacteremia. El área bajo la curva (0.75) se considera de utilidad clínica.

ción interna del modelo (*bootstrap*) en la cual se realizan una serie de simulaciones que corresponden cada una a una nueva regresión, en la que se consideran estables las variables que permanecen en al menos 75% o más de las simulaciones obtenidas, seleccionó las variables comorbilidad en 98% de las ocasiones, hipotensión en 77%, acidosis en 100%, SDRA en 99% y confusión en 85%, lo que le confiere estabilidad al modelo generado inicialmente.

Discusión

La sepsis y sus complicaciones son una importante causa de morbilidad y mortalidad en todo el planeta. En Estados Unidos se estiman aproximadamente 500.000 casos nuevos de sepsis y los síndromes relacionados cada año, con una mortalidad que oscila entre 30% y 60% de acuerdo con la severidad del compromiso, clasificado en sepsis severa, choque séptico o disfunción orgánica múltiple (9-11). Aunque no existe información suficiente en Colombia, es probable que la situación sea similar o más grave dada la alta frecuencia de trauma (un importante factor predisponente) y la falta de diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado. En la institución donde se realizó este estudio se solicitan hemocultivos en siete de cada 100 admisiones a urgencias (8), un comportamiento similar al de otras latitudes (9). En razón de todo lo anterior, una estimación conservadora y proporcional a nuestra población nos hablaría de un mínimo de 30.000 casos de sepsis por año en todo el país, con al menos 6.000 muertes por esa causa.

A pesar de los avances en terapia antimicrobiana y en el cuidado crítico, la mortalidad por sepsis no ha tenido la disminución esperada en los últimos 20 años; esto ha motivado la exploración de terapias complementarias al manejo antibiótico como anticuerpos monoclonales, anticitoquinas, antiinflamatorios, entre otras, todas con resultados desalentadores. Entre las razones para tales fracasos están la pobre comprensión del fenómeno fisiopatológico en sí y la falta de definiciones claras de la enfermedad y sus complicacio-

nes. La solución, hoy ampliamente aceptada, al problema de las definiciones surgió del consenso ACCP/SCCM en 1991 (2) que estableció las definiciones actuales de sepsis y los síndromes relacionados. La divulgación de las definiciones se acompañó de la expresa recomendación de utilizar técnicas o métodos que permitan estratificar la severidad y el riesgo de muerte de los pacientes, facilitando de este modo el diagnóstico y el manejo oportunos y adecuados, así como la evaluación confiable de las nuevas terapias.

En consideración a esa recomendación y buscando ajustaría a las condiciones de nuestro medio y a un subgrupo de pacientes fácilmente identificable en la mayoría de los hospitales (aquellos con bacteremia definida por los hemocultivos considerados verdaderos positivos), se emprendió el presente estudio. En los últimos años la literatura médica ha conocido algunas propuestas para sistemas de evaluación de la severidad de la sepsis, todos definidos para grupos específicos de pacientes de acuerdo con el factor predisponente (sepsis quirúrgica o infección abdominal), el germen (bacterias gram negativas) y en la mayoría de casos para grupos de pacientes manejados de manera exclusiva en la unidad de cuidado intensivo (UCI) (12-16). Únicamente dos trabajos, de limitado rigor metodológico, han intentado considerar poblaciones generales de pacientes en pabellones diferentes de UCI de hospitales de referencia (17-18). De todos estos estudios, a pesar de su heterogeneidad, han surgido muy diversos factores de riesgo que en general reflejan o pueden agruparse en dos características fundamentales: la condición previa del individuo y su respuesta aguda a la injuria (en este caso la infección).

El presente trabajo buscó identificar, para su uso en forma temprana por el médico que enfrenta un paciente con infección bacterémica, los mejores indicadores de estos dos determinantes de mortalidad (estado fisiológico previo y desequilibrio agudo), cumpliendo en lo posible con aquellas características que permiten a una variable ser un buen candidato a convertirse en "descriptor" de un estado clínico (19): sencilla, medida de una manera rutinaria y reproducible, fácil y rápidamente evaluable, lo menos dependiente posible de subjetividad en su obtención y medición, que mida la disfunción directamente y no la intervención dirigida a ella y lo más específica posible para el órgano o sistema que se pretenda evaluar. Todas las variables contempladas inicialmente como candidatas, que además están de alguna manera involucradas dentro de las definiciones ya conocidas del consenso ACCP/SCCM, cumplen aproximadamente las anteriores premisas: condición previa (edad, sexo, comorbilidad) y respuesta aguda (temperatura, respuesta medular en la serie blanca, hipotensión, confusión, oliguria, acidosis y SDRA). El análisis multivariable final permitió identificar como determinantes significativos de mortalidad el antecedente de cualquier patología que comprometa de algún modo el sistema inmune del paciente

(comorbilidad OR: 3.08; IC 95%: 1.29 - 7.38) y algunas complicaciones agudas relacionadas con la infección: acidosis metabólica (OR: 3.88; IC 95%: 1.94 - 7.76), SDRA (OR: 3.74; IC 95%: 1.69 - 8.2), hipotensión (OR: 2.84; IC 95%: 1.32 - 6.1) y confusión (OR: 1.85; IC 95%: 1 - 3.39). En general la capacidad predictiva del modelo y su habilidad discriminatoria son aceptables y las características operativas muestran una buena especificidad (88.9%) y una baja sensibilidad (50.8%). Esta última característica, para un desenlace tan sensible como es la mortalidad, limita considerablemente la utilidad clínica del modelo, ya que la herramienta de predicción de un desenlace de tal importancia debe ofrecer un grado mayor de seguridad al descartar el desenlace (sensibilidad y valor predictivo negativo superiores al 90%). El hecho de tener una buena capacidad predictiva, como lo demostró la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow y la estabilidad de las variables finales como se apreció en la validación interna, permite afirmar que el contexto general de la regla de predicción en cuanto a las variables consideradas es el adecuado y que las características operativas y su habilidad discriminatoria deben mejorar ostensiblemente al modificarla para que se incluyan variables que reflejen, de una manera más temprana y precisa, las respuestas fisiológicas o de disfunción orgánica (por ejemplo, la frecuencia respiratoria, la escala de Glasgow o el índice de choque). Sobre esta base teórica y práctica nuestro grupo está adelantando un nuevo estudio de cohorte longitudinal en dos hospitales de la ciudad para el desarrollo (primera fase) de la regla de predicción de mortalidad y el índice de severidad para sepsis.

Conclusión

En este grupo de pacientes con bacteremia variables de sencilla identificación como la presencia de enfermedades concomitantes que comprometen el sistema inmune y las complicaciones derivadas de la infección son las principales determinantes de mortalidad en bacteremia. Es necesario un estudio prospectivo que determine con exactitud los cambios tempranos para obtener un modelo de mejor precisión.

Summary

Objective: To develop a prediction rule for mortality in patients with bacteremia.

Design: Retrospective cohort study.

Setting: Hospital San Vicente de Paúl, third level university hospital.

Patients: Inpatients older than 12 years of age with growth in at least one blood culture of pathogenic bacteria or growth of skin-colonizing bacteria in at least two blood culture samples, in the presence of systemic inflammatory response or evident infectious foci.

Variables: Predictors: age, gender, comorbid conditions, temperature, white cells, neutrophils and band count, hypotension, mental alterations; oliguria, methabolic

acidosis and ARDS. Outcome to predict: mortality during hospital stay.

Statistics: Selection of best variables with bivariate exploratory analysis, colineality evaluation, logistic regression analysis with the stepwise strategy. Test of discriminative ability, goodness of fit and operative characteristic of the final logistic model. Internal validation with bootstrapping strategy.

Results: Best model for mortality in bacteremia includes as predictors comorbidity (OR 3.08, 95%CI 1.29-7.38), methabolic acidosis (3.88; 1.94-7.76), circulatory shock (2.84; 1.32-6.1), ARDS (3.74; 1.69-8.2) and mental alteration (1.85; 1-3.39); positive predictive value is 75.6%, correct classification 73.5% and area under ROC curve 0.75.

Conclusion: Comorbid conditions affecting the immunologic ability and some complications of the primary infection appears as the main determinants of mortality in patients with bacteremia. Prospective studies designed to develop better models that includes early changes in response to the infectious process are needed.

Key words: Bacteremia, mortality prediction, acute respiratory distress syndrome, acute renal failure, shock.

Agradecimientos

Al personal de Registros Médicos y Estadística del Hospital Universitario San Vicente de Paul.

Al personal de Microbiología del Laboratorio Clínico del Hospital Universitario San Vicente de Paul.

Referencias

1. **Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA.** Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997;112:235-243.
2. **ACCP/SCCM consensus committee:** definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1658-1662.
3. **Garret JM.** Quantitative methods. Logistic regression, survival analysis and poisson regression. North Caroline UNC-CERTC, 1995.
4. **Hosmer D, Lemeshow.** Applied logistic regression. New York: John Wiley and Sons;1989.
5. **Hamilton LC.** Statistics with Stata 5.0. Pacific Grove: Dux Bury Press 1998:225-244.
6. **Kleinbaum DG.** Logistic regression a self learning text. New York: Springer-Verlag; 1994.
7. **Concato J, Feinstein AR, Holford TR.** The risk of determining risk with multivariable models. *Ann Intern Med* 1993;118:201-210.
8. **Jaimes FA, Valencia ML, Velez LA.** El significado clínico de los hemocultivos. Una cohorte retrospectiva en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl. *Infectio* 1998;2(2):69-76
9. **Sands KE, Bates DW, Lanken PN, et al.** Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA* 1997; 278:234-240.
10. **Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP.** The natural history of the Sístemic inflammatory Response Syndrome (SIRS). A prospective study *JAMA* 1995;273:117-123.
11. **Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al.** Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. *Jama* 1995;274:968-974.
12. **Le Gall JG, Lemeshow S, et al.** Customized probability models for early severe sepsis in adult intensive care patients. *JAMA* 1995;273:644-650.
13. **Fagon JY, Chastre J, Novara A.** Characterization of intensive care unit patients using a model based on the presence or absence of organ dysfunctions and/or infection: the ODIN method. *Intensive Care Med* 1993;68:123-145.

14. **Pittet D, Thievent B, Wenzel RP, Li N, Auckenthaler R, Suter PM.** Bedside prediction of mortality from bacteremic sepsis. A dynamic analysis of ICU patients *Am J Respir Crit Care Med* 1996;**153**:684-693.
15. **Baumgartner JD, Bula C, Vaney C.** A novel score for predicting the mortality of septic shock patients *Crit Care Med* 1992;**20**:953-960.
16. **Hebert PC, Drummond A J, Singer J, Bernard GR, Russell JA.** A simple multiple system organ failure scoring system predicts mortality of patients who have sepsis syndrome *CHEST* 1993;**104**:230-235.
17. **Kieft H, Hoepelman AI, Zhou W, Rozemberg-Arska M, Struyvenberg A, Verhoef J.** The sepsis syndrome in a Dutch University Hospital. Clinical observations. *Arch Intern Med* 1993;**153**:2241-2247.
18. **Jones GR, Lowes JA.** The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis. *QJ Med* 1996;**89**:515-522.
19. **Marshall JC, Cook DJ, Christou NY, 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.