

Nghiên cứu xây dựng và thẩm định thang điểm Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) - 2 Score

Otavio T. Ranzani, MD, MSc, PhD; Mervyn Singer, MD; Jorgel. F. Salluh, MD, PhD; Manu Shankar Hari, MD, PhD; David Pilcher, MBBS; Joana Berger Estilista, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Nicole P. Juffermans, MD, PhD; John Laffey, MD, DSc; Matti Reinikainen, MD, PhD; Ary Serpa Neto, MD, MSc, PhD; Miguel Tavares, MD; Jean-François Timsit, MD, PhD; Maria Del Pilar Arias Lopez, MD; Nish Arulkumaran, PhD; Diptesh Aryal, MD, PhD; Elie Azoulay, MD, PhD; Leo Anthony Celi, MD, MPH, MSc; Dipayan Chaudhuri, MD, MSc; Dylan De Lange, MD, PhD; Jan De Waele, MD, PhD; Claudia C. Dos Santos, MD, MSc; Bin Du, MD; Sharon Einav, MD, MSc; Teresa Engelbrecht, BSc; Fathima Fazla, MSc; Ricard Ferrer, MD, PhD; Stefano Finazzi, PhD; Tomoko Fujii, MD, PhD; Hayley B. Gershengorn, MD; John D. Greene, MA; Rashan Haniffa, MD, PhD; Sicheng Hao, MSc; Mohd Shahnaz Hasan, MBBS, M Anaes; Steve Hollenberg, MD; Mariachiaralppolito, MD; ChristianJung, MD, PhD; MikhailKirov, MD, PhD; ShigetakaKobari, BS; Inès Lakbar, MD, PhD; Jeffrey Lipman, MBBS, MD, D Med(Res); Vincent Liu, MD; Xiaoli Liu, PhD; Suzana M. Lobo, MD, PhD; Demetrio Magatti, MSc; Greg S. Martin, MD, MSc; Barbara Metnitz, PhD; Philipp Metnitz, MD, PhD; Sheila N. Myatra, MD; Simon Oczkowski, MD, MSc, MHSc; José- Artur Paiva, MD, PhD; Fathima Paruk, MD, PhD; Pirkka T. Pekkarinen, MD, PhD; Lise Piquilloud, MD, PhD; Anssi Pölkki, MD, PhD; Hallie C. Prescott, MD, MSc; Annika Reintam Blaser, MD, PhD; Ederlon Rezende, MD; Chiara Robba, MD, PhD; Bram Rochweg, MD, MSc; Stephane Ruckly, MSc; Rasoul Samei, BSc; Edward J. Schenck, MD, MS; Paul Secombe, BMBS, MSc; Cornelius Sendagire, MD; MosesSiaw-Frimpong, MD; Andrew J. Simpkin, MD; Márcio Soares, MD, PhD; Charlotte Summers, BM, PhD; Wojciech Szczeklik, MD, PhD; Jukka Takala, MD, PhD; Shiro Tanaka, PhD; Giovanni Tricella, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Julia Wendon, MBCh B; Fernando G. Zampieri, MD, PhD; Andrew Rhodes, MB, BS, MD(Res); Rui Moreno, MD, PhD.

Ths. BSNT Võ Công Viên lược dịch

TẦM QUAN TRỌNG: Rối loạn chức năng cơ quan cấp tính là đặc điểm nhận dạng của các tình trạng bệnh lý nghiêm trọng. Thang điểm SOFA gốc, được chấp nhận rộng rãi nhất để mô tả tình trạng suy cơ quan, đã không được cập nhật trong 30 năm qua và do đó, nó có thể không còn phản ánh chính xác kết cục và thực tiễn lâm sàng hiện đại.

MỤC TIÊU: là xây dựng các thành phần dựa trên dữ liệu để cập nhật thang điểm SOFA (SOFA-2) từ nhiều bối cảnh địa lý và nguồn lực khác nhau, dựa trên ý kiến của các chuyên gia thông qua quy trình Delphi sửa đổi.

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU, ĐỊA ĐIỂM VÀ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU: Một phân tích liên bang (federated analysis) trên dữ liệu thu thập từ những bệnh nhân tại 1319 đơn vị hồi sức tích cực tại

9 quốc gia (Úc, Áo, Brazil, Pháp, Ý, Nhật Bản, Nepal, New Zealand và Hoa Kỳ) từ 2014 đến 2023. Bốn đoàn hệ đa trung tâm đại diện, bao gồm dữ liệu của 2.098.356 bệnh nhân, được sử dụng cho quá trình xây dựng thang điểm dựa trên dữ liệu và thẩm định nội bộ. Việc thẩm định ngoại bộ được thực hiện trên 6 đoàn hệ, bao gồm dữ liệu của 1.241.114 bệnh nhân.

KẾT CỤC CHÍNH VÀ CÁC THUỐC ĐO: Rối loạn chức năng cơ quan được xác định thông qua quy trình Delphi cải tiến cần được phản ánh bằng giá trị dự báo, được đánh giá bằng diện tích dưới đường cong ROC (AUROC) của thang điểm đo trong ngày đầu tiên tại đơn vị hồi sức tích cực (ICU), trong đó điểm số càng cao thì mức độ rối loạn chức năng cơ quan càng nặng.

KẾT QUẢ: Trong tổng số 3,34 triệu bệnh nhân, có 270.108 trường hợp (8,1%) tử vong tại ICU (từ 4,5% đến 20,5% giữa 10 đoàn hệ). Thang điểm SOFA-2 đã điều chỉnh 6 hệ cơ quan của thang điểm SOFA ban đầu (thần kinh, hô hấp, tim mạch, gan, thận và đông máu), bao gồm việc bổ sung các biến số mới và điều chỉnh các giá trị ngưỡng nhằm mô tả chính xác hơn sự phân bố mức độ rối loạn chức năng cơ quan từ 0 đến 4 điểm và nguy cơ tử vong tương ứng (AUROC của SOFA-2: 0,79; KTC 95%: 0,76–0,81 so với AUROC của SOFA-1: 0,77; KTC 95%: 0,74–0,81). Việc đánh giá dữ liệu SOFA-2 theo trình tự từ ngày 1 đến ngày 7 tại ICU cho thấy thang điểm này vẫn duy trì giá trị dự báo ổn định. Do thiếu dữ liệu và chưa đảm bảo giá trị nội dung, các điểm số rối loạn chức năng đường tiêu hóa và hệ miễn dịch chưa được đưa vào thang điểm SOFA-2.

KẾT LUẬN VÀ Ý NGHĨA: Thang điểm SOFA-2, được cập nhật nhằm phản ánh các phương thức hỗ trợ chức năng cơ quan hiện đại và các ngưỡng điểm mới, mô tả rối loạn chức năng cơ quan trong một quần thể lớn bệnh nhân bệnh lý nặng, đa dạng về mặt địa lý và điều kiện kinh tế – xã hội.

Những điểm chính

Vấn đề: Liệu thang điểm SOFA-2 có mô tả chính xác tình trạng rối loạn chức năng cơ quan ở bệnh nhân nặng và mối liên quan của nó với tử vong tại ICU hay không?

Phát hiện: Thang điểm SOFA-2 được xây dựng và thẩm định trên 10 đoàn hệ đa trung tâm quốc tế, bao gồm 3,3 triệu bệnh nhân ICU. SOFA-2 vẫn bao gồm 6 hệ cơ quan ban đầu với tổng điểm dao động từ 0 đến 24 (điểm càng cao thì mức độ rối loạn chức năng cơ quan nặng). Hệ miễn dịch và hệ tiêu hóa đã được khảo sát nhưng chưa được đưa vào thang điểm. Phiên bản cập nhật đã tích hợp các thuốc và các biện pháp hỗ trợ cơ học phổ biến hiện nay, vốn hiếm gặp hoặc chưa được sử dụng tại thời điểm công bố phiên bản SOFA ban đầu năm 1996. Một số giá trị ngưỡng đã được điều chỉnh nhằm cải thiện giá trị dự báo đối với tử vong tại ICU.

Ý nghĩa: Thang điểm SOFA-2, được cập nhật để bao gồm các điều trị hỗ trợ cơ quan và các giá trị ngưỡng mới, mô tả rối loạn chức năng cơ quan với giá trị dự báo tốt trong một quần thể lớn bệnh nhân nguy kịch, đa dạng về địa lý và điều kiện kinh tế – xã hội.

Hoạt động chăm sóc hồi sức tích cực đã thay đổi nhiều trong vòng 30 năm qua. Các phương pháp hỗ trợ sự sống tiên tiến mới, việc giảm thiểu các tổn hại do can thiệp y khoa, cùng với theo dõi người bệnh chặt chẽ hơn đã tác động đáng kể đến sự hiểu biết và điều trị rối loạn chức năng cơ quan ở bệnh nhân nặng. Tuy nhiên, việc đánh giá rối loạn chức năng cơ quan bằng thang điểm Sequential Organ Failure Assessment (SOFA, hiện được gọi là SOFA-1) vẫn không thay đổi kể từ năm 1996.

Thang điểm SOFA-1 mô tả 6 hệ cơ quan gồm: thần kinh, tim mạch, hô hấp, gan, thận và đông máu, dựa trên các biến số lâm sàng và sinh hóa thường quy được sử dụng phổ biến trong thực hành lâm sàng những năm 1990, với tổng điểm dao động từ 0 đến 24 (điểm số càng cao phản ánh mức độ rối loạn chức năng cơ quan càng nặng). Tuy nhiên, thang điểm này chưa phản ánh được các biện pháp can thiệp hiện đại (thuốc và thiết bị) đang được sử dụng để hỗ trợ các cơ quan suy. Các ngưỡng đánh giá hỗ trợ cơ quan cũng có thể bị ảnh hưởng bởi xu hướng điều trị ít xâm lấn hơn, việc can thiệp sớm hơn trong diễn tiến bệnh, cũng như sự thay đổi về cơ cấu bệnh nhân tại ICU.

Trong bối cảnh đó, cần thiết phải có một phiên bản cập nhật mới để đánh giá rối loạn chức năng cơ quan ở bệnh nhân hồi sức nặng, đặc biệt là một thang điểm có khả năng khái quát và áp dụng cho cả các quốc gia thu nhập cao lẫn các quốc gia thu nhập thấp và trung bình.

Một bài báo đi kèm đã mô tả quy trình Delphi cải tiến (modified Delphi – mDelphi) nhằm xây dựng khung khái niệm và đề xuất thang điểm. Bài báo này trình bày quá trình phát triển và thẩm định thang điểm SOFA-2 dựa trên dữ liệu thực tế.

Phương pháp

Tổng quan về quy trình SOFA-2

Việc cập nhật thang điểm SOFA được thực hiện qua 8 giai đoạn (Hình 1). Các giai đoạn này bao gồm lựa chọn chuyên gia cho các vòng Delphi cải tiến, tổng quan hệ thống y văn, và thẩm định dữ liệu nội bộ cũng như ngoại bộ. Quá trình nghiên cứu bao gồm việc đánh giá 6 lĩnh vực (độ tin cậy; nội dung; cấu trúc; tiêu chuẩn; giá trị dự báo; và tính rõ ràng, gánh nặng đo lường và tính kịp thời) tương ứng với từng giai đoạn thích hợp. Năm giai đoạn đầu đã được hoàn thành và mô tả trong bài báo đi kèm. Các kết quả của các giai đoạn dựa trên dữ liệu (giai đoạn 6–8) được trình bày trong bài viết này. Việc báo cáo kết quả tuân thủ theo hướng dẫn STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology).

Tóm tắt kết quả của các giai đoạn 1 đến 5

Một hội đồng gồm 60 chuyên gia hồi sức tích cực đã tham gia 2 vòng Delphi cải tiến nhằm xây dựng các định nghĩa cập nhật về rối loạn chức năng cơ quan và đề xuất các biến số lâm sàng và xét nghiệm thường quy, cái mà xác định và quản lý rối loạn chức năng cơ quan (giai đoạn 1–3). Hội đồng chuyên gia đa dạng này đã giải quyết các khoảng trống bằng chứng và đảm bảo tính phù hợp lâm sàng. Các thảo luận này dựa trên khung lý thuyết được xây dựng cho Sepsis-3. Rối loạn chức năng cơ quan có thể lượng hóa bằng điểm số, được xác định dựa trên các tiêu chí vận hành, hơn là một thực thể sinh học chính xác tuyệt đối. Tuân theo các nguyên tắc nền tảng của thang điểm SOFA, bản cập nhật ưu tiên tính đơn giản, khả năng sử dụng trong lâm sàng, tính áp dụng rộng rãi và giá trị nội dung. Điều này nhằm đảm bảo thang điểm phản ánh các tiêu chuẩn có ý nghĩa của mức độ nặng rối loạn chức năng cơ quan, với nguy cơ tử vong tăng dần theo từng bậc. Ở giai đoạn 4, các tổng quan hệ thống được sử dụng để đối chiếu các ngưỡng tỷ số $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ và $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ trong những trường hợp không khí máu động mạch, đồng thời xác định các tiêu chí chỉ định khởi trị liệu pháp thay thế thận và mô tả mối liên quan giữa liều norepinephrine và adrenaline, tổng số bạch cầu, số lượng lympho bào, cũng như áp lực ổ bụng với nguy cơ tử vong. Giai đoạn 5 bao gồm một vòng mDelphi thứ hai nhằm đạt được sự đồng thuận về các biến thay thế và tính khả thi của bản đề xuất thang điểm SOFA-2 sơ bộ. Trên cơ sở đó, tám hệ cơ quan (thần kinh trung ương, hô hấp, tim mạch, gan, thận, đông máu, tiêu hóa và miễn dịch) được đề xuất để đánh giá trong các giai đoạn thẩm định nội bộ và thẩm định ngoại bộ tiếp theo.

Thiết kế nghiên cứu, bối cảnh và quần thể nghiên cứu cho các giai đoạn 6–8

Một phân tích liên kết (federated analysis) được thực hiện dựa trên dữ liệu từ 10 đoàn hệ đa trung tâm, quốc tế, bao gồm các lượt điều trị tại 1.319 đơn vị hồi sức tích cực (ICU) thuộc 9 quốc gia (Úc, Áo, Brazil, Pháp, Ý, Nhật Bản, Nepal, New Zealand và Hoa Kỳ).

Dữ liệu được trích xuất từ 8 hệ thống đăng ký ICU cấp quốc gia và 2 bộ dữ liệu đa trung tâm dựa trên hồ sơ bệnh án điện tử, đáp ứng các tiêu chí xác định trước về tính đầy đủ của dữ liệu, tính khả thi và tuân thủ quy trình nghiên cứu. Các bộ dữ liệu đơn trung tâm đã bị loại trừ.

Nghiên cứu bao gồm các bệnh nhân nguy kịch từ 18 tuổi trở lên, nhập ICU trong khoảng thời gian từ ngày 01/01/2014 đến ngày 31/12/2023. Các trường hợp tái nhập ICU trong cùng một đợt điều trị nội trú cấp tính, bệnh nhân thiếu thông tin về tình trạng ra ICU trong lần nhập ICU đầu tiên, và các trường hợp nhập ICU chỉ nhằm mục đích hiến tạng đều bị loại trừ.

Trong giai đoạn thẩm định nội bộ, 4 đoàn hệ được phân tích (Hiệp hội Hồi sức tích cực Úc và New Zealand (ANZICS), Trung tâm Tài liệu hóa và Đảm bảo Chất lượng trong Hồi sức tích cực của Áo (ASDI), Kaiser Permanente Bắc California (KPNC), và nghiên cứu Đặc điểm Tổ chức trong Hồi sức tích cực (ORCHESTRA). Thẩm định ngoại bộ được thực hiện trên 6 đoàn hệ bổ sung (ICU Cơ sở dữ liệu nghiên cứu hợp tác ICU điện tử), GiViTI-PROSAFE (Nhóm Ý đánh giá các can thiệp trong hồi

sức tích cực – Diễn đàn An toàn Sản phẩm châu Âu), JIPAD (Cơ sở dữ liệu bệnh nhân hồi sức tích cực Nhật Bản), GiViTI–MargheritaTre, Quỹ Đăng ký Hồi sức tích cực Nepal (NICRF), và Outcome Réanimation. Các cơ sở dữ liệu được yêu cầu phải có đầy đủ các biến số chính cho từng hệ cơ quan (thang điểm Glasgow (GCS); tỷ số $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$; huyết áp động mạch trung bình và liều thuốc vận mạch; cùng các chỉ số bilirubin, creatinine và số lượng tiểu cầu (Bảng 1). Các giá trị nằm ngoài khoảng hợp lý đối với các biến liên tục, được xác định theo sự đồng thuận của nhóm nghiên cứu (Bảng 2), được xem là dữ liệu thiếu.

Phương pháp cho các giai đoạn 6–8

Trước hết, thẩm định nội bộ của thang điểm SOFA-2 được tiến hành, bao gồm việc đánh giá các biến số nghiên cứu, các giá trị ngưỡng cho các mức điểm cắt của SOFA, cũng như giá trị dự báo đối với tử vong tại ICU. Tử vong tại ICU được lựa chọn theo sự đồng thuận làm kết cục chính vì chỉ số này nhất quán trong tất cả các hệ thống dữ liệu. Các phân bố liên tục của biến số được đánh giá bằng mô hình cộng tổng quát (GAMs), sử dụng gói mgcv trong phần mềm R, với các Penalized smoothing splines. Các giá trị ngưỡng được đề xuất cho các biến liên tục (thang điểm Glasgow; tỷ số $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$; bilirubin, creatinine và số lượng tiểu cầu) được so sánh với các ngưỡng được tạo ra từ mô hình cây phân loại và hồi quy (CART). Khi có thể, bốn ngưỡng cắt cho mỗi biến liên tục được xác định trong các mô hình CART, và phương pháp kiểm định chéo gấp 10 lần được áp dụng.

Tiếp theo, vòng Delphi cải tiến lần thứ ba được tiến hành để rà soát các kết quả ở giai đoạn 7. Khi các kết quả dựa trên dữ liệu không phù hợp với sự đồng thuận của chuyên gia, các quyết định được đưa ra thông qua thảo luận hội đồng, dưới sự hướng dẫn của các nguyên tắc trong quy trình SOFA (ví dụ: giá trị nội dung được ưu tiên hơn giá trị dự báo). Cuối cùng, thẩm định ngoại bộ đối với thang điểm SOFA-2 hoàn chỉnh được thực hiện (giai đoạn 8). Các phân tích này tập trung vào giá trị dự báo đối với tử vong tại ICU, đánh giá theo thời gian trong 7 ngày đầu điều trị hồi sức, cũng như các phân tích độ nhạy.

Phân tích thống kê

Các thống kê mô tả được trình bày dưới dạng giá trị trung bình (độ lệch chuẩn), trung vị (khoảng tứ phân vị) và tỷ lệ phần trăm. Tỷ lệ tử vong tại ICU được minh họa theo từng điểm của SOFA-1 và SOFA-2, cũng như theo từng khoảng của thang điểm SOFA. Dữ liệu được gộp bằng mô hình multilevel meta-analysis, áp dụng phép biến đổi logit, với hệ số chặn ngẫu nhiên cho từng cơ sở dữ liệu và các mức điểm dạng phân loại làm biến đồng biến. Các tỷ lệ gộp và khoảng tin cậy 95% (KTC 95%) ước tính các giá trị trung bình biên được suy ra từ mô hình phân tích gộp cho từng mức điểm. Các đoàn hệ được đưa vào mô hình phân tích cho từng hệ cơ quan khi đoàn hệ đó có ít nhất 2 hệ cơ quan với 2 mức điểm liên tiếp khả dụng. Đối với tổng điểm SOFA, chỉ những đoàn hệ có đầy đủ điểm số mới được đưa vào phân tích.

Để đánh giá giá trị dự báo, diện tích dưới đường cong ROC (AUROC) được ước tính theo hai cách: (1) trong một giai đoạn duy nhất, kết hợp số lượng bệnh nhân có cùng mức điểm và số ca tử vong tương ứng bằng các mô hình hồi quy logistic hỗn hợp, với hệ số chặn ngẫu nhiên cho mỗi đoàn hệ; và (2) trong hai giai đoạn, bằng cách gộp các ước lượng được trích xuất từ từng đoàn hệ sử dụng mô hình phân tích gộp hiệu ứng ngẫu nhiên, áp dụng phép biến đổi logit cho AUROC và sai số chuẩn của nó. Sai số chuẩn của AUROC trong từng đoàn hệ được ước tính bằng phương pháp DeLong. Phương pháp restricted maximum likelihood được sử dụng cho các phân tích gộp. Các mô hình hỗn hợp tổng quát với hàm liên kết logit được sử dụng để đánh giá mối liên quan giữa việc tăng 1 điểm trong tổng điểm SOFA và nguy cơ tử vong tại ICU, bao gồm các hệ số chặn ngẫu nhiên cho từng cơ sở dữ liệu.

Nhiều phân tích độ nhạy đã được thực hiện. Trước hết, chúng tôi kiểm tra xem các kết quả thu được khi sử dụng phương pháp bù giá trị bình thường (normal value imputation) có được lặp lại tương tự trong các phân tích chỉ giới hạn trên dữ liệu đầy đủ (complete-case data) hay không. Thứ hai, chúng tôi kiểm định các giả định liên quan đến cửa sổ thời gian dùng để mô tả rối loạn chức năng cơ quan trong ngày thứ nhất, bằng cách thực hiện phân tích so sánh giữa các đoàn hệ có giá trị xấu nhất ghi nhận trong 24 giờ đầu nhập ICU với các đoàn hệ sử dụng cả giá trị xấu nhất trong giờ đầu và trong 24 giờ đầu. Thứ ba, chúng tôi đánh giá liệu việc có dữ liệu một phần hay đầy đủ cho từng hệ cơ quan có ảnh hưởng đến các kết quả gộp hay không; theo đó, các phân tích gộp được thực hiện bằng cách khai thác dữ liệu từ toàn bộ 10 đoàn hệ. Thứ tư, chúng tôi khảo sát khả năng mức độ liên quan giữa mỗi mức tăng 1 điểm của điểm rối loạn chức năng cơ quan với tử vong tại ICU có thể khác nhau giữa các đoàn hệ; phân tích này bao gồm việc đưa hệ số dốc ngẫu nhiên cho điểm số vào các mô hình phân tích gộp và mô hình hỗn hợp.

Để hiểu cách thang điểm SOFA-2 phân loại lại bệnh nhân vào các nhóm điểm khác nhau so với SOFA-1, một bản đồ nhiệt tái phân loại (reclassification heat map) đã được xây dựng sử dụng dữ liệu cấp độ bệnh nhân từ cơ sở dữ liệu eICU, một cơ sở dữ liệu mở.

Trong phân tích dọc theo thời gian, điểm SOFA-2 theo từng lĩnh vực và tổng điểm được đo hằng ngày từ ngày 1 đến ngày 7 tại ICU, với việc báo cáo cả giá trị trung bình và giá trị tối đa khi có dữ liệu.

Dữ liệu thiếu chủ yếu được xử lý bằng phương pháp bổ sung dữ liệu bằng giá trị bình thường, cùng với các phương pháp thay thế khác.

Tất cả các phân tích thống kê được thực hiện bằng phần mềm R phiên bản 4.2.1 (R Foundation).

Kết quả

Đặc điểm bệnh nhân

Trong dữ liệu thẩm định nội bộ (4 đoàn hệ, tổng số $n = 2.098.356$ bệnh nhân; tuổi trung bình $63,1 \pm 18$; nữ chiếm 44,6%), phần lớn các ca nhập ICU là do bệnh lý nội khoa ($n = 1.129.428$; 53,9%), và tỷ lệ tử vong tại ICU dao động từ 4,5% đến 10,1%. Dữ liệu thẩm định ngoại bộ (6 đoàn hệ, $n = 1.241.114$ bệnh nhân) có đặc điểm tương tự, tuy nhiên bệnh nhân lớn tuổi hơn (tuổi trung bình $65,1 \pm 16$; nữ chiếm 40,7%) và tỷ lệ tử vong tại ICU dao động từ 4,0% đến 20,5%. Phân bố mức độ nặng của bệnh trong ngày đầu nhập ICU khác nhau giữa các cơ sở dữ liệu ($n = 7$), với tỷ lệ tử vong nội viện dự đoán dao động từ 12,4% đến 31,2% khi sử dụng các hệ thống chấm điểm khác nhau.

Giai đoạn 6: Thẩm định nội bộ

Phân bố của các biến nghiên cứu cho thang điểm SOFA-2 cho thấy tính nhất quán giữa các đoàn hệ. Khi được đánh giá bằng các mô hình GAM và CART, các ngưỡng của các biến nghiên cứu phù hợp với các ngưỡng được đề xuất từ vòng Delphi cải tiến lần thứ hai. Ví dụ, đối với hệ hô hấp, các ngưỡng mới của tỷ số $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ lần lượt là 300, 225, 150 và 75. Đối với hệ gan, các ngưỡng dựa trên nồng độ bilirubin được điều chỉnh thành 1,2; 3; 6; và 12 mg/dL (để chuyển đổi bilirubin từ mg/dL sang $\mu\text{mol/L}$, nhân với 17,104).

Thang điểm rối loạn chức năng hệ tiêu hóa được đánh giá trong một đoàn hệ (ASDI, $n = 406.469$), và không ghi nhận mối liên quan với tử vong tại ICU. Đối với hệ miễn dịch, tồn tại mối liên quan hình chữ U giữa cả tổng số bạch cầu và số lượng lymphocyte với tử vong tại ICU.

Giai đoạn 7: Vòng Delphi cải tiến lần thứ ba

Khi rà soát kết quả thẩm định nội bộ, hội đồng chuyên gia đạt được sự đồng thuận rằng thang điểm hệ tiêu hóa thiếu giá trị dự báo, trong khi thang điểm hệ miễn dịch không đáp ứng được giá trị nội dung. Do đó, cả hai hệ này đều bị loại khỏi thang điểm SOFA-2 hoàn chỉnh.

Giai đoạn 8: Thẩm định ngoại bộ

Thẩm định ngoại bộ trên 6 đoàn hệ độc lập xác nhận các kết quả từ thẩm định nội bộ, bao gồm cả các phân tích trường hợp đầy đủ dữ liệu và các phân tích độ nhạy khác. Mỗi hệ cơ quan riêng lẻ đều liên quan đến sự gia tăng dần tỷ lệ tử vong tại ICU khi điểm SOFA-2 tăng từ 0 đến 4 điểm.

Kết quả gộp từ cả thẩm định nội bộ và ngoại bộ, từ 9 đoàn hệ (đối với hệ hô hấp và thận) hoặc 10 đoàn hệ (đối với hệ thần kinh, tim mạch, gan và đông máu), bao gồm tối thiểu 2,5 triệu lượt

điều trị cho mỗi hệ cơ quan. Phân tích tổng điểm SOFA sử dụng dữ liệu gộp từ 5 đoàn hệ (2 từ thẩm định nội bộ và 3 từ thẩm định ngoại bộ), với tổng cộng 1.002.956 bệnh nhân và 94.937 trường hợp tử vong (9,5%). Mô hình phân bố điểm số và nguy cơ tử vong tương ứng tương tự cũng được ghi nhận trong các phân tích gộp sử dụng toàn bộ dữ liệu hiện có.

Dữ liệu chỉ bao gồm các trường hợp đầy đủ cho tổng điểm SOFA gồm 116.481 bệnh nhân và 22.476 trường hợp tử vong (19,3%). Trong các phân tích trường hợp đầy đủ, phân bố điểm số dịch chuyển về phía các mức điểm cao hơn, tuy nhiên mô hình nguy cơ tử vong tại ICU vẫn được duy trì tương tự. Giả định mối liên quan tuyến tính giữa tổng điểm SOFA và tử vong tại ICU, SOFA-2 tăng 1 điểm thì nguy cơ tử vong tại ICU tăng lên (OR = 1,378; KTC 95%: 1,375–1,381). Các kết quả tương tự cũng được ghi nhận trong các phân tích độ nhạy.

Thang điểm SOFA-2 hoàn chỉnh được trình bày trong Bảng 2, kèm theo các chú thích mô tả những quy tắc quan trọng nhằm đảm bảo việc chấm điểm được thực hiện một cách nhất quán.

So sánh giữa SOFA-1 và SOFA-2

Nhìn chung, tổng điểm SOFA-1 (trung vị 3; IQR 1–6) tương tự với tổng điểm SOFA-2 (trung vị 3; IQR 1–5; Bảng 9, Phụ lục 2) khi áp dụng phương pháp bù dữ liệu bằng giá trị bình thường. Trong dữ liệu không đầy đủ, tổng điểm cao hơn (SOFA-1: trung vị 8; IQR 5–11; SOFA-2: trung vị 7; IQR 4–10). Phân bố bệnh nhân trong từng hệ cơ quan khác nhau giữa SOFA-1 và SOFA-2 (Hình 4). Ví dụ, mức 2 điểm ở hệ tim mạch theo SOFA-1 chỉ chiếm 0,9% bệnh nhân, trong khi theo SOFA-2 chiếm 8,9%. Đối với tổng điểm SOFA, nhiều bệnh nhân có điểm thấp hơn khi đánh giá bằng SOFA-2 (Hình 4B).

Đối với cơ sở dữ liệu eICU, các phân tích liên quan đến hệ tim mạch, điểm SOFA toàn phần và đánh giá theo thời gian được thực hiện trên một phân nhóm gồm 289.000 bệnh nhân (chiếm 72%), sau khi loại trừ các bệnh viện không báo cáo việc sử dụng thuốc vận mạch hoặc thuốc tăng co bóp. Phân tích tái phân loại cho thấy 49% bệnh nhân có tổng điểm SOFA-1 và SOFA-2 tương đương nhau, trong khi điểm SOFA-2 cao hơn ở 11% bệnh nhân (chênh lệch trung vị 2 điểm; IQR 1–3) và thấp hơn ở 40% bệnh nhân (chênh lệch trung vị –3 điểm; IQR –4 đến –1). Tỷ lệ tử vong tại ICU là 4,7% khi hai điểm số bằng nhau, 13,5% khi điểm SOFA-2 cao hơn và 8,6% khi điểm SOFA-2 thấp hơn so với SOFA-1.

Giá trị dự báo

Giá trị dự báo của SOFA-2 và SOFA-1 đối với tử vong tại ICU là tương đương nhau (AUROC của SOFA-2 = 0,81; KTC 95%: 0,81–0,81; AUROC của SOFA-1 = 0,80; KTC 95%: 0,79–0,80; ước tính gộp một giai đoạn). Các ước tính từ phân tích gộp hai giai đoạn cũng cho kết quả tương tự (AUROC của SOFA-2 = 0,79; KTC 95%: 0,76–0,81; AUROC của SOFA-1 = 0,77; KTC 95%: 0,74–0,81). Các kết quả này nhất quán giữa các đoàn hệ riêng lẻ, trong phân tích trường hợp đầy đủ, các phân tích độ nhạy và theo từng hệ cơ quan.

Dữ liệu theo thời gian

Điểm SOFA-2 hằng ngày được tính ở 553.901 bệnh nhân (ICU: $n = 289.000$; KPNC: $n = 258.515$; OutcomeRea: $n = 6.386$), với tổng cộng 2.072.285 ngày–bệnh nhân theo dõi. Khoảng 80% bệnh nhân đóng góp dữ liệu cho ước tính cắt ngang hằng ngày ở ngày ICU thứ 2, và 60% ở ngày ICU thứ 3 (Hình 47). Trung vị điểm SOFA-2 là 6 (IQR 4–9) vào ngày ICU thứ 1; 5 (IQR 3–8) vào ngày ICU thứ 2; và 5 (IQR 3–8) vào ngày ICU thứ 3. Giá trị SOFA-2 trung bình cao hơn ở những bệnh nhân tử vong tại ICU (trung vị 9; IQR 6–13) so với những bệnh nhân sống sót (trung vị 5; IQR 3–7; $P < 0,001$; Hình 48, Phụ lục 2). Diễn biến theo thời gian khác nhau giữa các hệ cơ quan. Giá trị dự báo của điểm SOFA-2 đối với tử vong tại ICU cao nhất khi sử dụng giá trị trung bình của điểm số trong suốt thời gian nằm ICU (AUROC 0,87; KTC 95%: 0,80–0,92), so với khi sử dụng giá trị tối đa đạt được vào bất kỳ ngày nào (AUROC 0,84; KTC 95%: 0,79–0,87). Các phương pháp thay thế để xử lý dữ liệu thiếu theo thời gian không làm thay đổi đáng kể kết quả.

Bàn luận

Thang điểm SOFA, được cập nhật để phù hợp với thực hành hỗ trợ chức năng cơ quan hiện đại ở bệnh nhân nặng thông qua quy trình mDelphi và các phân tích dựa trên dữ liệu, vẫn duy trì 6 hệ cơ quan với tổng điểm từ 0 đến 24. Trong dữ liệu thu thập từ 9 quốc gia với hơn 3 triệu bệnh nhân ICU tại các khu vực địa lý và kinh tế đa dạng, thang điểm SOFA-2 có mối liên quan với tử vong tại ICU.

Nhu cầu cập nhật SOFA-1 đã được các bác sĩ hồi sức và nhà nghiên cứu lâm sàng thừa nhận từ lâu. SOFA-1 đã trở nên lỗi thời đối với một số hệ cơ quan do những tiến bộ trong thuốc và các thiết bị điều trị hỗ trợ cơ quan. Như chúng tôi cũng quan sát được, hạn chế này đặc biệt rõ rệt ở các hệ tim mạch, hô hấp và thận. Ngoài ra, sự mơ hồ trong cách diễn giải đã dẫn đến việc chấm điểm không nhất quán. SOFA-2 khắc phục các thiếu sót này bằng cách tích hợp các thuốc và thiết bị đang được sử dụng hiện nay, cung cấp hướng dẫn chấm điểm rõ ràng, đồng thời mở rộng khả năng áp dụng cho các bối cảnh có giới hạn mức độ điều trị và các môi trường hạn chế nguồn lực, với mục tiêu cải thiện tính chuẩn hóa và khả năng khái quát hóa.

Những khác biệt đáng chú ý nhất giữa SOFA-1 và SOFA-2 được ghi nhận ở các hệ hô hấp, tim mạch và thận. Những thay đổi này tạo ra phân bố hợp lý hơn của các mức điểm trung gian (ví dụ: 0–2 điểm cho rối loạn chức năng hô hấp và 2 điểm cho rối loạn chức năng tim mạch). Việc tái phân loại giữa tổng điểm SOFA-1 và SOFA-2 xảy ra ở gần một nửa số bệnh nhân. Sự chênh lệch về tỷ lệ tử vong tại ICU tương ứng (13,5% khi SOFA-2 cao hơn và 8,6% khi SOFA-2 thấp hơn SOFA-1) cho thấy SOFA-2 phản ánh rối loạn chức năng cơ quan chính xác hơn. Thông qua việc phân bổ lại điểm số ở các hệ cơ quan then chốt, SOFA-2 cải thiện giá trị nội dung và tăng cường khả

năng diễn giải trong thực hành lâm sàng hiện đại, đáp ứng hai ưu tiên cốt lõi của quá trình cập nhật SOFA.

Việc sử dụng phương pháp bù giá trị bình thường cho dữ liệu ngày ICU đầu tiên giúp phản ánh thực tế hơn phân bố điểm số ở toàn bộ quần thể bệnh nhân ICU. Tỷ lệ tử vong tại ICU quan sát được cao hơn trong các trường hợp có đủ dữ liệu (19,3%) so với phân tích có bù dữ liệu (9,5%). Điều này có thể liên quan đến việc thu thập dữ liệu đầy đủ hơn ở những bệnh nhân nặng nhất. Đối với dữ liệu thiếu theo thời gian, giá trị dự báo tương tự nhau giữa các phương pháp bù dữ liệu trong vòng 7 ngày. Đối với sử dụng tại giường bệnh, chúng tôi khuyến nghị phương pháp “giữ nguyên giá trị quan sát gần nhất” (last observation carried forward) như là sự cân bằng tối ưu. Các phương pháp như bù dữ liệu đa biến có thể phù hợp hơn cho mục đích nghiên cứu, bao gồm xây dựng tiêu chuẩn hội chứng hoặc đánh giá kết cục trong các thử nghiệm lâm sàng.

SOFA-2 cho thấy giá trị dự báo tốt đối với tử vong tại ICU khi sử dụng dữ liệu của ngày ICU đầu tiên cũng như trong các phân tích theo thời gian. Những kết quả này phù hợp với một tổng quan hệ thống trước đây gồm 18 nghiên cứu (1999–2008, khoảng 30.000 bệnh nhân) đánh giá SOFA-1 tại thời điểm nhập ICU, trong đó AUROC đối với tử vong ngắn hạn dao động từ 0,61 đến 0,88. Quan trọng hơn, giá trị dự báo này nhất quán giữa các quốc gia và các quần thể nghiên cứu, cho thấy khả năng khái quát hóa trước sự khác biệt về điều kiện kinh tế–địa lý, cơ cấu bệnh nhân và chiến lược điều trị.

Nghiên cứu có nhiều điểm mạnh đáng kể. Thứ nhất, nhóm nghiên cứu đa dạng, bao gồm các chuyên gia hồi sức, dịch tễ học và khoa học dữ liệu đến từ nhiều khu vực, trong đó có các môi trường hạn chế nguồn lực. Thứ hai, các phân tích dựa trên dữ liệu thực hành lâm sàng, bao gồm cả các quốc gia thu nhập thấp và trung bình, với phân bố địa lý rộng từ 1.319 ICU thuộc 9 quốc gia, đã củng cố tính khái quát hóa của kết quả. Các bước xác thực SOFA-1 trước đây chỉ dựa trên số lượng bệnh nhân ít hơn nhiều. Thứ ba, quy trình hiện tại là sự kết hợp giữa nhiều vòng mDelphi và các phân tích dữ liệu, cho phép phát triển một thang điểm vừa dựa trên bằng chứng vừa có thể áp dụng hiệu quả ở các ICU khác nhau.

Hạn chế

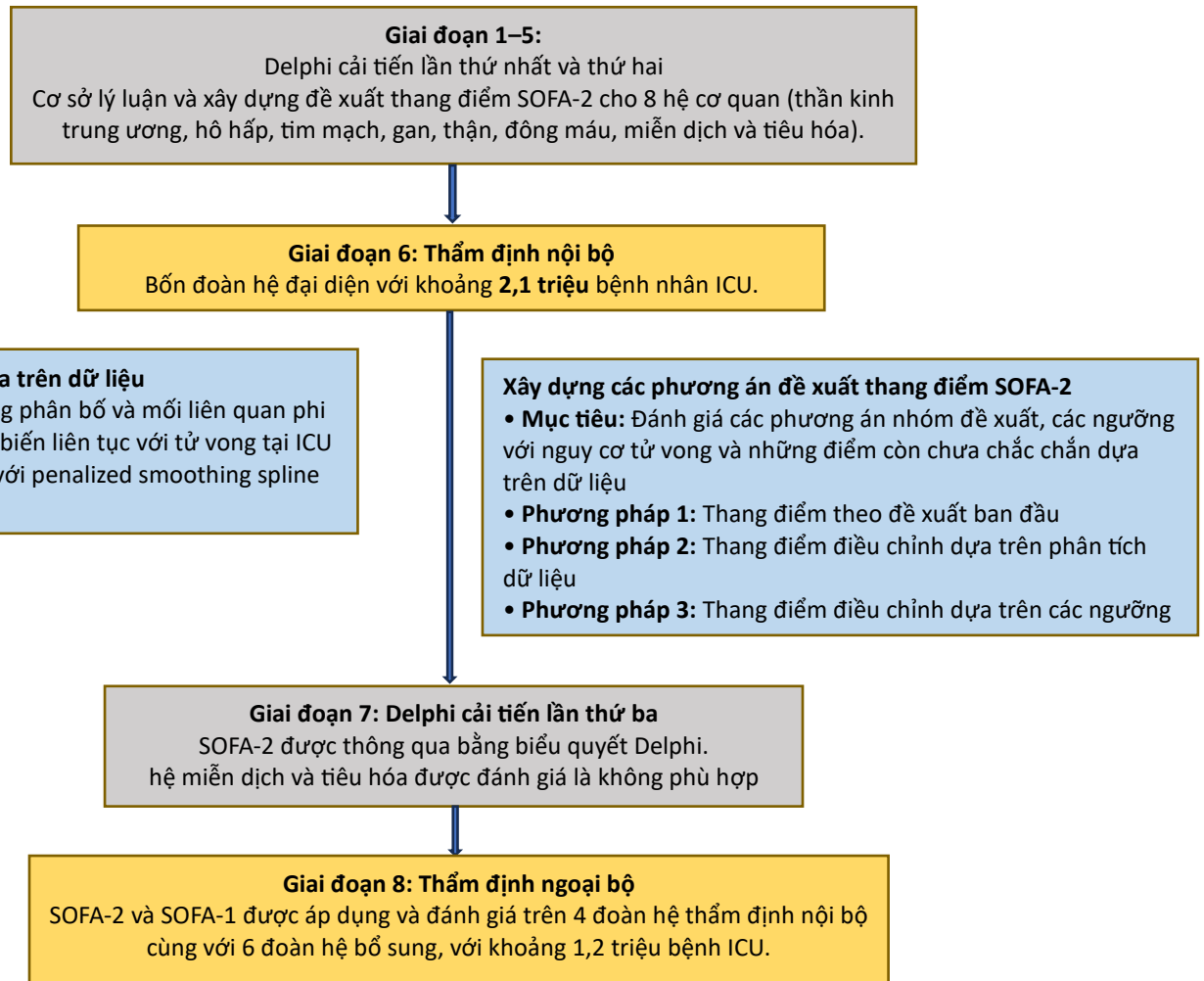
Nghiên cứu này có một số hạn chế. Thứ nhất, chỉ sử dụng tử vong tại ICU để đánh giá giá trị dự báo, do đây là kết cục duy nhất được đánh giá nhất quán ở tất cả các quần thể nghiên cứu tham gia. Cần nhấn mạnh rằng, mục tiêu của chúng tôi không phải nhằm cải thiện khả năng dự báo của SOFA-1, cũng không nhằm cạnh tranh với các thang điểm tiên lượng hiện có như Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE), mà là cải thiện phân bố điểm số để mô tả chính xác hơn mức độ rối loạn chức năng cơ quan trong quần thể bệnh nhân ICU nói chung. Tử vong tại ICU có mối liên quan chặt chẽ với các kết cục quan trọng khác của bệnh, bao gồm thời gian nằm ICU, chi phí điều trị, sự mệt mỏi của nhân viên y tế, sự hài lòng của gia đình người bệnh và tử vong tại

bệnh viện. Thứ hai, mặc dù được đề xuất trong các thảo luận mDelphi ban đầu, rối loạn chức năng hệ tiêu hóa và hệ miễn dịch không được đưa vào thang điểm SOFA-2 hoàn thiện. Nguyên nhân là do các biến số ứng viên không đồng thời đáp ứng được giá trị nội dung và giá trị dự báo, do đó không đủ điều kiện để đưa vào thang điểm. Thứ ba, các quyết định về ngưỡng điểm SOFA-2 được xây dựng dựa trên dữ liệu thu thập trong ngày đầu tiên nhập ICU. Các ngưỡng khác có thể phù hợp hơn ở những giai đoạn muộn hơn trong diễn tiến của bệnh lý nặng. Thứ tư, thang điểm SOFA-2 được phát triển và xác thực chỉ trên bệnh nhân điều trị ICU; do đó, khả năng khái quát hóa kết quả cho các nhóm bệnh nhân ngoài ICU, chẳng hạn như bệnh nhân tại khoa cấp cứu hoặc bệnh nhi, vẫn cần được nghiên cứu thêm trong tương lai.

Kết luận

Thang điểm SOFA-2, được cập nhật nhằm tích hợp các phương thức hỗ trợ chức năng cơ quan hiện đại và các ngưỡng điểm mới, cho phép mô tả rối loạn chức năng cơ quan trong một quần thể bệnh nhân người lớn nặng đa dạng về mặt địa lý và kinh tế – xã hội, đồng thời được chứng minh có giá trị dự báo tốt.

Hình 1. Các giai đoạn và phương pháp cập nhật SOFA-2



Phân bố SOFA-1 và SOFA-2

- **Mục tiêu:** Đánh giá phân bố điểm (từng cơ quan và tổng điểm)
- **Phương pháp 1:** meta-analysis về phân bố điểm
- **Phương pháp 2:** Biểu đồ Alluvial thể hiện sự dịch chuyển phân bố điểm giữa SOFA-1 và SOFA-2
- **Phương pháp 3:** Bản đồ nhiệt của bảng cross-tab giữa

Giá trị dự báo của SOFA-1 và SOFA-2

- **Mục tiêu:** Đánh giá giá trị dự báo của thang điểm (từng cơ quan và tổng điểm) với tử vong tại ICU
- **Phương pháp 1:** meta-analysis tỷ lệ tử vong tại ICU theo từng mức điểm
- **Phương pháp 2:** meta-analysis các AUROC đối với tử vong tại ICU
- **Phương pháp 3:** Phân tích AUROC với tử vong tại ICU và so sánh bằng dữ liệu tổng hợp gộp
- **Phương pháp 4:** Hồi quy logistic hỗn hợp để đánh giá odds tử vong tại ICU khi tổng điểm SOFA-2 hoặc SOFA-1 tăng thêm 1 điểm

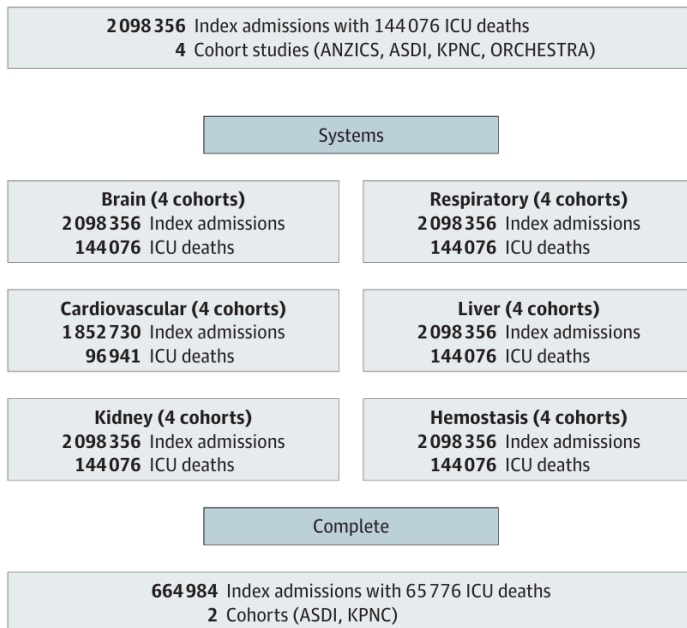
Các giai đoạn 1-8 được xây dựng phù hợp với SOFA và gắn với 6 lĩnh vực đánh giá tính hữu dụng của thang điểm, bao gồm: Giai đoạn 1–5 và 7: reliability, content, construct, criterion validity; và clarity, measurement burden, timeliness. Giai đoạn 6 và 8: construct và predictive validity.

Các thông tin chi tiết hơn về cơ sở lý luận và phương pháp Delphi được trình bày trong bài báo kèm theo.

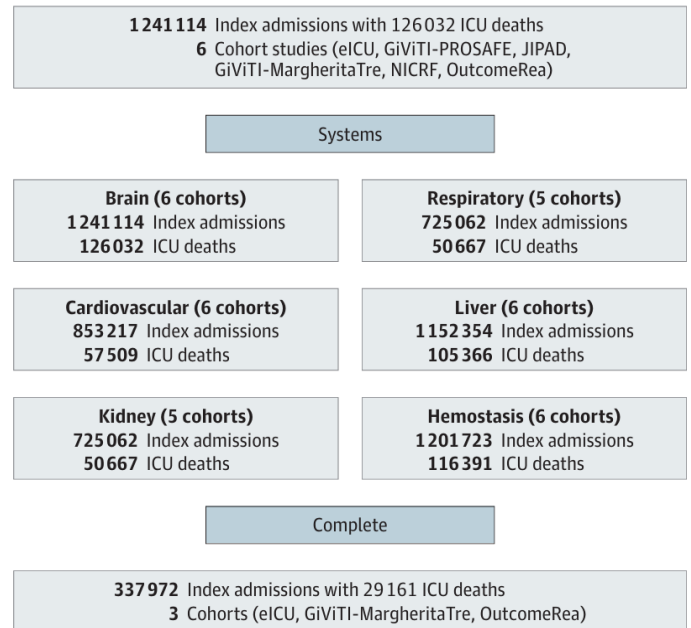
AUROC indicates area under the receiver operating characteristic curve; CART, classification and regression tree; GAM, generalized additive model; ICU, intensive care unit.

Hình 2. Lưu đồ nghiên cứu cho thẩm định nội bộ và thẩm định ngoại bộ

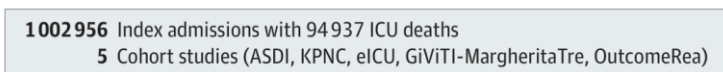
A Internal validation



B External validation



C Internal and external validation for complete SOFA



A và B: Tổng số ca nhập viện, số ca tử vong tại ICU, và số lượng đoàn hệ trong thẩm định nội bộ (giai đoạn 6) và thẩm định ngoại bộ (giai đoạn 8), được đánh giá từng hệ cơ quan, cũng như đối với SOFA hoàn chỉnh (khi có đầy đủ 6 hệ cơ quan để tính điểm).

C: Tổng số ca nhập viện chỉ số, số ca tử vong tại ICU, và số lượng đoàn hệ đối với SOFA hoàn chỉnh, được gộp từ thẩm định nội bộ (giai đoạn 6) và thẩm định bên ngoài (giai đoạn 8); dữ liệu được trình bày trong Hình 4B và Hình 5B.

Số lượng đối với mỗi lĩnh vực có thể nhỏ hơn tổng số do thiếu dữ liệu trong các đoàn hệ, bao gồm cả việc không thể tính được điểm SOFA đầy đủ (ví dụ: không có thông tin về liều norepinephrine).

ANZICS: Australian and New Zealand Intensive Care Society; ASDI: Austrian Center for Documentation and Quality Assurance in Intensive Care; eICU: electronic Intensive Care Unit Collaborative Research Database; GiViTI: Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva; KPNC: Kaiser Permanente Northern California; Margherita Tre: Petal Three; ORCHESTRA: Organizational Characteristics in Critical Care; OutcomeRea: OutcomeRéanimation

Bảng 1. Tóm tắt các đoàn hệ

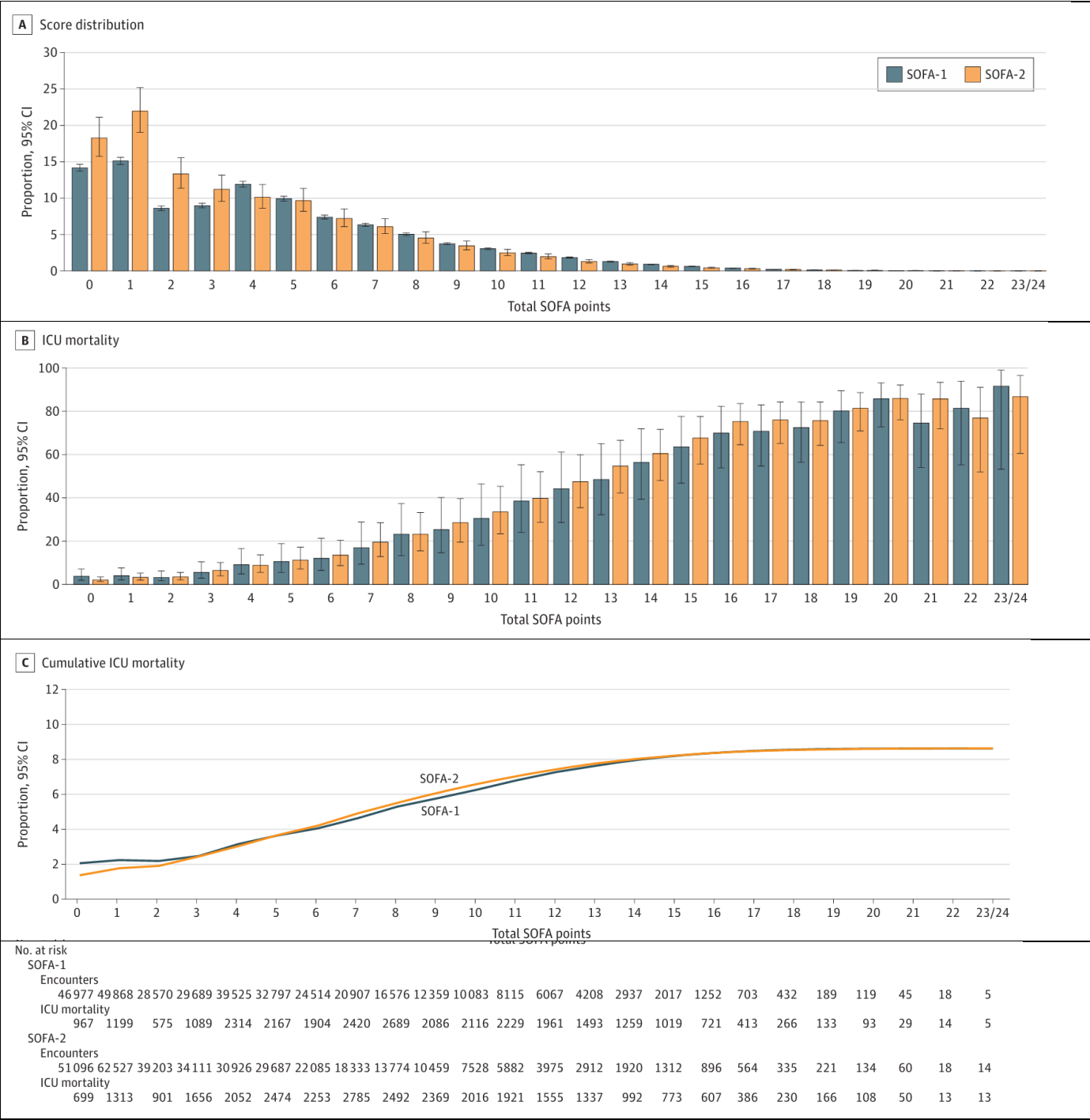
	Internal validation				External validation					
Variable	ANZICS	ASDI	KPNC	ORCHESTRA	eICU	GiViTi-PROSAFE	JIPAD	GiViTi-MargheritaTre	NICRF	OutcomeRea
Period	2018-2023	2014-2023	2014-2023	2022-2023	2014-2015 and 2021-2022	2014-2023	2018-2022	2014-2023	2019-2023	2014-2023
Countries	Australia and New Zealand	Austria	US	Brazil	US	Italy	Japan	Italy	Nepal	France
Type	Registry	Registry	Electronic health record	Registry	Electronic health record	Registry	Registry	Electronic health record	Registry	Registry
No. of ICUs	181 Australia; 21 New Zealand	146	21	218	339	220	100	25	24	24
No. of hospitals	181 Australia; 20 New Zealand	82	21	111	339	>159	NA	22	15	24
No. of patients	1 091 034	406 469	258 515	342 338	401 613	516 052	245 250	42 586	29 227	6386
Age, mean (SD), y	62 (17)	66 (16)	65 (17)	62 (22)	63 (17)	66 (16)	68 (15)	65 (16)	56 (19)	61 (16)
Sex, No./total (%)										
Female	475 582/1 090 119 (43.6)	170 520/406 439 (42.0)	113 826 (44.0)	176 059 (51.4)	180 530/401 434 (45.0)	199 214 (39)	94 393 (38.5)	16 692 (39)	12 184 (41.7)	2333 (37)
Male	614 537/1 090 119 (56.3)	235 919/406 439 (58.0)	144 689 (56.0)	166 279 (48.6)	220 904/401 434 (55.0)	315 887 (61)	150 851 (61.5)	25 894 (61)	17 023 (58.2)	4042 (63)
ICU admission type, No. (%)										
Medical	496 151 (45.5)	204 784/402 157 (50.9)	173 854 (67.3)	254 639 (74.4)	339 684 (84.6)	215 763 (42)	75 401 (30.7)	21 295 (50)	23 920 (81.8)	4924 (87)
Elective surgical	419 149 (38.4)	130 674/402 157 (32.5)	39 772 (15.4)	62 866 (18.4)	58 050 (14.5)	184 028 (36)	138 127 (56.3)	11 528 (27)	3717 (12.7)	180 (3)
Emergency surgical	175 734 (16.1)	66 699/402 157 (16.6)	44 886 (17.4)	24 833 (7.3)	3879 (1.0)	116 252 (23)	31 722 (12.9)	9586 (23)	1590 (5.4)	548 (10)
Invasive mechanical ventilation at ICU admission	410 456 (37.6)	139 209/406 400 (34.3)	54 399 (21.0)	40 792 (11.9)	54 105 (13.5)	352 604 (70)	90 486 (36.9)	29 480 (69)	5516 (18.9)	2179 (34)
ICU LOS, median (IQR), d	2 (1-3)	3 (2-6)	2 (1-3)	3 (2-5)	2 (1-3)	2 (1-6)	1 (1-4)	2 (1-7)	4 (2-6)	4 (2-9)
ICU mortality	49 483 (4.5)	39 538 (9.7)	26 238 (10.1)	28 817 (8.4)	27 977 (7.0)	75 365 (14.6)	9896 (4.0)	6924 (16.0)	4560 (15.6)	1310 (20.5)
Domain contribution to the pooled results	Brain (0-4), respiratory (0-4), cardiovascular (0-1), ^a liver (0-4), kidney (0-4), hemostasis (0-4)	Brain (0-4), respiratory (0-4), cardiovascular (0-4), liver (0-4), kidney (0-4), hemostasis (0-4)	Brain (0-4), respiratory (0-4), cardiovascular (0-4), liver (0-4), kidney (0-4), hemostasis (0-4)	Brain (0-4), respiratory (0-4), cardiovascular (0-1), ^a liver (0-4), kidney (0-4), hemostasis (0-4)	Brain (0-4), respiratory (0-4), cardiovascular (0-1), ^a liver (0-4), kidney (0-4), hemostasis (0-4)	Brain (0-4), cardiovascular (0-1), ^a liver (0,3,4), ^a hemostasis (0,1,4), ^a	Brain (0-4), respiratory (0-4), cardiovascular (0-1), ^a liver (0-4), kidney (0-4), hemostasis (0-4)	Brain (0-4), respiratory (0-4), cardiovascular (0-4), liver (0-4), kidney (0-4), hemostasis (0-4)	Brain (0-4), respiratory (0-4), cardiovascular (0-1), ^a liver (0-4), kidney (0-4), hemostasis (0-4)	Brain (0-4), respiratory (0-4), cardiovascular (0-4), liver (0-4), kidney (0-4), hemostasis (0-4)

ANZICS – Australian and New Zealand Intensive Care Society; **ASDI** – Austrian Center for Documentation and Quality Assurance in Intensive Care; **eICU** – electronic Intensive Care Unit Collaborative Research Database; **ICU** – intensive care unit; **GiViTi** – Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva; **JIPAD** – Japanese Intensive Care Patient Database; **KPNC** – Kaiser Permanente Northern California; **LOS** – length of stay; **MargheritaTre** – Petal Three; **NICRF** – Nepal Intensive Care Research Foundation;

ORCHESTRA – Organizational Characteristics in Critical Care; **OutcomeRea** – Outcome Réanimation

a Các lĩnh vực được xây dựng một phần (tức là không đầy đủ thang điểm 0–4). Tiêu chí để một đoàn hệ được đưa vào phân tích là phải có ít nhất 2 lĩnh vực, mỗi lĩnh vực có ít nhất 2 mức điểm liên tiếp.

Hình 3. Phân bố điểm số và tỷ lệ tử vong tại khoa hồi sức tích cực (ICU) theo tổng điểm SOFA-1 và SOFA-2 tại thời điểm nhập ICU, meta-analysis của 3 đoàn hệ trong giai đoạn thẩm định bên ngoài (Giai đoạn 8).



Ba đoàn hệ được gộp trong phân tích bao gồm electronic Intensive Care Unit Collaborative Research Database – eICU, Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva – Margherita Tre, và Outcome Réanimation. A và B, các cột biểu diễn tỷ lệ của biến cố kết cục tại mỗi mức điểm, và các đường whisker biểu thị khoảng tin cậy 95% (95% CI). Các ước lượng này được rút ra từ mô hình phân tích gộp đa mức (multilevel meta-analysis), trong đó dữ liệu được gộp từ 3 đoàn hệ có đầy đủ thông tin cho phép tính toán tổng điểm SOFA.

C, tỷ lệ tử vong tích lũy tại khoa hồi sức tích cực (ICU) được lấy từ dữ liệu thô tổng hợp kết hợp của cùng 3 đoàn hệ nói trên. Chỉ có 4 bệnh nhân (tất cả đều tử vong) đạt 24 điểm SOFA-2; do đó, các trường hợp này được gộp chung với nhóm bệnh nhân có 23 điểm, tạo thành nhóm 23/24 điểm. Tất cả các phân tích đều xem các giá trị bị thiếu ở từng hệ cơ quan cụ thể là 0, tức là không có rối loạn chức năng. Kết quả phân tích cho thẩm định nội bộ cũng như cho dữ liệu trường hợp đầy đủ (complete-case data) được trình bày trong eHình 9 đến eHình 11 ở Phụ lục 2.

Bảng 2. Thang điểm SOFA-2 (a,b)

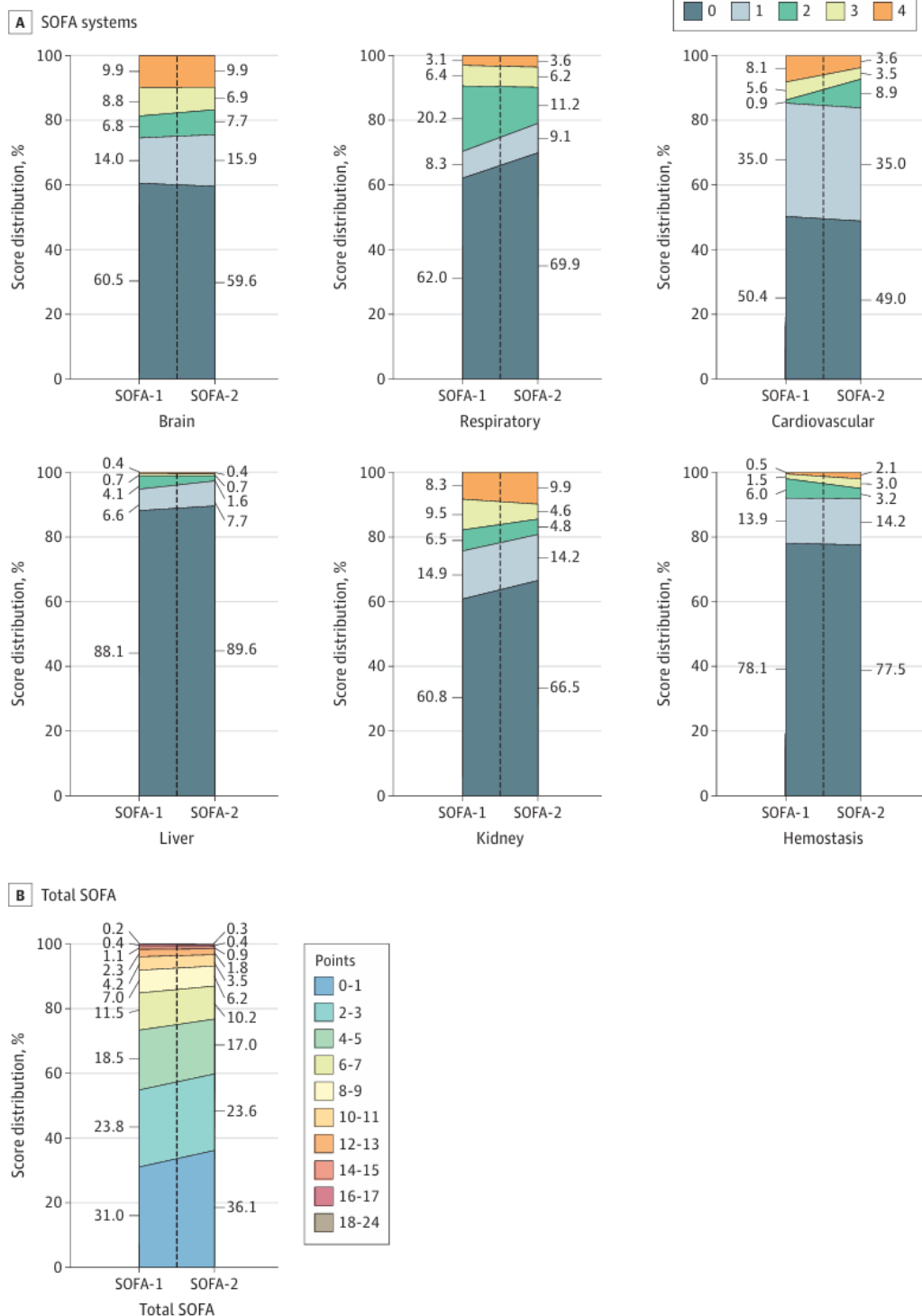
Hệ cơ quan	0 điểm	1 điểm	2 điểm	3 điểm	4 điểm
Não^{cd}	GCS 15 (hoặc làm được dấu thumbs-up, nắm tay, hoặc dấu peace)	GCS 13–14 (hoặc định khu đáp ứng đau) ^d hoặc cần dùng thuốc điều trị mê sảng ^e	GCS 9–12 (hoặc rút lui khi đau)	GCS 6–8 (hoặc gập chi khi đau)	GCS 3–5 (hoặc duỗi chi khi đau, không đáp ứng với đau, giật cơ toàn thân)
Hô hấp^f	PaO ₂ :FIO ₂ > 300 mmHg (>40 kPa)	PaO ₂ :FIO ₂ ≤ 300 mmHg (≤40 kPa)	PaO ₂ :FIO ₂ ≤ 225 mmHg (≤30 kPa)	PaO ₂ :FIO ₂ ≤ 150 mmHg (≤20 kPa) và có advanced ventilatory support ^{gh}	PaO ₂ :FIO ₂ ≤ 75 mmHg (≤10 kPa) và có advanced ventilatory support ^{gh} hoặc ECMO ⁱ
Tim mạch^{jklm}	MAP ≥ 70 mmHg, không dùng vasopressor hoặc inotrope	MAP < 70 mmHg, không dùng vasopressor hoặc inotrope	Vasopressor liều thấp: (tổng norepinephrine + epinephrine ≤ 0,2 µg/kg/min) hoặc bất kỳ liều nào của vasopressor/inotrope khác	Vasopressor liều trung bình: (tổng norepinephrine + epinephrine > 0,2 đến ≤ 0,4 µg/kg/min) hoặc vasopressor liều thấp (≤0,2 µg/kg/min) kèm bất kỳ vasopressor/inotrope nào khác	Vasopressor liều cao: (tổng norepinephrine + epinephrine > 0,4 µg/kg/min) hoặc vasopressor liều trung bình (>0,2 đến ≤0,4 µg/kg/min) kèm bất kỳ vasopressor/inotrope nào khác hoặc hỗ trợ tim mạch cơ học ^{ln}
Gan (Liver)	Total bilirubin ≤ 1,20 mg/dL (≤20,6 µmol/L)	Total bilirubin ≤ 3,0 mg/dL (≤51,3 µmol/L)	Total bilirubin ≤ 6,0 mg/dL (≤102,6 µmol/L)	Total bilirubin ≤ 12,0 mg/dL (≤205 µmol/L)	Total bilirubin > 12 mg/dL (>205 µmol/L)
Thận (Kidney)	Creatinine ≤ 1,20 mg/dL (≤110 µmol/L)	Creatinine ≤ 2,0 mg/dL (≤170 µmol/L) hoặc lượng nước tiểu < 0,5 mL/kg/giờ trong 6–12 giờ	Creatinine ≤ 3,50 mg/dL (≤300 µmol/L) hoặc lượng nước tiểu < 0,5 mL/kg/giờ ≥ 12 giờ	Creatinine > 3,50 mg/dL (>300 µmol/L) hoặc lượng nước tiểu < 0,3 mL/kg/giờ ≥ 24 giờ hoặc vô niệu (0 mL) ≥ 12 giờ	Đang nhận hoặc đáp ứng tiêu chuẩn RRT (bao gồm sử dụng mạn tính) ^{opq}
Đông máu (Hemostasis)	Platelets > 150 × 10 ³ /µL	Platelets ≤ 150 × 10 ³ /µL	Platelets ≤ 100 × 10 ³ /µL	Platelets ≤ 80 × 10 ³ /µL	Platelets ≤ 50 × 10 ³ /µL

Abbreviations: ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; GCS, Glasgow Coma Scale; MAP, mean arterial pressure; PaO₂:FIO₂, ratio of partial pressure of oxygen to fraction of inspired oxygen; RRT, renal replacement therapy; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.

- Tổng điểm cuối cùng được tính bằng cách cộng điểm cao nhất của từng hệ cơ quan trong số 6 hệ, được ghi nhận riêng lẻ trong khoảng thời gian 24 giờ, với tổng điểm dao động từ 0 đến 24.
- Đối với các giá trị bị thiếu trong ngày 1, khuyến cáo chung là chấm 0 điểm. Cách xử lý này có thể thay đổi tùy theo mục đích sử dụng cụ thể (ví dụ: sử dụng tại giường bệnh, nghiên cứu, v.v.). Đối với chấm điểm tuần tự, khi thiếu dữ liệu sau ngày 1, nên sử dụng giá trị quan sát gần nhất trước đó (carry forward), với cơ sở lý luận rằng không đo lường thường gợi ý tình trạng ổn định.
- Đối với bệnh nhân đang được an thần, sử dụng giá trị GCS được ghi nhận cuối cùng trước khi an thần. Nếu không biết GCS trước đó, chấm 0 điểm.
- Khi không thể đánh giá đầy đủ cả 3 thành phần của GCS, sử dụng điểm cao nhất đạt được của thang điểm vận động (motor-scale).

- e. Nếu bệnh nhân đang sử dụng thuốc điều trị mê sảng (ngắn hạn hoặc dài hạn), chấm 1 điểm, ngay cả khi GCS = 15. Danh sách thuốc liên quan được tham khảo trong International Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the ICU Guidelines.³
- f. Chỉ sử dụng tỷ lệ $\text{SpO}_2:\text{FIO}_2$ khi không có $\text{PaO}_2:\text{FIO}_2$ và khi $\text{SpO}_2 < 98\%$. Các ngưỡng chấm điểm: 0 điểm: $> 300 \text{ mmHg}$, 1 điểm: $\leq 300 \text{ mmHg}$, 2 điểm: $\leq 250 \text{ mmHg}$, 3 điểm: $\leq 200 \text{ mmHg}$ kèm hỗ trợ hô hấp, 4 điểm: $\leq 120 \text{ mmHg}$ kèm hỗ trợ hô hấp hoặc ECMO
- g. Advanced ventilatory support được định nghĩa là sử dụng một trong các phương thức sau: high-flow nasal cannula, continuous positive airflow pressure, bilevel positive airway pressure, noninvasive ventilation, invasive mechanical ventilation, hoặc long-term home ventilation. Điều kiện này bắt buộc để chấm 3–4 điểm, ngoài việc $\text{PaO}_2:\text{FIO}_2$ hoặc $\text{SpO}_2:\text{FIO}_2$ phải nằm trong ngưỡng quy định. Các thay đổi $\text{PaO}_2:\text{FIO}_2$ hoặc $\text{SpO}_2:\text{FIO}_2$ trong vòng 1 giờ (ví dụ sau hút đàm) không được tính.
- h. Bệnh nhân không nhận advanced respiratory support chỉ có thể chấm tối đa 2 điểm, trừ khi hỗ trợ hô hấp (1) không sẵn có hoặc (2) bị giới hạn do ceiling of treatment; trong các trường hợp này, mức độ nặng được chấm dựa trên $\text{PaO}_2:\text{FIO}_2$ hoặc $\text{SpO}_2:\text{FIO}_2$.
- i. Nếu ECMO (mọi hình thức) được sử dụng cho suy hô hấp, phải chấm 4 điểm ở thành phần hô hấp (không phụ thuộc $\text{PaO}_2:\text{FIO}_2$), nhưng không chấm trong thành phần tim mạch. Nếu ECMO được sử dụng cho chỉ định tim mạch (mọi hình thức), phải tự động chấm điểm ở cả hệ tim mạch và hô hấp.
- j. Thuốc vasopressor chỉ được chấm điểm khi được sử dụng dưới dạng truyền tĩnh mạch liên tục ít nhất 1 giờ.
- k. Norepinephrine thường được bào chế dưới dạng muối (ví dụ: hemitartrate hoặc bitartrate). Liều dùng phải được biểu thị theo dạng base. Một mg norepinephrine base tương đương với: 2 mg norepinephrine bitartrate monohydrate, 1,89 mg bitartrate khan (còn gọi là hydrogen tartrate, acid tartrate, hoặc tartrate), và 1,22 mg hydrochloride.
- l. Nếu dopamine được sử dụng như vasopressor đơn độc, chấm điểm theo các ngưỡng sau: 2 điểm: $\leq 20 \mu\text{g/kg/min}$, 3 điểm: > 20 đến $40 \mu\text{g/kg/min}$, 4 điểm: $> 40 \mu\text{g/kg/min}$. Các ngưỡng này dựa trên các nghiên cứu về norepinephrine equipotency.^{40–42}
- m. Khi không có thuốc vận mạch hoặc không thể sử dụng do ceiling of treatment, sử dụng các ngưỡng MAP sau để chấm điểm: 0 điểm: $\geq 70 \text{ mmHg}$, 1 điểm: $60–69 \text{ mmHg}$, 2 điểm: $50–59 \text{ mmHg}$, 3 điểm: $40–49 \text{ mmHg}$, 4 điểm: $< 40 \text{ mmHg}$
- n. Bao gồm mọi hình thức hỗ trợ tim mạch cơ học, ví dụ: venoarterial ECMO, intra-aortic balloon pump, left ventricular assist device, microaxial flow pump.
- o. Loại trừ các bệnh nhân được sử dụng RRT chỉ vì các nguyên nhân không phải thận, ví dụ: loại bỏ chất độc, độc tố vi khuẩn, cytokines.
- p. Đối với bệnh nhân không được sử dụng RRT (ví dụ: do ceiling of treatment, không có máy, hoặc quyết định trì hoãn), chấm 4 điểm nếu bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn RRT, tức là: creatinine $> 1,2 \text{ mg/dL}$ ($>110 \mu\text{mol/L}$) hoặc thiếu niệu ($< 0,3 \text{ mL/kg/h}$) kéo dài > 6 giờ kèm ít nhất một trong các tiêu chí sau: potassium huyết thanh $\geq 6,0 \text{ mmol/L}$ hoặc nhiễm toan chuyển hóa với pH $\leq 7,20$ và bicarbonate huyết thanh $\leq 12 \text{ mmol/L}$.
- q. Đối với bệnh nhân được RRT gián đoạn, chấm 4 điểm vào những ngày không thực hiện RRT cho đến khi ngừng hẳn RRT.

Hình 4. Sự thay đổi phân bố điểm số từ SOFA-1 sang SOFA-2 theo từng hệ cơ quan và tổng điểm tại thời điểm nhập ICU, dựa trên dữ liệu gộp từ 2 đoàn hệ thẩm định nội bộ và 3 đoàn hệ thẩm định bên ngoài.



Tỷ lệ của từng mức điểm từ 5 đoàn hệ ($n = 1.002.956$) mà có thể tính điểm SOFA, bao gồm 2 đoàn hệ trong thẩm định nội bộ (Austrian Center for Documentation and Quality Assurance in Intensive Care và Kaiser Permanente Northern California) và 3 đoàn hệ trong thẩm định bên ngoài (electronic Intensive Care Unit Collaborative Research Database, Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva – MargheritaTre, và Outcome Réanimation).

A, Sự thay đổi điểm từ SOFA-1 sang SOFA-2 cho từng hệ cơ quan.

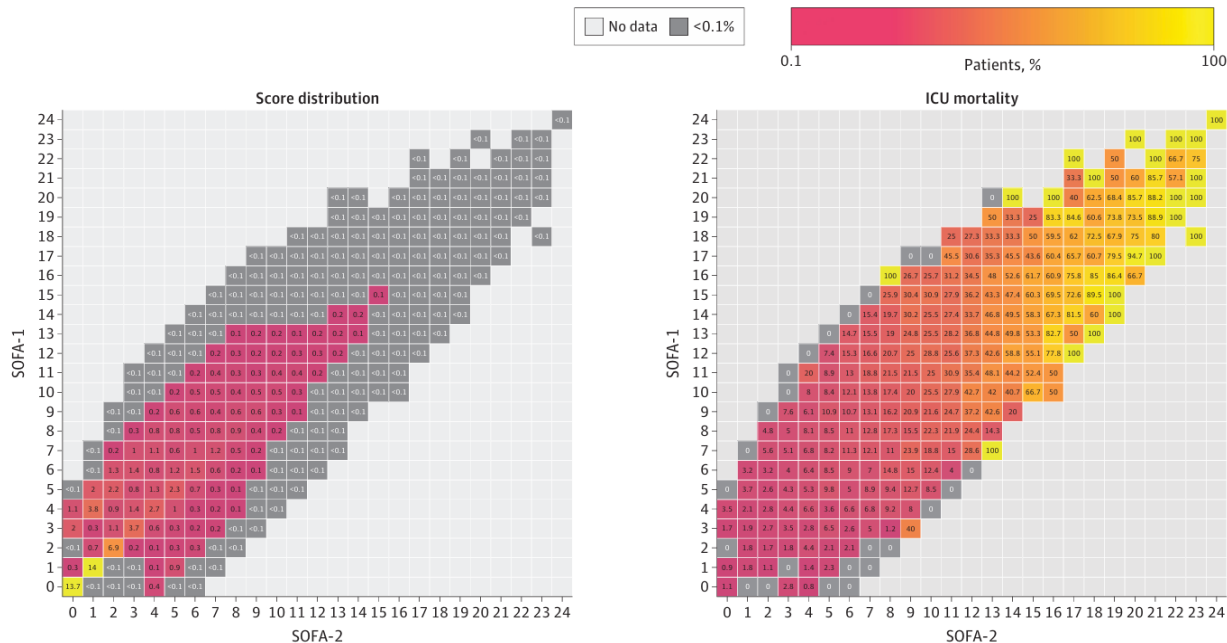
B, Sự thay đổi từ tổng điểm SOFA-1 sang SOFA-2

Sự dịch chuyển giữa SOFA-1 và SOFA-2 phản ánh sự thay đổi trong phân bố gộp, không phải sự thay đổi ở mức cá thể người bệnh. Do đó, không kỳ vọng có sự khác biệt trong phân bố gộp đối với một số mức điểm ở các lĩnh vực nhất định. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, vẫn quan sát thấy những khác biệt nhỏ giữa SOFA-1 và SOFA-2, chủ yếu do sự điều chỉnh lại các ngưỡng phân loại điểm số và sự khác biệt trong cách tính điểm, ví dụ như việc đưa hệ thống oxy hóa qua màng ngoài cơ thể (ECMO) và các thiết bị hỗ trợ cơ học vào lĩnh vực tim mạch. Trong tất cả các phân tích, các giá trị bị thiếu ở từng lĩnh vực cụ thể được xem là 0 điểm, tức là không có rối loạn chức năng cơ quan.

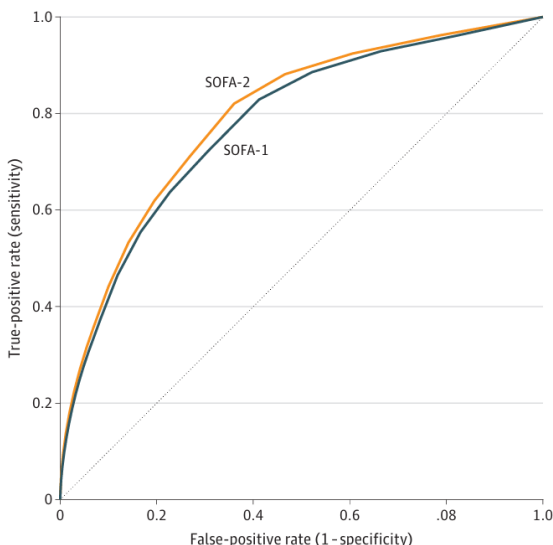
Hướng dẫn chi tiết về cách tính điểm SOFA-2 được trình bày trong chú thích của Bảng 2.

Hình 5. Tái phân loại và diện tích dưới đường cong ROC (AUROC) của tổng điểm SOFA-1 và SOFA-2 tại thời điểm nhập khoa hồi sức tích cực (ICU).

A Reclassification between SOFA-1 and SOFA-2 in eICU cohort



B AUROCs for ICU mortality for 5 cohorts



A, Bản đồ nhiệt tái phân loại (reclassification heatmap) sử dụng dữ liệu ở mức cá thể người bệnh từ đoàn hệ electronic Intensive Care Unit Collaborative Research Database (eICU), bao gồm 289.000 bệnh nhân. Phân tích này đại diện cho kết quả của đoàn hệ eICU vì đây là đoàn hệ duy nhất có dữ liệu mức cá thể được công khai. Trong phân bố điểm số, tỷ lệ phần trăm bên trong mỗi ô biểu thị tỷ lệ bệnh nhân nằm trong ô đó so với tổng số bệnh nhân; đồng thời, các tỷ lệ phần trăm này cũng phản ánh tỷ lệ tử vong tại ICU tương ứng.

B, Diện tích dưới đường cong ROC (AUROC) của tổng điểm SOFA-1 và SOFA-2 trong dự báo tử vong tại ICU được trích xuất từ 5 đoàn hệ ($n = 1.002.956$) mà tại đó có thể tính đầy đủ điểm SOFA, bao gồm 2 đoàn hệ trong thẩm định nội bộ (Austrian Center for Documentation and Quality Assurance in Intensive Care và Kaiser Permanente Northern California) và 3 đoàn hệ trong thẩm định bên ngoài (eICU, Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva – MargheritaTre, và Outcome Réanimation). Giá trị AUROC được xây dựng bằng cách mở rộng dữ liệu gộp (aggregated data) từ cả năm đoàn hệ. Trong toàn bộ các phân tích, các giá trị bị thiếu ở từng lĩnh vực cơ quan được quy ước là 0 điểm, tức là không có rối loạn chức năng cơ quan.