

Artículos originales

Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría Vol. XXII Núm. 85

M. en C. Jesús Reyna Figueroa^{1*}

Dr. Federico Javier Ibarra²

Dra. Sujey Navarro Godínez³

Dra. Beatriz Pérez Antonio³

¹ Jefe del Departamento de Infectología e Inmunología Perinatal del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

² Subdirector de Investigación Clínica del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

³ Residentes de Quinto año de Infectología del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

Recién nacidos pretérmino con sepsis nosocomial: comparación de dos consensos y una escala clínica, utilizados en la identificación de sepsis mediante un estudio de evaluación de pruebas diagnósticas

Resumen

Objetivo: Conocer la eficacia y concordancia entre tres modelos clínicos de identificación, en una población en particular, al compararlos contra el hemocultivo.

Métodos: Se seleccionó la escala NOSEP-1 de acuerdo con los criterios del American College of Chest Physicians y los criterios de la International Pediatric Sepsis Consensus Conference. Se estimó el porcentaje de concordancia de las pruebas. La validez se evaluó con sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de verosimilitud.

Resultados: Un total de 201 pacientes con sospecha de sepsis fueron evaluados. Se observó una mayor concordancia, sensibilidad y valores de verosimilitud de la escala NOSEP-1.

Conclusión: Se ha demostrado que, con los criterios utilizados nunca se obtiene 100% de los valores. A pesar de que los datos deben tomarse con precaución, el hecho de encontrar valores predictivos menores a 50% es motivo de preocupación e implica que ninguna de las pruebas debería usarse para establecer la sospecha de sepsis.

Palabras clave: Sepsis, recién nacido, NOSEP-1, clinimetría, diagnóstico, escalas.

Abstract

Objective: To determine the effectiveness and consistency among three models of clinical identification in a particular population, when compared against the blood culture.

Methods: The scale NOSEP-1 was selected in accordance with the criteria of the American College of Chest Physicians and the criteria of the International Pediatric Sepsis Consensus Conference. We evaluated the percentage of matching tests. The validity was assessed with sensitivity, specificity, predictive values and quotients of verisimilitude.

Results: A total of 201 patients with suspected sepsis were evaluated. There was a greater consistency, sensitivity and quotients of verisimilitude of the scale NOSEP-1.

Conclusion: It has been shown that with the criteria used, the 100% of values can not be get. Despite that data should be treated with caution, finding predictive values of less than 50% is cause for concern, implying that no evidence should be used to establish the suspicion of sepsis.

Keywords: Sepsis, newborn, NOSEP-1, clinimetric, diagnostic scales.

*Correspondencia:

M. en C. Dr. Jesús Reyna Figueroa

Dirección: Montes Urales 800, Col. Lomas Virreyes, Del. Miguel Hidalgo, C.P. 11000, México, D.F.

Teléfono: (55) 5520-9900, ext. 334

Correo electrónico: jesusreynaf@prodigy.net.mx

Introducción

En el momento histórico mundial actual, el avance tecnológico y científico ha modificado la manera de visualizar las enfermedades por parte del clínico, y de manera contradictoria, "lo más avanzado" no necesariamente se establece como "lo más adecuado". La sepsis neonatal, en su contexto, es uno de los más claros ejemplos de esta afirmación. Inmiscuidos en el estudio y descubrimiento de células, factores, receptores y elementos que confluyen dentro de la complicada vía inflamatoria; y distraídos por elementos terapéuticos que buscan bloquear —en algún punto temprano— el momento exacto en que el fenómeno puede ser reversible; los conocedores del tema han olvidado un concepto básico: no se puede conocer la entidad, si no se considera su origen; dicho en otras palabras, no se puede tratar con éxito una patología que no tiene un criterio universal de detección.^{1,2}

De esta manera, en un mundo donde la información es exponencial y la investigación busca responder a las principales controversias, la detección de un paciente con sepsis neonatal está llena de aristas que pocos pueden ignorar. El criterio del médico ha permitido observar y sospechar la enfermedad de manera oportuna, pero también ha favorecido el sobrediagnóstico y el abuso de antimicrobianos; no es coincidente entre iguales, ni es constante en el mismo individuo.

La decisión de manejar o no antimicrobianos depende del diagnóstico. La sepsis neonatal es difícil de identificar, por eso existen varios factores primordiales para tomar esta decisión, como son: la edad gestacional, el criterio y el conocimiento médico, la presión de los padres, la gravedad de la madre, etcétera. En fin, se ha convertido en "el arte olvidado del manejo antimicrobiano".³

¿Cuál es el problema?, algunos estudios han definido que aproximadamente 50% de los casos en los que se manejan antimicrobianos por sospecha de sepsis, ésta no se corrobora; además, el uso indiscriminado de los términos como Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), sepsis, choque séptico y sepsis severa para identificar a un paciente con datos inflamatorios por una infección, no permiten considerar el momento histórico real de la enfermedad al momento del diagnóstico; sin mencionar la variabilidad de criterios con un nivel de evidencia bajo y la obligada presencia de subcriterios que definen la situación del paciente. Un individuo con las mismas características clínicas, los mismos factores de riesgo

y la misma preocupación de los padres, se atiende de manera diferente en un medio privado, que en un medio institucional.^{3,4}

¿A quién puede culparse de esa variabilidad?, ¿al médico que se actualiza y considera los nuevos criterios, el último consenso o la última citocina estudiada?, ¿al médico que, por sobre todas las cosas, prefiere su experiencia?, ¿al médico que utiliza criterios diferentes en pacientes similares? ¿es culpa de la enfermedad en sí?, ¿por ser un fenómeno sistémico con amplio espectro de manifestaciones, dinámico e irreversible en su momento y con "poca palabra de honor" que no sigue al pie de la letra las etapas conocidas del SRIS?^{4,5}

Lo que sí es claro es que las definiciones generadas para adultos o niños, incluyendo las escalas diagnósticas, no son aplicables para recién nacidos, en quienes el abrupto deterioro clínico es un evento común y potencialmente catastrófico en el cual la sepsis es una explicación frecuente.⁶

Históricamente, con la intención de identificar pacientes sépticos, se han realizado consensos y se han creado escalas que consideran factores de riesgo, así como características clínicas y de laboratorio asociadas al SRIS. En 1991 el American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) convinieron elaborar un consenso que identificara definiciones conceptuales de una manera práctica, para definir la respuesta inflamatoria sistémica a una infección. Con sus posteriores actualizaciones y adaptaciones a la edad pediátrica. Catorce años después, el International Pediatric Sepsis Consensus Conference (IPSCC) modificó los criterios para definir sepsis en el adulto, y en particular definió criterios para los diferentes grupos de edad, entre ellos los recién nacidos.⁷⁻⁹

La importancia de establecer una herramienta eficaz para el diagnóstico de sepsis en los recién nacidos es la base para realizar el presente estudio, en el que se busca conocer la eficacia y concordancia entre tres modelos clínicos de identificación, en una población en particular.

Material y métodos

El origen y la selección de los instrumentos se realizaron en función de los siguientes criterios diagnósticos:

1. NOSEP-1,⁹ escala diagnóstica publicada en el año 2000, con la finalidad de identificar sepsis de origen nosocomial.

2. Criterios de la American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM),⁷ publicados en el año 1992, (son los más utilizados en la literatura mundial para definir sepsis neonatal).
3. Criterios de la International Pediatric Sepsis Consensus Conference (IPSCC),⁸ publicados en 2005, que definen los datos de SRIS adaptados para neonatos.

Para conocer los elementos que componen las herramientas de predicción, ver la **Tabla 1**. A excepción de la escala NOSEP-1, el resto de las herramientas no están validadas, se concentran como criterios realizados por expertos, por lo que su nivel de fortaleza es mínimo (Nivel I); aunque todos ellos consideran como estándar de oro al cultivo. Sólo los criterios publicados en 2005 no consideran al cultivo necesario, siempre y cuando se tenga una evidencia sólida de infección; sin embargo, con fines de comparación y homogenización de criterios, en este estudio consideramos al hemocultivo como estándar de oro.⁸ Dos investigadores aplicaron las herramientas a 30 neonatos en el mismo momento, pero sin intercambio de información. Se estimaron índices de repetibilidad mediante alfa de Cronbach's por ser elementos con dos opciones de respuesta, mostrando una consistencia de 0.90.

Posteriormente, para evaluar el porcentaje de concordancia o de acuerdos de las pruebas, expresamos las variables de resultado en el mismo tipo de escala (nominal) y con el mismo número de categorías (positivo o negativo). La validez se midió con sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de verosimilitud. Se incluyeron pacientes con signos positivos de infección, con o sin cultivo positivo, con patologías de base como dificultad respiratoria, alteraciones metabólicas, asfixia perinatal, alteraciones cromosómicas o malformaciones anatómicas, con y sin uso previo de antibióticos. En general, el médico tratante que catalogó a sus pacientes como probablemente sépticos —independientemente de su edad gestacional, peso y antecedentes perinatales— lo hizo considerando solamente un episodio de sepsis por paciente.

Los cultivos tomados fueron procesados en el sistema automatizado Bact-alert® (Organon Teknica Corp, Dirham, NC) e identificados con el equipo Microscan®.

Aspectos éticos

Por considerarse un estudio de riesgo nulo (ya que los datos se obtuvieron de los registros del paciente, tanto de enfermería como médicos), no se realizó ninguna maniobra de intervención, ni se utilizaron

Tabla 1. Elementos utilizados en las tres herramientas de predicción que se evaluaron en la población estudiada, de acuerdo a los trabajos originales

Elementos	NOSEP-1 ^a <7 días	ACCP ^b 7 días - 1 mes	IPSCC ^c
Temperatura (° C)	>38.2	<36 ó >38	<36 ó >38
Frecuencia cardiaca (latidos/minuto)	NI	>160	<100 ó >180
Presión sistólica (mm Hg)	NI	NI	<64 <75
Frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto)	NI	>80	>50 >40
Leucocitos (células/dL)	NI	<5000 ó >20,000	>34,000 <5000 ó >19,500
Bandas (%)	NI	>10	NI
PCO ₂ (mm Hg)	NI	<32	NI
Proteína C reactiva (mg/L)	>14	NI	NI
Neutrófilos (%)	>50%	NI	NI
Nutrición parenteral (días)	>14	NI	NI
Plaquetas	<150,000	NI	NI
RPM (horas)	NI	NI	NI
Corioamnioitis	NI	NI	NI
Prematurez	NI	NI	NI
Apgar (al minuto 5)	NI	NI	NI
Relación bandas/neutrófilos	NI	NI	NI
Parto fortuito	NI	NI	NI

NI = criterio no incluido en la evaluación

^a= Escala diagnóstica NOSEP-1; ^b= Criterios del Consensus Conference. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis; ^c= Criterios del International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions of sepsis and organ dysfunction in pediatrics

técnicas invasivas diferentes a las realizadas habitualmente a los pacientes. Por ello, no se requirió consentimiento informado.

Resultados

Un total de 201 pacientes con sospecha de sepsis fueron evaluados, 70 en el grupo de sepsis (35 mujeres y 35 hombres) y 131 en el grupo de pacientes no considerados con sepsis bacteriana (67 mujeres y 64 hombres). La media en la edad gestacional en los pacientes con sepsis fue de 31 ± 3.5 semanas, y su peso promedio fue de 1440 ± 795 g vs. 32.1 ± 2.6 semanas de gestación y 1535 ± 830 g en el grupo considerado sin sepsis.

De los 70 hemocultivos con aislamiento microbiológico (34.8%); los principales microorganismos aislados fueron *Staphylococcus epidermidis* (30%), *Staphylococcus hominis* (22.8%), *Staphylococcus haemolyticus* (5.7%), *Staphylococcus aureus* (8.5%), enterobacterias (17.1%), *Enterococcus* (11.4%) y otros (4.2%). Los microorganismos en los cuales las tres herramientas presentaron la mayor sensibilidad fue con *Escherichia coli*, *Candida spp*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* y *Streptococcus* del grupo B, con sensibilidades mayores a 70%. Las cifras más bajas se observaron en

microorganismos tales como *Staphylococcus coagulase negativa*, y *Enterococcus spp* (ver **Tabla 2**).

La concordancia, los resultados para evaluar la eficacia de cada una de las escalas y los cocientes de verosimilitud se muestran en las **Tablas 3, 4 y 5** respectivamente. Éstos muestran una mayor concordancia, sensibilidad y valores de verosimilitud de la escala NOSEP-1, seguida por los criterios de la ICCP y la ACCP/SCCM como las menor concordancia.

Tabla 2. Microorganismos aislados en pacientes considerados sépticos

Microorganismo		n
<i>Staphylococcus hominis</i>		16
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		21
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		4
<i>Staphylococcus aureus</i>		6
<i>Escherichia coli</i>		5
<i>Enterobacter aerogenes</i>		3
<i>Enterobacter cloacae</i>		2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		2
<i>Enterococcus spp.</i>		8
<i>Streptococcus</i> grupo B		1
<i>Candida spp.</i>		2
Total		70

Tabla 3. Resultados del estudio comparativo entre el hemocultivo y las herramientas evaluadas en los pacientes con sospecha de sepsis neonatal

Resultados	n	%	Concordancia o porcentaje de acuerdos (a+d)/N* 100
HC (+) ACCP (+)	45	64.2	52
HC (+) ACCP (-)	25	12.4	
HC (-) ACCP (-)	60	29.8	
HC (-) ACCP (+)	71	35.3	
HC (+) IPSCC (+)	32	15.9	72.6
HC (+) IPSCC (-)	38	18.9	
HC (-) IPSCC (-)	114	56.7	
HC (-) IPSCC (+)	17	08.4	
HC (+) NOSEP-1 (+)	60	29.8	81.5
HC (+) NOSEP-1 (-)	10	04.9	
HC (-) NOSEP-1 (-)	104	51.7	
HC (-) NOSEP-1 (+)	27	13.4	

NOSEP-1, escala diagnóstica NOSEP-1; IPSCC, criterios del Consensus Conference. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis; ACCP, criterios del International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions of sepsis and organ dysfunction in pediatrics.

Tabla 4. Comparación de la eficacia de las tres escalas clínicas

Escala	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP [†] (%)	VPN [‡] (%)
NOSEP-1	85	36	41	82
ACCP/SCCM	64	39	36	67
IPSCC	45	68	43	70

[†] Valor predictivo positivo[‡] Valor predictivo negativo

NOSEP-1, escala diagnóstica NOSEP-1; IPSCC, criterios del Consensus Conference. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis; ACCP, criterios del International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions of sepsis and organ dysfunction in pediatrics.

Tabla 5. Coeficientes de verosimilitud obtenidos de las tres herramientas de predicción

Escala	Razón de probabilidad ^a	Momios (preprueba) ^b	Momios (post prueba) ^c	Probabilidad previa ^d
NOSEP-1	1.02	0.51	0.52	0.34
ACCP/SCCM	0.81	0.51	0.41	0.34
IPSCC	1.09	0.51	0.55	0.34

a= Razón de probabilidad: sensibilidad/falsos positivos; b= Momios preprueba: probabilidad previa/1-probabilidad previa; c= Momios postprueba: momios preprueba por razón de probabilidad; d= Probabilidad previa: a+c/a+b+c+d

NOSEP-1, escala diagnóstica NOSEP-1; IPSCC, criterios del Consensus Conference. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis; ACCP, criterios del International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions of sepsis and organ dysfunction in pediatrics.

Discusión

Es aceptado que existe una gran dificultad en distinguir al recién nacido con sepsis del que no está infectado. Muchos intentos de evaluación por medio de pruebas diagnósticas han tratado de resolver el problema, pero el éxito ha sido limitado.¹ Este artículo compara tres sistemas de evaluación que han sido propuestos en adultos (dos de ellos) y adaptados para la población pediátrica, y uno creado para detectar sepsis nosocomial en el recién nacido; encontrando que ninguno de ellos presenta buenos resultados. Probablemente, mucha gente no considere nueva o interesante esta información; sin embargo, la repercusión que los datos obtenidos puede tener en algunas decisiones del ámbito médico pueden ser de importancia. En primer lugar, para el clínico que basa su diagnóstico en la presencia de los signos de respuesta inflamatoria sistémica, con o sin cultivo positivo; y, en segundo lugar, para el investigador que toma estos parámetros para definir e incluir pacientes en su estudio.

Como ya se mencionó en otras investigaciones, existen muchos problemas con la definición de sepsis,⁵ motivo por el cual se han acuñado a través de la historia conceptos como sepsis sin germe aislado, sepsis al tener un cultivo positivo o sepsis al tener una eviden-

cia sólida de infección y no necesariamente un hemocultivo. Algunos estudios, inclusive, definen sus grupos de estudio de acuerdo al criterio de un médico considerado experto;¹⁰ al final, el nivel de evidencia de este con la reunión de expertos es muy similar.¹¹

Las diferencias encontradas al aplicar estas herramientas en una misma población avalan la disyuntiva de utilizarlas o no. Todas ellas ofrecen un valor predictivo positivo menor a 45%, y negativo superior a 70%; pero fue la escala NOSEP-1 la que demostró tener la mayor sensibilidad respecto a las otras tres herramientas. Se ha demostrado en distintos estudios que en los criterios aplicados nunca se obtiene 100 % de los valores y, por tanto, se recomienda que en el sitio donde se realice la evaluación, se utilice la herramienta clínica como un apoyo.

Tomando en cuenta que una prueba sensible se debe escoger cuando se corre el riesgo de omitir la enfermedad y dejar sin tratamiento un padecimiento grave pero tratable (pruebas que suelen ser positivas si existe enfermedad),¹² se hace notorio que a pesar de que las tres escalas son sencillas, rápidas y válidas, la sensibilidad diagnóstica es diferente. Llama la atención que la cifra de sensibilidad más baja (45%) se encontró en los criterios publicados en el consenso de 2005. Paradójicamente, en estos, la definición de variables puntuales de acuerdo a la edad del paciente, busca mejorar la identificación de pacientes con sepsis.

De las cuatro herramientas, solamente la escala de NOSEP-1 había sido validada en México¹³ -por nuestro grupo- con cifras de sensibilidad menores a las encontradas en el estudio original.

Con estos resultados se refuerza la idea de que existe dificultad en la aplicación universal de criterios desarrollados sobre la base de un único conjunto de datos, a partir de un grupo de pacientes con características que pudieran no repetirse en otro medio hospitalario. Quizá por ello el criterio clínico y la experiencia en el diagnóstico predominan en la práctica clínica diaria, por encima de consensos y normas institucionales que buscan desvanecer la variabilidad en el criterio diagnóstico.^{14,15}

Particularmente, en infecciones sistémicas neonatales, los criterios clínicos basados en la experiencia del observador, así como en el grado de conocimiento de la enfermedad tienen, poca fortaleza. Quizá por eso la escala NOSEP-1, que lleva tras de sí un proceso

de elaboración y de evaluación (mayor nivel de evidencia), sea mejor como herramienta diagnóstica.

La principal debilidad de nuestro estudio es producto de la ausencia de un estándar de comparación adecuado y reconocido universalmente; asimismo, el hemocultivo negativo no puede asegurar que el paciente no esté séptico, ni un resultado positivo asegura que el paciente lo esté.¹⁶⁻¹⁸ Ante la evidencia actual de que en la práctica diaria se puede considerar séptico a un recién nacido sin recuperación de un microorganismo, el tomar como estándar de oro el aislamiento de un microorganismo en pacientes con datos sospechosos de sepsis nos permitió homogenizar los grupos, aplicando el mismo estándar para las tres herramientas. Al observar que la escala NOSEP-1 nos ofrece un valor predictivo negativo aceptable (82%), con cocientes de verosimilitud que nos orientan, es posible disminuir el número de niños que reciben antibióticos sin requerirlos.

Conclusión

Se ha demostrado que, con los criterios utilizados nunca se obtiene 100% de los valores. Es verdad que los datos deben tomarse con precaución, por eso el hecho de encontrar valores predictivos menores a 50% es materia de preocupación, ya que implica que ninguna de las pruebas debería ser usada para establecer la sospecha de sepsis.

Referencias

1. Amon S, Litmanovitz I. Diagnostic test in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:223-7.
2. Hornef WM, Normark HB, Normark S. The function and biological role of toll-like receptors in infectious diseases: an update. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:304-12.
3. Cohen J. Antibiotic therapy in sepsis: a forgotten art. 12th ICID-Lisbon, Portugal. June 15-18, 2006. Abstract.
4. Trezeclak S, Zanotti CS, Parrillo EJ, Dellinger PR. Inclusion criteria for clinical trials in sepsis. Did the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Definitions of Sepsis Have an Impact? *Chest* 2005;127:242-5.
5. Reyna FJ, Toala YE, Ortiz FJ, Rodríguez RE, Limón AE. Disparidad en los criterios para incluir pacientes con sepsis neonatal en estudios médicos científicos ¿Nadamos en un mar sin límites? *An Pediatr (Barc)* 2006;65(6):536-40.
6. Gonzalez BE, Mercado CK, Johnson L, Brodsky NL, Bhandari V. Early markers of late-onset sepsis in premature neonates: clinical, hematological and cytokine profile. *J Perinat Med* 2003;31:60-8.
7. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger P. ACCP/SCCM Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55.
8. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions of sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.
9. Mahieu L, De Muynck AO, De Dooy JJ, Laroche SM, Van Acker KJ. Prediction of nosocomial sepsis in neonates by means of a computer-weighted bedside scoring system (NOSEP score). *Crit Care Med* 2000;28:2026-33.
10. Procaine RS, Silveira RC. The role of sample collection timing on interleukin-6 levels in early-onset neonatal sepsis. *Pediatr (Rio)* 2004;80:407-10.
11. Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) Oxford, 2001. Internet. En línea, disponible en: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp. Consultado el 4 de enero de 2008.
12. Fletcher HR, Fletcher WS, Wagner HE. Diagnóstico. En: Fletcher HR, Fletcher WS, Wagner HE (Eds.). Epidemiología clínica. Editorial Masson-Williams and Wilkins. 2a edición. España, 1998. p. 43-75.
13. Reyna FJ, Briseño VR, Ortiz FJ. Validación de la escala NOSEP-1 para el diagnóstico de sepsis nosocomial en recién nacidos prematuros menores de 1500 g. *Boletín Med Hosp Infant Mex* 2005;62:321-28.
14. Brilli JR, Goldstein B. Pediatric sepsis definitions: past, present, and future. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(Suppl):S6-S8.
15. Haque NK. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(Suppl):S45-S49.
16. Balk RA. Severe sepsis and septic shock definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Crit Care Clin* 2000;16:179-92.
17. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. *Crit Care Med* 1989;17:389-93.
18. Bone RC. Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure: a plea for comparable definitions. *Ann Intern Med* 1991;114:332-3.