

Predicción de la Mortalidad de Pacientes con enfermedad hematológica que requieren ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos

Doctorando: José Ferreres Franco

Directores: Dr. Carlos Solano Vercet y Dr. José Blanquer Olivas

Noviembre de 2012

Valencia



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Departamento de Medicina
Facultad de Medicina
Universidad de Valencia
Programa de doctorado 260S



Predicción de la mortalidad de pacientes con enfermedad hematológica que requieren ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos

Doctorando:

José Ferreres Franco.

Servicio de Medicina Intensiva Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Directores de Tesis:

*Carlos Solano Vercet * y José Blanquer Olivas §*

* Profesor Titular Medicina. Departamento de Medicina, Universidad de Valencia.

Jefe de Sección Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

§ Jefe de Sección Servicio Medicina Intensiva, Hospital Clínico Universitario de Valencia

El Dr. Carlos Solano Vercet y el Dr. José Blanquer Olivas HACEN CONSTAR que el presente trabajo, titulado **“Predicción de la mortalidad de pacientes con enfermedad hematológica que requieren ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos”**, que presenta José Ferreres Franco para la obtención del título de Doctor, ha sido realizado bajo su dirección y reúne las condiciones necesarias para ser defendida delante del Tribunal correspondiente.

Los directores de la tesis doctoral:

Dr. Carlos Solano Vercet

Dr. José Blanquer Olivas

Valencia, Noviembre de 2012

DEDICATORIA

A mi mujer, **Fuensanta**, y a mis hijos **Alejandro y Pablo**

A mis Padres, **José y Milagros**

A los centenares de **enfermos hematológicos** incluidos en este estudio que lucharon por su vida.

“El esfuerzo y la superación constante son un germen para la felicidad”

Anónimo

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral no habría podido ser escrita sin la iniciativa, empuje y orientación de mis dos directores de Tesis:

El *Doctor Carlos Solano*, en una época de fuertes controversias y tensiones entre los Servicios de Medicina Intensiva y Hematología ante el planteamiento de ingreso de pacientes hematológicos en UCI, basándose en un artículo de una revista de su especialidad, tuvo la clarividencia de proponer un estudio de pronóstico para valorar la realidad de estos enfermos en nuestro medio, formándose a continuación una comisión multidisciplinaria asistencial y de investigación; sus sabios consejos e inteligentes observaciones han facilitado el trabajo y mejorado el producto final.

El *Doctor José Blanquer ("Pepe")*, compañero directo y amigo, ha sido una pieza clave con su aliento y ánimo constante en unas circunstancias, a veces, de fuerte presión asistencial o de coincidencia con otros compromisos científicos. El resultado final de esta empresa no se puede concebir sin contar con sus precisas observaciones y meticulosas correcciones.

No puedo dejar de agradecer a los múltiples autores referidos en la bibliografía, estudiosos del pronóstico de pacientes hematológicos críticos, sin los cuales no se hubiera tenido la base para la realización de este trabajo. En especial, agradezco a los Doctores Azoulay, Soares, Groegger y Crawford con sus respectivos equipos, que representan, debido a su extensa producción científica, el grueso de la base bibliográfica y son líderes de opinión internacional en este tema.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

APACHE II: Acute Physiologic and Chronic Evaluation

APS: Acute Physiologic Score

ROC: Receiver Operating Characteristic

CVRS: Calidad de vida en relación con la salud

Casemix: Clasificación o casuística de pacientes

DIP: Documento de Instrucciones Previas

DVA: Documento de voluntades anticipadas

EAP: Edema agudo de pulmón

EH: Enfermo hematológico

FMO: Fracaso multiorgánico

FRA: Fracaso renal agudo

HTC-CI: The Hematopoietic Cell Transplantation Specific Comorbidity Index

ICC: Índice de Comorbilidad de Charlson

ICMM: Intensive Care Mortality Model

IRA: Insuficiencia respiratoria aguda

LBA: Lavado broncoalveolar

LAL: Leucemia aguda linfoblástica

LMA: Leucemia mieloide aguda

LMC: Leucemia mieloide crónica

LET: Limitación del esfuerzo terapéutico

LODS: Logistic Organ Dysfunction Syndrome

MODS: Multiple-Organ Dysfunction Score

MPM: Mortality Probability Model

PEEP: Presión positiva al final de la espiración

PCA: Proteína C activada

QT: Quimioterapia

RCP: Resucitación cardiopulmonar
RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss and End stage kidney
SAPS: Simplified Acute Physiology Score
SCACEST: Síndrome coronario con elevación del ST
SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo
SLPC: Síndrome linfoproliferativo crónico
SOFA: Sequential Organ Failure Assessment
SOS: Síndrome de obstrucción sinusoidal grave
TEP: Tromboembolismo pulmonar
TDE: Técnicas de depuración extracorpórea
TDEC: Técnicas de depuración extrarrenal continua
TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
VA: Las Voluntades Anticipadas
VM: Ventilación mecánica
VMNI: Ventilación no invasiva

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1. Recomendaciones generales de ingreso en UCI basadas en distintos modelos.....	16
Tabla 2. Características especiales de los EH que ingresan en UCI y las consecuencias derivadas de dicha complejidad.....	22
Tabla 3. El índice de Karnofsky.....	27
Tabla 4. El índice de ECOG también llamado el WHO (escala de Zubrod)	28
Tabla 5. Usos potenciales de los índices de gravedad.....	40
Tabla 6. Tipos de Escalas de gravedad más utilizados.....	42
Tabla 7. Características de los sistemas de disfunción orgánica.....	46
Tabla 8. SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).....	48
Tabla 9. Mortalidad de la cohorte 1998-2007 en diferentes referencias temporales.....	74
Tabla 10. Características generales de los EH ingresados en UCI entre 1998-2007.....	75
Tabla 11. Variables analíticas de los pacientes ingresados en 1998-2007.....	77
Tabla 12. Relación del SOFA al ingreso con la supervivencia en UCI.....	81
Tabla 13. Relación del APACHE II al ingreso con la mortalidad en UCI.....	85
Tabla 14. Relación del ICCM al ingreso con la mortalidad en UCI.....	88
Tabla 15. Relación de los tres índices considerados con la mortalidad en UCI.	92
Tabla 16. Relación de la edad al ingreso con la supervivencia en UCI.....	93
Tabla 17. Relación de la presencia de ventilación mecánica al ingreso con la mortalidad en UCI.....	95
Tabla 18. Relación de la presencia de drogas vasoactivas al ingreso con la mortalidad en UCI.....	96
Tabla 19. Mortalidad en UCI observada según la combinación de fracasos orgánicos existentes.....	98
Tabla 20. Relación de los fallos orgánicos al ingreso con la mortalidad en UCI.....	99
Tabla 21. Comparación del resto de características de interés según mortalidad en UCI.....	101
Tabla 22. Factores pronósticos de mortalidad al ingreso en UCI.....	102
Tabla 23. Resumen de los valores de APACHE II, SOFA e ICCM observados sobre los pacientes con una estancia de al menos 24 horas en UCI.....	104
Tabla 24. Predicción de la mortalidad en UCI según APACHE II, ICCM y SOFA al ingreso y variación del SOFA e ICCM a las 24 h.....	107

Tabla 25. Resumen de los valores de APACHE II, SOFA e ICCM observados sobre los pacientes con una estancia de al menos 72 horas en UCI.....	108
Tabla 26. Valores de la <i>variación del SOFA 72 h y ICCM 24 h</i> . Predicción de la mortalidad en UCI a las 72 horas de estancia.....	111
Tabla 27. Resumen de los valores de APACHE II, SOFA e ICCM observados en los pacientes con una estancia de al menos 5 días en UCI.	113
Tabla 28. Predicción de la mortalidad en UCI a los 5 días de estancia.....	116
Tabla 29. Descripción de los valores de SOFA observados según el tiempo (en días) desde su ingreso en UCI.	118
Tabla 30. Estadísticos descriptivos en relación con el SOFA máximo.....	120
Tabla 31. Estadísticos descriptivos del SOFA medio durante la estancia en UCI.....	120
Tabla 32. Estadísticos descriptivos del SOFA al alta de UCI.....	121
Tabla 33. Estadísticos descriptivos de la comparación del SOFA al alta e ingreso en UCI...	122
Tabla 34. Estadísticos descriptivos de la variación entre el SOFA máximo y al ingreso.....	123
Tabla 35. Relación del SOFA al ingreso con la supervivencia global.....	125
Tabla 36. Relación del APACHE II al ingreso con la supervivencia global.....	126
Tabla 37. Relación del ICCM al ingreso con la supervivencia global.	127
Tabla 38. Relación de las características recogidas al ingreso con la supervivencia global.....	128
Tabla 39. Relación de la edad al ingreso con la supervivencia global.	129
Tabla 40. Relación de la presencia de ventilación mecánica al ingreso con la supervivencia global.....	130
Tabla 41. Relación de la presencia de drogas presoras al ingreso con la supervivencia global.....	131
Tabla 42. Relación de los fallos orgánicos al ingreso con la supervivencia global.....	133
Tabla 43. Relación de las características al ingreso con la supervivencia global.....	136
Tabla 44. Descriptivos del tiempo de seguimiento de los supervivientes que son dados de alta de Medicina Intensiva.....	137
Tabla 45. Relación de las características recogidas con la supervivencia global tras alta de UCI.....	139
Tabla 46. Supervivencia de los pacientes analizados según año de ingreso.....	142
Tabla 47. Comparación de las características generales de las dos cohortes (antes de 1998 y después de 1998)	146
Tabla 48. Variables analíticas de las dos cohortes (1994-1997 y 1998-2007).....	146
Tabla 49. SOFA al ingreso según mortalidad en UCI y año de ingreso.....	149
Tabla 50. APACHE II al ingreso según mortalidad en UCI y año de ingreso.....	150
Tabla 51. ICCM al ingreso según mortalidad en UCI y año de ingreso.....	151

FIGURAS

Figura 1. Intensive Cancer Mortality Model (ICMM) desarrollado con Excel.....	45
Figura 2. Primera página del documento de consenso para la valoración del ingreso de pacientes oncohematológicos en UCI, diseñada en 1998.....	59
Figura 3. Curva ROC. La bisectriz del primer cuadrante delimita el 50 % de área (discriminación debida al azar).....	66
Figura 4. Pacientes incluidos en el estudio según año de ingreso en UCI.....	73
Figura 5. Evolución de los pacientes en el servicio de UCI según los días de permanencia en el servicio.....	79
Figura 6. Mortalidad en UCI según SOFA al ingreso.....	80
Figura 7. Probabilidad estimada de fallecer en UCI según SOFA al ingreso.....	81
Figura 8. Mortalidad observada y esperada según el modelo predictivo basado en el SOFA al ingreso.....	82
Figura 9. Curva ROC asociada al SOFA al ingreso como pronóstico de muerte en UCI junto con la tabla con los diferentes puntos de corte.....	83
Figura 10. Mortalidad en UCI según el APACHE II al ingreso.....	84
Figura 11. Probabilidad estimada de fallecer en UCI según APACHE II al ingreso.....	85
Figura 12. Mortalidad observada y esperada según el modelo predictivo basado en el APACHE II al ingreso.....	86
Figura 13. Curva ROC y puntos de corte asociada al APACHE II al ingreso como pronóstico de muerte en UCI.....	86
Figura 14. Mortalidad en UCI según ICCM al ingreso.....	87
Figura 15. Probabilidad estimada de fallecer en UCI según ICCM al ingreso.....	88
Figura 16. Mortalidad observada y esperada según el modelo predictivo basado en el ICCM al ingreso.....	89
Figura 17. Curva ROC del ICCM al ingreso junto con la tabla correspondiente con los puntos de corte.....	90
Figura 18. Curvas ROC asociadas al SOFA al ingreso, al APACHE II al ingreso y al ICCM al ingreso como pronóstico de muerte en UCI.....	91
Figura 19. Mortalidad en UCI según edad al ingreso.	92
Figura 20. Mortalidad en UCI según presencia o no de ventilación mecánica al ingreso.....	93
Figura 21. Mortalidad en UCI según presencia o no de drogas vasoactivas al ingreso.....	94
Figura 22. Presencia de fallos orgánicos al ingreso.....	97
Figura 23. Mortalidad en UCI según el número de órganos con fallos orgánicos al ingreso....	98
Figura 24. Evolución del SOFA e ICCM sobre los pacientes con una estancia de al menos 24 h.....	104
Figura 25. Mortalidad tras 24 horas de ingreso en UCI según la evolución del SOFA y del ICCM.....	105

Figura 26. Evolución del SOFA e ICCM sobre los pacientes con una estancia de al menos 72 h. en UCI.....	109
Figura 27. Mortalidad tras 3 días en UCI según la evolución del SOFA y del ICCM.	110
Figura 28. Evolución del SOFA e ICCM sobre los pacientes con una estancia de al menos 5 días en UCI.....	114
Figura 29. Mortalidad tras 5 días en UCI según la evolución del SOFA y del ICCM.....	115
Figura 30. SOFA medio (e intervalo de confianza del 95% para dicha estimación) según el tiempo de ingreso en UCI (días) y mortalidad en dicha unidad.....	119
Figura 31. SOFA medio al alta según el último SOFA registrado el día del alta o éxitus con su correspondiente intervalo de confianza del 95 %.....	121
Figura 32. Supervivencia estimada de los pacientes ingresados en UCI.....	124
Figura 33. Supervivencia estimada según SOFA al ingreso.....	126
Figura 34. Supervivencia estimada según APACHE II al ingreso.....	127
Figura 35. Supervivencia estimada según ICCM al ingreso.....	128
Figura 36. Supervivencia estimada según edad al ingreso.....	129
Figura 37. Supervivencia estimada según presencia de ventilación mecánica al ingreso de UCI.....	130
Figura 38. Supervivencia según presencia de drogas presoras al ingreso de UCI.....	132
Figura 39. Supervivencia estimada según presencia de fallo orgánico al ingreso de UCI.....	134
Figura 40. Supervivencia estimada tras abandonar la UCI.....	137
Figura 41. Supervivencia estimada tras abandonar la UCI según factores pronósticos.....	140
Figura 42. Número de pacientes según el año de ingreso en UCI.....	141
Figura 43. Evolución de los pacientes ingresados en el servicio de UCI antes de 1998 según los días de permanencia en el Servicio.....	147
Figura 44. Comparación de la tasa de mortalidad estimada según el año de ingreso en UCI y el tiempo de estancia en UCI.....	148
Figura 45. Mortalidad en UCI según SOFA al ingreso y año de ingreso.....	149
Figura 46. Mortalidad en UCI según APACHE II al ingreso y año de ingreso.....	150
Figura 47. Mortalidad en UCI según ICCM al ingreso y año de ingreso.....	151
Figura 48. Mortalidad observada y pronosticada en UCI según APACHE II al ingreso para pacientes ingresados antes de 1998.....	152
Figura 49. Supervivencia estimada según año de ingreso (en verde, los ingresados después de 1997 y en azul los ingresados antes de 1998).....	153

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	15
1.1 Características de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs). Guías generales para el ingreso de pacientes en la UCI.	15
1.2 El enfermo hematológico (EH) que ingresa en UCI	18
1.3 Evolución histórica de las indicaciones de ingreso y de la mortalidad de los enfermos hematológicos que son admitidos en UCI.	18
1.4 Características especiales de los pacientes que ingresan en UCI con una enfermedad hematológica de base	20
1.5 Uso de recursos de los EH ingresados en UCI	22
1.6 Factores relacionados con la mortalidad en el EH	23
1.6.1 Edad	23
1.6.2 Enfermedad de base	25
1.6.3 Estadio funcional (performance status) del EH. Comorbilidad	26
1.6.4 Infección bacteriana documentada	29
1.6.5 Fallo de órganos	29
1.6.6 Neutropenia	30
1.6.7 Tipo de tratamiento hematológico	31
1.6.7.1 Quimioterapia convencional	31
1.6.7.2 Trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo y alogénico.	31
1.6.8 Ventilación Mecánica en UCI	33
1.6.9 Fallo Renal	34
1.7 Valoración de la utilidad del ingreso del EH en UCI	35
1.8 Importancia del ingreso precoz	36
1.9 Índices pronósticos	37
1.9.1 Usos de las escalas de gravedad	38
1.9.2 Desarrollo de un índice pronóstico	41
1.9.3 Índices pronósticos genéricos y específicos. Escalas de disfunción de órgano	42
1.9.3.1 APACHE II	43
1.9.3.2 Intensive Cancer Mortality Model (ICMM)	44
1.9.3.3 SOFA	46
1.9.4 Limitaciones de los índices pronósticos.	48
1.10 Cuestiones éticas y de coste eficacia del EH que ingresa en UCI	50
1.10.1 Uso racional de recursos (Rationing)	51
1.10.2 Futilidad	52
1.10.3 Limitación del esfuerzo terapéutico	53
1.10.4 Voluntades anticipadas	54
1.10.5 Calidad de vida	55
1.11 Reevaluaciones seriadas de la disfunción de órganos de los EH ingresados	56
2. HIPÓTESIS	60

3. OBJETIVOS	61
3.1 Principales	61
3.2 Secundarios	61
4. PACIENTES Y MÉTODOS	62
4.1 Pacientes	62
4.2 Centro	62
4.3 Tipo de estudio	63
4.4 Recogida de variables. Cálculo de índices pronósticos	63
4.5 Consideraciones metodológicas al desarrollar escalas de gravedad.	64
4.5.1 Precisión: discriminación y calibración	65
4.5.2 Fiabilidad (reliability) del índice pronóstico	67
4.5.3 Validez de contenidos (content validity)	67
4.5.4 Rigor metodológico	67
4.5.5 Validación	68
4.6 Protocolos de actuación en el Servicio de Medicina Intensiva del Clínico de Valencia. Medidas de soporte vital. Material disponible.	68
4.7 Manejo de los datos y análisis estadístico	70
5. RESULTADOS	73
5.1 Análisis de los pacientes ingresados entre 1998-2007	73
5.1.1 Características generales de los pacientes estudiados	73
5.1.2 Supervivencia en UCI según las variables al ingreso	78
5.1.2.1 Supervivencia en UCI según el SOFA al ingreso	80
5.1.2.2 Supervivencia en UCI según el APACHE II al ingreso	84
5.1.2.3 Supervivencia en UCI según ICCM al ingreso	87
5.1.2.4 Relación conjunta de la capacidad predictiva del SOFA, APACHE II e ICCM.	90
5.1.2.5 Supervivencia en UCI según la edad al ingreso	92
5.1.2.6 Supervivencia en UCI según los requerimientos de VM al ingreso	93
5.1.2.7 Supervivencia en UCI según el uso de drogas vasoactivas al ingreso	95
5.1.2.8 Supervivencia en UCI según el tipo de órganos que fallan y su número al ingreso	97
5.1.2.9 Supervivencia en UCI según el resto de variables recogidas al ingreso	99
5.1.3 Supervivencia en UCI según las variables recogidas a las 24 horas del ingreso	103
5.1.4 Supervivencia en UCI según las variables recogidas a las 72 horas del ingreso	107
5.1.5 Supervivencia en UCI según las variables recogidas a los 5 días del ingreso	112
5.1.6 Evolución del SOFA en UCI y relación con la mortalidad	117
5.1.6.1 SOFA máximo	119
5.1.6.2 SOFA medio	120
5.1.6.3 SOFA al alta	121
5.1.6.4 Variación del SOFA al ingreso y el último valor registrado en UCI	122
5.1.6.5 Variación entre el SOFA máximo y el SOFA inicial	123
5.1.7 Supervivencia Global	123
5.1.7.1 Supervivencia según edad al ingreso.	128
5.1.7.2 Supervivencia según presencia de ventilación mecánica al ingreso.	129
5.1.7.3 Supervivencia según presencia de drogas vasoactivas al ingreso.	131
5.1.7.4 Supervivencia según órganos que fallan al ingreso y número.	132
5.1.7.5 Supervivencia según el resto de características recogidas al ingreso	134

5.1.8	Análisis de los supervivientes tras ingreso en Medicina Intensiva según características al ingreso y durante su evolución en UCI.	136
5.2	Análisis de los pacientes ingresados antes de 1998	141
5.2.1	Características generales de los pacientes estudiados	141
5.2.2	Supervivencia en UCI según las variables al ingreso	147
5.2.2.1	Supervivencia en UCI según SOFA al ingreso	148
5.2.2.2	Supervivencia en UCI según APACHE II al ingreso	150
5.2.2.3	Supervivencia en UCI según ICCM al ingreso	151
5.2.3	Problemas para el ajuste del modelo para esta serie de enfermos	152
5.2.4	Comparativa curvas de supervivencia de ambas cohortes	153
6.	DISCUSIÓN	154
7.	CONCLUSIONES	162
8.	BIBLIOGRAFÍA	163

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Características de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs). Guías generales para el ingreso de pacientes en la UCI.

Las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) son servicios altamente tecnificados dirigidos a tratar pacientes con patologías graves o con potencial gravedad que se benefician de una monitorización intensiva y/o de tratamientos de soporte vital (ventilación mecánica, tratamiento con drogas vasoactivas, diálisis...). Se congregan en éstas unidades personal especializado en número suficiente y con una dotación técnica que las hace más idóneas que las salas de hospitalización convencional o las Unidades de Cuidados Intermedios para el tratamiento de enfermos en situación crítica (aquellos que tienen o pueden llegar a tener algún fallo orgánico)¹.

Griner identificó dos situaciones en las que el ingreso de un paciente en intensivos resulta inútil ² :

- a) enfermos que están demasiado estables para beneficiarse (“too well to benefit”)
- b) pacientes excesivamente graves para obtener un beneficio (“too bad to benefit”), en los que la gravedad es tan alta y el fallo de órganos está ya instaurado, por lo que este proceso resulta irreversible a pesar de que se apliquen técnicas de soporte de órganos.

Las recomendaciones generales para decidir el ingreso de un paciente en UCI (hematológico o no) se han basado en diferentes modelos ³ a saber:

- a) *modelo basado en prioridades*
- b) *modelo basado en el diagnóstico*
- c) *modelo que se basa en parámetros objetivos* (signos vitales, parámetros de laboratorio, técnicas de imagen etc...). Ver tabla 1

Modelo basado en prioridades
<i>Prioridad 1:</i> la monitorización y tratamiento sólo puede llevarse a cabo en UCI.
<i>Prioridad 2:</i> necesita monitorización y potencialmente medidas de soporte vital.
<i>Prioridad 3:</i> pacientes inestables pero con situación de base precaria, (muchas comorbilidades, edad avanzada, estadio funcional malo...) que obliga a la limitación del esfuerzo terapéutico en caso de deterioro (no intubar, no hemodializar, etc...)
<i>Prioridad 4:</i> contraindicado el ingreso en UCI (“too well to benefit”, “too bad to benefit”, enfermedades terminales...)
Modelo basado en diagnósticos
SCACEST, SDRA, shock séptico, fallo hepático, hemorragia cerebral, TEP grave...
Modelo basado en parámetros objetivos
Signos vitales, parámetros de laboratorio, técnicas de imagen, ECG, exploración física

Tabla 1. Recomendaciones generales de ingreso en UCI basadas en distintos modelos. SCACEST (síndrome coronario con elevación del ST), SDRA (Síndrome del distrés respiratorio agudo), TEP (tromboembolismo pulmonar), ECG (Electrocardiograma)

Modelo basado en prioridades: Divido en 4 niveles, del 1 al 4, que muestran de forma decreciente una mayor a menor indicación de ingreso en UCI. En la prioridad de nivel 1 se encuentran enfermos críticos inestables que requieren tratamiento y/o monitorización intensiva que no puede llevarse a cabo fuera de la UCI; generalmente se trata de pacientes que necesitan ventilación mecánica o monitorización hemodinámica con requerimientos continuos de drogas vasoactivas. En la prioridad de nivel 2, los pacientes precisan monitorización intensiva, y potencialmente podrían requerir de forma inmediata una intervención propia de UCI (intubación endotraqueal, técnicas de depuración extracorpórea (TDE), soporte inotrópico...). En la prioridad 3 se agrupan aquellos pacientes graves e inestables que requieren de los medios disponibles en UCI pero en los que por su situación basal (edad, calidad de vida, enfermedad de base), se plantearía una limitación de las medidas a emplear, como por ejemplo no intubar o no realizar maniobras de resucitación cardiopulmonar (RCP). En la prioridad 4, donde no se recomendaría su ingreso, se incluyen aquellos enfermos que están en una situación de estabilidad clínica o

demasiado grave, con fracaso multiorgánico establecido, así como los que tienen enfermedades terminales o de muy mal pronóstico para beneficiarse del ingreso.

Otras estrategias de decisión están basadas en el *diagnóstico* de la enfermedad aguda que se propone para su ingreso, considerándose como peligrosas o con peligro potencial para la vida del paciente, como por ejemplo, el shock séptico, el infarto agudo de miocardio, el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), la pancreatitis aguda grave o el fallo hepático fulminante entre otros.

Por último, el llamado *modelo de parámetros objetivos* basa su decisión en variables sencillas de objetivar, tanto signos vitales como exploraciones complementarias; por ejemplo, un pulso menor de 40 lpm o superior a 150 lpm, una tensión arterial menor de 80 mm Hg o un 20 % inferior a la habitual en un enfermo hipertenso, o bien un pH arterial por debajo de 7,1 o superior a 7,7, plantean la posibilidad de ingresar al enfermo en UCI.

Todos estos modelos son guías generales, sólo orientativas y que deben ser modificadas e individualizadas en cada institución según el tipo de paciente e infraestructura con la que se cuente. Siguen generándose controversias con los avances de la medicina a la hora de valorar estos modelos, por ejemplo, en el modelo por prioridades hay enfermedades que clásicamente se han considerado como de muy mal pronóstico o irrecuperables (prioridad 4) y que, a la luz de los conocimientos actuales han pasado a ser consideradas como prioridades 1 ó 2 (ejemplo, los pacientes con SIDA gracias a los nuevos tratamientos antirretrovirales o en el caso de los enfermos hematológicos (EH) donde ocurre, como veremos más adelante, algo similar). Realmente, la valoración tan sólo basada en diagnósticos graves o por parámetros objetivos de gravedad es tremendamente imprecisa para decidir el ingreso, ya que no tiene en cuenta la complejidad que representa el paciente como un todo. Por esa razón, se han desarrollado los índices pronósticos, que engloban todas estas variables de forma conjunta dando una mayor precisión en el pronóstico vital, aunque tampoco son definitivas ni pueden utilizarse en el enfermo individual.

1.2 El enfermo hematológico (EH) que ingresa en UCI

Los EH que ingresan en UCI padecen una enfermedad hematológica de base, suelen ser inmunodeprimidos y se encuentran en estado crítico (situación en la que existe un peligro inminente para la vida). Las neoplasias hematológicas más frecuentes, entre las que se incluyen el mieloma múltiple, las leucemia agudas o crónicas, los linfomas, o los tratamientos intensivos como el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), conllevan un grado de inmunosupresión *per se* o por el tratamiento quimioterápico administrado ⁴, que los convierte en un grupo de enfermos relativamente diferenciado. Pueden ser ingresados siguiendo las pautas generales anteriormente mencionadas, con la peculiaridad de que dada su elevada mortalidad algunos autores los han encuadrado en un modelo de prioridad 4, contraindicando su ingreso, frente a otros que defienden una prioridad 1 ó 2. Además, la situación de fragilidad inmunológica hace que, en ocasiones, se prefiera retrasar su ingreso en UCI para evitar que se expongan a la microbiota de la misma.

Es importante subrayar que la mayor parte de las series publicadas de EH ingresados en UCI, analizan de forma conjunta poblaciones heterogéneas de pacientes con cáncer, incluyendo a pacientes con enfermedades hematológicas y tumores sólidos. Series más homogéneas con pacientes hematológicos, como es el caso de esta tesis, o más específicas aún de enfermos con mieloma, TPH o leucemia, son aún más escasas ⁵⁻⁷.

1.3 Evolución histórica de las indicaciones de ingreso y de la mortalidad de los enfermos hematológicos que son admitidos en UCI.

En los últimos 15 años el planteamiento de ingreso de los enfermos con neoplasias hematológicas ha cambiado sustancialmente. La alta tasa de mortalidad informada (75-85 %), especialmente de aquellos que requerían ventilación mecánica ⁸ y con un mayor número de medidas de soporte vital, y sobre todo los enfermos con TPH de tipo alogénico en los que la mortalidad se acercaba al 100% ⁷, hizo que el ingreso de estos enfermos en

UCI fuera controvertido ^{9,10} e incluso motivó que muchos intensivistas mostraran reticencias a ingresarlos ¹¹. Sin embargo, el pronóstico de estos pacientes ha ido mejorando en los últimos 10 años como muestran numerosos trabajos, obligando a nuevos planteamientos sobre el tema ^{5,12-17}, por razones que podemos dividir en tres grandes apartados:

1. Los avances en el tratamiento de la propia enfermedad hematológica en los últimos años.
2. Las mejoras en el manejo de los pacientes críticos.
3. Una mejor selección de los pacientes.

1. Avances en el tratamiento de pacientes hematológicos: Han contribuido a una reducción de la mortalidad. Incluyen la aparición de nuevas drogas y la intensificación de diversos protocolos terapéuticos. Como ejemplos podríamos citar a los enfermos con linfoma no Hodgkin y otros trastornos linfoproliferativos, en los que la adición de rituximab a la quimioterapia convencional ha demostrado una marcada mejoría en la supervivencia ¹⁸. De forma similar, el uso de imatinib en los pacientes con leucemia mieloide crónica se ha asociado con mejor control de la enfermedad y una menor necesidad de TPH ¹⁹. En esta misma línea, en los enfermos con mieloma múltiple, el uso de talidomida y bortezomib han proporcionado un beneficio sustancial en términos de supervivencia ²⁰. De forma general, se ha incrementado la supervivencia de los pacientes con cáncer en un 20 % en las últimas dos décadas ²¹. Los intensivistas deben ser conocedores de estos avances que, al mejorar de forma notable el curso de las enfermedades, condicionan la decisión de ingreso y las posibilidades de supervivencia de algunos enfermos.

2. Avances en Medicina Intensiva: Se tiende al uso de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas menos invasivas, como el esputo inducido, las técnicas de PCR para la detección de virus o de antígenos bacterianos (neumococo, legionela) o fúngicos (galactomanano y beta-glucano) en conjunción con el TAC de alta resolución frente a las clásicas técnicas semiinvasiva como el lavado broncoalveolar (LBA), reservado para los

casos sin diagnóstico y presencia de infiltrados intersticiales difusos ²², con lo que se han reducido los episodios de desaturación y requerimientos de ventilación mecánica que podrían condicionar una evolución negativa de éstos pacientes. La ventilación no invasiva (VMNI), que comenzó siendo aplicada principalmente en los enfermos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pasó a ser utilizada en los pacientes hipoxémicos, con especial aplicación en los enfermos inmunodeprimidos con excelentes resultados ^{13,23,24}. Sin duda han contribuido a una mejora de la supervivencia las nuevas estrategias de ventilación mecánica protectora pulmonar en el tratamiento del SDRA ²⁵, el manejo de la sepsis con un tratamiento más precoz y agresivo ²⁶, el control estricto de la glucemia ²⁷ y el uso de corticoides en dosis moderadas ²⁸. Estos, junto con otros avances, han contribuido a la reducción en la mortalidad de los pacientes críticos en general ²⁹ y con probabilidad y por extensión, aunque sin muchos estudios específicos, de los pacientes hematológicos ingresados ³⁰.

3. Selección de enfermos: Es fundamental una adecuada selección de pacientes para explicar la mejoría en la evolución experimentada en los últimos tiempos. Existen numerosos trabajos que han contribuido a la valoración previa de los pacientes críticos con cáncer ¹¹. Un amplio estudio multicéntrico francés mostró que los pacientes con cáncer tenían una mayor probabilidad de ser rechazados para su ingreso en UCI ³¹. Sin embargo, más recientemente, una amplia encuesta suiza detectó que los médicos no discriminaban a pacientes con cáncer respecto a otros enfermos a la hora de decidir el ingreso en intensivos, con lo cual se deduce que está cambiando la percepción de los médicos sobre las opciones terapéuticas de estos enfermos ³².

1.4 Características especiales de los pacientes que ingresan en UCI con una enfermedad hematológica de base

La complejidad del EH hace que se levanten aún más barreras que pueden interferir en la aceptación de ingreso de este tipo de pacientes. Ver tabla 2.

Existe desconocimiento por parte de los intensivistas sobre el tratamiento propiamente hematológico que deben seguir recibiendo los EH en intensivos, lo que obliga a un enfoque multidisciplinar y a un trabajo en equipo con el esfuerzo de integración que ello supone. Son pacientes normalmente jóvenes, en ocasiones con edades similares a la de los médicos que los tratan, con la posibilidad de una mayor implicación afectiva y sufrimiento psicológico por parte del médico. La inmunodepresión que presentan obliga a unas medidas de aislamiento que dificultan el trabajo y la relación con los pacientes. Además, suelen presentar coagulopatía, lo que complica la realización de las técnicas propias de la UCI. El elevado esfuerzo y uso de recursos que supone el tratamiento de enfermos tan graves asociado a una mortalidad elevada, (aún a pesar de que en los últimos años se ha reducido), hace que la aceptación de estos pacientes suponga un reto e influya en menor o mayor medida a la hora de la decisión final ³³.

Características especiales de los EH	Consecuencias
<i>Enfermedades complejas. Desconocimiento de tratamientos hematológicos</i>	Enfoque multidisciplinar. Esfuerzo de integración entre especialistas
<i>Coagulopatía frecuente</i>	Mayor riesgo de sangrado al aplicar las técnicas propias de Intensivos
<i>Jóvenes. Edades similares a la de los médicos que los tratan</i>	Mayor implicación afectiva y riesgo de sufrimiento psicológico
<i>Inmunodepresión</i>	Medidas de aislamiento. Dificultad en el trabajo diario con el enfermo
<i>Elevada mortalidad. Gravedad Extrema</i>	Gran uso de recursos y esfuerzos con resultados no siempre favorables

Tabla 2. Características especiales de los EH que ingresan en UCI y las consecuencias derivadas de dicha complejidad.

1.5 Uso de recursos de los EH ingresados en UCI

Las UCIs consumen una parte sustancial de los recursos hospitalarios, se ha estimado que una cama de Intensivos supone un coste de 3 a 4 veces superior al de una cama de sala de hospitalización. El coste medio diario de una cama de UCI calculado entre los años 2000-2005 fue de 3518 \$³⁴, siendo el coste del primer día de estancia el de mayor cuantía (7728 \$), reduciéndose en el segundo y estabilizándose a partir del tercer día de estancia. Los pacientes que requieren ventilación mecánica son los que generan gastos mayores, con un incremento diario de 1800 \$ con respecto a los pacientes de UCI que no están ventilados.

En 1993 Shapira et al³⁵ investigaron el coste de los cuidados críticos de los pacientes con cáncer. El coste por año de vida ganado de los enfermos que sobrevivieron al alta del hospital fue astronómico, 95.000 \$ para los tumores sólidos frente a 450.000 \$ para los pacientes hematológicos.

Mert et al ³⁶, en un estudio comparando a EH críticos frente a críticos no hematológicos con similar nivel de gravedad, concluyeron que los primeros empleaban mayor cantidad de recursos relacionándolo con una mayor estancia en UCI y una carga de trabajo de enfermería superior medida con el TISS-28 (Therapeutic Intervention Scoring System) ³⁷. La mortalidad, sin embargo, resultó similar con los mismos niveles de gravedad. Los autores comentaron que aunque no tuvieron acceso detallado de los costes generados, consideraban que los gastos en UCI representaban sólo una pequeña fracción de los recursos utilizados por los EH en su hospital.

1.6 Factores relacionados con la mortalidad en el EH

1.6.1 Edad

La esperanza de vida está aumentando de forma global. Se prevé que en el año 2025, alrededor del 20 % de la población tendrán una edad superior a 60 años ³⁸. Considerando que los pacientes mayores son los principales usuarios del sistema sanitario, esto va a tener implicaciones en el uso de recursos y en las políticas sanitarias. Actualmente existe una tendencia a administrar un mayor número de tratamientos quimioterápicos en este grupo poblacional, por lo que el número de pacientes de edad con riesgo de complicaciones graves se incrementa.

A partir de los 60 ó 65 años se observa de forma progresiva una reducción de la reserva funcional, por lo que parece lógico que la edad juegue un papel en el pronóstico vital de los enfermos más graves. La edad se encuentra como componente de algunos índices pronósticos ampliamente aceptados como el Simplified Acute Physiology Score (SAPS) ³⁹ o el Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) ⁴⁰, empleado en esta tesis en su versión dos. La calidad de vida de los pacientes ancianos supervivientes de UCI se ha informado como similar a la de los jóvenes ⁴¹, quizás por una mayor selección de los pacientes mayores que ingresan en intensivos, así como de una mayor adaptación de los ancianos a las secuelas de su paso por UCI; por ejemplo, es probable que acepten mejor que los pacientes jóvenes cierta falta de movilidad o una disfunción auditiva, y es

que, probablemente como muchas otras cosas en la vida, todo depende de las expectativas que se tengan. Salvo en edades en los extremos de la vida (a partir de 85 años), la edad no ha sido considerada de forma aislada para el rechazo al ingreso de un enfermo en UCI, y sí en cambio, su relación con la comorbilidad asociada y el grado de dependencia que presentan los pacientes mayores^{42,43}.

La repercusión de la edad en los enfermos graves con cáncer que ingresan en el Servicio de Medicina Intensiva sigue siendo controvertida, y la interpretación de los resultados debe ser hecha con cautela, puesto que existe ya un sesgo de selección de los pacientes ancianos que son admitidos. Sólo conocemos un trabajo, de Soares et al,⁴⁴ que expresamente estudia la edad de los enfermos con cáncer (EH y tumores sólidos) que ingresan en UCI, hallando una edad superior a 60 años como variable independiente de mortalidad en UCI, aunque su efecto fue discreto sobre la mortalidad a los 6 meses, y el impacto de otras covariables como el estadio funcional y las comorbilidades en el pronóstico fueron mayores en los pacientes ancianos. Lamentablemente, a pesar de que la edad por sí sola no debe ser un único criterio de rechazo de ingreso en UCI⁴⁵, los pacientes ancianos todavía tienen una mayor probabilidad de ver vetada su admisión³¹, así como de una mayor frecuencia de retirada de medidas de soporte vital⁴⁶ que la población de menor edad.

En los últimos años se está empleando el concepto de *fragilidad* (“*frailty*”)^{41,47} para valorar la pérdida de reserva funcional y la respuesta de los pacientes ancianos frente a la enfermedad. La fragilidad se refiere a la inestabilidad, al riesgo de perder funciones en contraste con la pérdida de hecho de éstas, que es la discapacidad. Para catalogar el nivel de fragilidad se valora no sólo la edad cronológica sino también la comorbilidad asociada, la condición física e incluso las actividades sociales que desarrollan, todo ello agrupado en varias escalas o índices de fragilidad que llegan a englobar hasta 20 ítems, como la hipertensión arterial, diabetes, nivel de visión, audición, grado de dependencia, niveles de actividad física, actividades como llamar por teléfono o ir a comprar etc, facilitando una valoración más adecuada del paciente anciano.

1.6.2 Enfermedad de base

La mayor parte de publicaciones agrupan los enfermos con cáncer: tumores sólidos junto con EH. Pocos estudian grupos homogéneos de EH y en mucha menor medida informan de pacientes con una única enfermedad hematológica, como es el caso de enfermos con mieloma múltiple^{5,17} o con leucemias agudas⁶. El grupo de pacientes con TPH es el que ha ocasionado una mayor atención individualizada^{7,15,48-53}. La supervivencia de los EH ingresados en UCI habitualmente suele ser inferior a la de los tumores sólidos⁵⁴ aunque no todos los estudios coinciden en ello⁵⁵⁻⁵⁷; por contrapartida, las enfermedades hematológicas tienen la posibilidad de curación completa o remisiones prolongadas, a diferencia de la patología tumoral sólida avanzada. Las clasificaciones de los tumores sólidos se basan principalmente en la estadificación según la extensión de la enfermedad (local, regional o metastásica). En los EH es más complicado y la mayor parte de autores suelen categorizar por un lado los TPH, tanto autólogos como alogénicos, independientemente de la neoplasia original, en los que la mortalidad se incrementa de forma palpable, y separados de otras categorías como son el mieloma múltiple (MM), enfermedad de Hodgkin, leucemia y linfoma no Hodgkin. Algunos autores postulan separar los trasplantes alogénicos, con mayor mortalidad, de los autólogos, incluyendo estos últimos con el resto de EH con requerimientos de quimioterapia¹⁵.

En el proceso de selección de los pacientes hematológicos candidatos a ingresar en UCI el pronóstico de la enfermedad de base es frecuentemente considerado; sin embargo, está ampliamente demostrado que debemos separar las características de la enfermedad hematológica de las alteraciones fisiológicas que ocasiona la enfermedad aguda que motiva el ingreso en intensivos, que es lo que condiciona realmente la mortalidad^{58,59}. Massion et al⁵⁷, estratificaron en tres grupos EH que ingresaron en UCI según su estimación de supervivencia a los tres años: supervivencia mayor del 50 % (larga), entre 20-50% (intermedia) y menor del 20 % (pobre), y observaron que no existía relación entre la mortalidad estimada a largo plazo y la mortalidad en UCI u hospitalaria. Por consiguiente, el rechazo a admitir enfermos en medicina intensiva basándose en el pronóstico de la enfermedad de base puede ser cuestionado. Es obvio que ha habido una

selección previa de los enfermos por el especialista en Hematología que ha debido valorar de forma adecuada otras características como la edad del enfermo, estadio funcional, comorbilidades e historia natural de su enfermedad con todas las complicaciones habidas. Más que el tipo de enfermedad, su progresión se ha considerado como factor de mal pronóstico ^{10,60,61}. Estas consideraciones no pueden aplicarse a pacientes con enfermedades avanzadas y una expectativa de vida escasa, (menor de 6 meses según algunos autores) en los que el ingreso en UCI no estaría justificado. Claramente, la selección previa de los enfermos que ingresan es un factor clave para la obtención de buenos resultados. No debería ser considerado igual un enfermo con una historia larga de enfermedad rebelde al tratamiento con mal estadio funcional previo que otro en fases iniciales de tratamiento.

1.6.3 Estadio funcional (performance status) del EH. Comorbilidad

El estadio funcional, más conocido directamente del inglés como *performance status*, de los enfermos con cáncer, se emplea para su uso como factor pronóstico de su enfermedad de base. Con frecuencia se utiliza, junto con otras variables, para decidir si están o no en condiciones de recibir tratamiento quimioterápico o si las dosis deben ser ajustadas, además de evaluar la intensidad de los tratamientos paliativos requeridos y como medida de calidad de vida en ensayos clínicos oncológicos. Las escalas más ampliamente usadas son las de Karnofsky ⁶² y el índice ECOG ⁶³ (índice del Eastern Cooperative Oncology Group), más comúnmente llamado escala de Zubrod. En las tablas 3 y 4 se muestran ambas escalas.

Índice de Karnofsky	
100%	Normal sin quejas ni signos de enfermedad
90	Capaz de una actividad normal pero con pocos signos y síntomas de enfermedad
80	Actividad normal pero con alguna dificultad, algunos signos y síntomas
70	Autosuficiente aunque ya no es capaz de realizar actividades normales o trabajar
60	Requiere algo de ayuda, aunque autosuficiente para el aseo personal
50	Requiere ayuda a menudo y frecuentemente cuidados médicos
40	Discapacitados, requieren ayuda y cuidados especiales
30	Discapacidad grave. Está indicado ingreso hospitalario pero no existe peligro de muerte
20	Muy enfermo, requiere medidas de soporte junto con tratamiento
10	Moribundo, enfermedad fatal rápidamente progresiva
0%	Muerte

Tabla 3. El índice de Karnofsky puntúa en una escala de 0 a 100, en dónde 100 representa una salud perfecta y 0 es la muerte.

Escala de Zubrod	
0	Asintomático, completamente activo, capaz de realizar todas las actividades
1	Sintomático, pero completamente ambulatorio sin posibilidad de actividades físicas intensas pero capaz de realizar trabajos tranquilos (ej. Labores del hogar ligeras, trabajo de oficina)
2	Sintomático, en cama < 50 % del día. Ambulatorio e independiente para las tareas básicas, aunque incapaz de trabajar
3	Sintomático, > 50 % en silla o en cama pero sin llegar al encamamiento (capaz sólo de su aseo personal)
4	Encamado o en silla permanentemente (discapacidad absoluta. Dependiente para todo)
5	Muerte

Tabla 4. El índice de ECOG también llamado el WHO o escala de Zubrod puntúa de 0 a 5, con 0 representando una salud perfecta y 5 la muerte.

Un performance status comprometido, (índice de Karnofsky < 70 o una escala de Zubrod de 3-4), han sido asociados con tasas de mortalidad a corto y largo plazo superiores en enfermos con cáncer que han sido ingresados en UCI ^{10,44,61,64}.

Los EH presentan a menudo comorbilidades graves que pueden comprometer su pronóstico vital e incrementar el riesgo de complicaciones en relación con el tratamiento quimioterápico ⁶⁵. Uno de los índices de comorbilidad más usados es el Índice de Comorbilidad de Charlson (ICC), desarrollado mediante la asignación de diferentes pesos a 19 condiciones distintas de comorbilidad y valorando la mortalidad al año ⁶⁶. Así mismo, existen índices más específicos como el HTC-CI (Hematopoietic Cell Transplantation Specific Comorbidity Index), desarrollado por Sorror et al ⁶⁷ tras una modificación del ICC para evaluar pacientes que van a recibir un TPH alogénico.

Los datos disponibles sobre el impacto de las comorbilidades en el pronóstico de los enfermos críticos con cáncer son escasos. Sólo conocemos dos trabajos que hayan estudiado de forma concreta el uso de índices de comorbilidad en enfermos con cáncer (EH y tumores sólidos) ^{64,68}. Se evaluó el ICC en uno de ellos obteniéndose significación pronóstica ⁶⁸, mientras que en otro trabajo en el que se emplearon dos índices, el ICC y el

Adult Comorbidity Evaluation (ACE-27), tan sólo se relacionó el segundo de forma independiente con el pronóstico⁶⁴.

1.6.4 Infección bacteriana documentada

Las infecciones bacterianas son una complicación frecuente y temible en los EH. Un estudio retrospectivo demostró que el ingreso en UCI motivado por una bacteriemia fue una variable independiente de buen pronóstico en este grupo de pacientes⁶⁹, hallazgo también confirmado en un grupo de enfermos inmunodeprimidos ventilados⁷⁰ o tratados con TPH⁷¹. Una explicación podría ser que la bacteriemia es una complicación reversible más rápidamente que otras causas de enfermedad, como sería el caso de una aspergilosis pulmonar, una hemorragia cerebral o el fallo multiorgánico como complicación de la quimioterapia. En otro trabajo, tanto las infecciones sospechadas como las confirmadas se asociaron con un mejor pronóstico independientemente de la gravedad, de la enfermedad hematológica de base o de la duración de la hospitalización previa al ingreso en UCI⁴⁹. Gruson et al⁷² informaron que en los pacientes que habían recibido un TPH en los que se confirmó una neumonía bacteriana tuvieron una mejor evolución frente a los que no hubo diagnóstico definitivo, resultados confirmados en pacientes inmunodeprimidos que requirieron ventilación mecánica (VM)²³.

1.6.5 Fallo de órganos

Como decía Finn, las vías que conducen a la muerte son siempre las mismas, a las que denominó “las vías terminales comunes”⁷³. Aunque existan innumerables enfermedades y procesos patológicos, la muerte siempre se produce por el fracaso progresivo de órganos; y es a partir de la recuperación de éstos cuando se revierte el proceso de muerte.

Diversos estudios han evidenciado como principal determinante de la mortalidad de los enfermos críticos el número y la gravedad del fallo de órganos^{14,30,55,57}. Blot et al⁵⁵, evaluaron el pronóstico de pacientes neutropénicos dependiendo del número de fallos de órganos que presentaban a su ingreso en UCI; la mortalidad de los pacientes con 1, 2 ó 3

fallos de órganos fue del 40 %, 60 % y 90 % respectivamente, considerando que entre los fracasos orgánicos, el respiratorio con requerimientos de ventilación mecánica, tuvo el mayor efecto sobre el pronóstico. El fracaso multiorgánico (FMO) se ha hallado como predictivo de la mortalidad observada de EH ^{56,74-77}. Un estudio prospectivo ha llegado a informar una mortalidad hospitalaria del 100 % en EH con 4 o más fallos de órganos ⁷⁸, postulándose que un tratamiento agresivo precoz podría reducir el impacto del FMO en la mortalidad. De modo contrario, el fracaso multiorgánico mantenido varios días permite plantear la limitación del esfuerzo terapéutico (LET) en determinados pacientes ^{7,79}.

1.6.6 Neutropenia

Los pacientes neutropénicos están sometidos a un mayor riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas, por lo que la pronta recuperación del recuento de neutrófilos, de forma natural o mediante estimuladores de colonias de neutrófilos, reduce el número de procesos infecciosos ^{80,81}; sin embargo, la recuperación rápida de los neutrófilos puede desencadenar un deterioro en el intercambio gaseoso debido al papel clave que los neutrófilos juegan en el desarrollo del SDRA mediante el incremento de mediadores inflamatorios ⁸². Basándonos en la literatura de los últimos 20 años, la neutropenia ha sido considerada como factor de mal pronóstico en los pacientes críticos con cáncer, sin embargo, varios trabajos recientes han demostrado que ni el recuento de neutrófilos ni la duración de la neutropenia se consideran factores independientes relacionados con la mortalidad ^{10,60,81,83}. En un estudio con pacientes neutropénicos Blot et al ⁵⁵ hallaron el fallo respiratorio y el fracaso multiorgánico como los únicos factores predictores de mortalidad en 107 pacientes neutropénicos, en los que ni el recuento ni la duración de la neutropenia fueron variables independientes del pronóstico.

1.6.7 Tipo de tratamiento hematológico

1.6.7.1 Quimioterapia convencional

Darmon et al ¹⁴ informaron excelentes resultados con la administración de quimioterapia en UCI en un grupo de EH críticos con diagnóstico hematológico reciente (47 leucemias agudas y 37 linfomas); la supervivencia en esta serie fue del 60 % y del 49 % a los 30 días y 6 meses respectivamente, y del 35 % en los pacientes que precisaron ventilación mecánica. Los factores que se relacionaron independientemente con la mortalidad en este grupo de pacientes fueron el fracaso multiorgánico, en concreto, el fallo respiratorio, cardiovascular y hepático. A la luz de estos datos concluyeron que no se debían poner cortapisas al ingreso en intensivos de EH a los que se les tenía que administrar quimioterapia.

1.6.7.2 Trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo y alogénico.

Los pacientes con TPH con complicaciones que requieren ventilación mecánica clásicamente han estado ligados a una mortalidad elevada (85-90 %) ⁸⁴⁻⁸⁷, informándose del 100 % en caso de que a la ventilación mecánica se le asociara inestabilidad hemodinámica, fallo renal o fallo hepático, sugiriéndose que los tratamientos de soporte vital deberían discontinuarse en estos casos ⁷. Sin embargo, gracias a estudios recientes se están matizando estos planteamientos. En la mayor parte de los trabajos previos se solían agrupar los TPH alogénicos y autólogos en un mismo grupo, a pesar de existir marcadas diferencias entre ambos: En el TPH alogénico existen diferencias inmunológicas entre donante y receptor, que puede resultar en enfermedad injerto contra huésped (EICH) con una profunda inmunodeficiencia acompañante, mientras que el TPH autólogo sólo implica una quimioterapia intensiva e infusión de las propias células madres del paciente sin ningún conflicto inmunológico. Así, aunque en determinadas situaciones la capacidad de curación es mayor con el TPH alogénico, la mortalidad relacionada con trasplante del TPH alogénico es muy superior, llegándose a incluir en índices pronósticos específicos para pacientes con cáncer como variable independiente de mortalidad ¹⁰, por lo que hemos de ser cuidadosos al analizar los estudios en los que se engloban los dos. En esta misma línea,

Khassawneh et al ¹⁵ analizaron un grupo homogéneo de pacientes con TPH autólogo que requirieron ventilación mecánica, informando una supervivencia del 35 % hospitalaria y sugiriendo que el ingreso en UCI no sería fútil sino por el contrario similar al de otros EH a los que se les administrara quimioterapia convencional. Por el contrario Pene et al ⁵², en un grupo de 209 enfermos con TPH alogénico de los cuales 122 requirieron ventilación mecánica, observaron que la supervivencia de los pacientes de estos últimos en UCI, hospitalaria y a los 6 meses fue del 18 %, 15,6 % y 14 % respectivamente. Los factores asociados independientemente con la mortalidad fueron la ventilación mecánica, el empleo de drogas vasoactivas, el tratamiento con corticoides y los niveles de bilirrubina elevados, mientras que un intervalo de tiempo inferior a 30 días desde el trasplante a su ingreso en UCI se relacionó con mayor supervivencia. Concluyeron que la aceptación de ingreso en UCI con ventilación mecánica y soporte máximo de órganos podría estar justificada en pacientes en la primera fase del TPH alogénico, pero debería desecharse en enfermos en tratamiento con corticoides por EICH.

En el grupo de los TPH alogénicos existen algunas diferencias dependiendo del grado de inmunosupresión: los TPH *mieloablativos* y los TPH *no mieloablativos*, también llamados de acondicionamiento de intensidad reducida o “mini-trasplantes”. En el trasplante alogénico “convencional”, mieloablativo, los objetivos de la quimioterapia o radiación preparatoria son el de eliminar tantas células cancerosas como sea posible, y suprimir el sistema inmunológico del paciente para permitir el injerto de las células del hematopoyéticas infundidas del donante. El trasplante no mieloablativo sólo pretende suprimir el sistema inmunitario lo suficiente para permitir el injerto de las células del donante, utilizando una combinación menos agresiva de quimioterapia y / o radiación para el acondicionamiento del paciente para el trasplante. Se pretende de este modo que injerten las células del donante que, posteriormente pueden identificar a las células neoplásicas como extrañas y contribuir a su eliminación. Las ventajas de los mini-trasplantes son evidentes: una menor toxicidad inducida por la quimioterapia y una menor inmunosupresión. Estos trasplantes de intensidad reducida son óptimos para pacientes de mayor edad y con comorbilidades aunque lamentablemente no son

efectivos en todas las enfermedades hematológicas.

1.6.8 Ventilación Mecánica en UCI

El fracaso respiratorio con requerimientos de ventilación mecánica (VM) se ha asociado clásicamente con mal pronóstico en los EH ^{7,10,59}, con mortalidades superiores al 75 % ⁶⁰, aunque como ya hemos comentado, en la última década la supervivencia ha mejorado ^{58,61}. Entre los avances en la ventilación mecánica que han contribuido en la mejoría de la supervivencia destacamos la ventilación protectora pulmonar con volumen minuto reducido y con un nivel de presión positiva al final de la espiración (PEEP) óptimo ²⁵, y el uso de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en enfermos inmunodeprimidos ²³ y críticos con cáncer ¹³. En los estudios de Hilbert et al ²³ y Azoulay et al ¹³, los enfermos tratados inicialmente con VMNI tuvieron menor mortalidad que aquellos en los que se les intubó y se les aplicó VM convencional (50 % vs. 81 % y 44 % vs. 71 %, respectivamente). Una temprana identificación de la insuficiencia respiratoria aguda y una buena selección de los enfermos son esenciales para incrementar los beneficios de la VMNI ^{13,23}. En los pacientes que ingresan con gran deterioro clínico y con fracaso de varios órganos la aplicación de VMNI debería evitarse, considerando la intubación orotraqueal y VM como primera opción ^{61,70}. Aunque es recomendable comenzar de forma precoz con la VMNI, también se ha comprobado la importancia de reconocer rápidamente el fracaso en la VMNI. Azoulay et al observaron que en los enfermos en los que se prolongó y fueron intubados a partir de las 72 horas de ingreso en UCI, la mortalidad fue mayor que los que fueron intubados precozmente ^{88,89}. Los factores asociados independientemente con el fallo de la VMNI en el análisis multivariante del trabajo de Adda et al ²⁴ fueron: retraso prolongado entre el ingreso en UCI y la aplicación de la VMNI, frecuencia respiratoria elevada tras la aplicación de la ventilación no invasiva, presencia de SDRA, requerimientos de drogas vasoactivas o técnicas de reemplazo renal.

1.6.9 Fallo Renal

El fracaso renal agudo (FRA) es una complicación habitual en este tipo de pacientes, que suele ser multifactorial, bien sea debido a la propia enfermedad (por ejemplo, el mieloma múltiple), al tratamiento administrado (fármacos nefrotóxicos, contrastes yodados, síndrome de lisis tumoral agudo...etc), o en relación con complicaciones graves (sepsis, hipercalcemia, etc...). Puede llegar a contraindicar un tratamiento quimioterápico o motivar la reducción en la dosis de éste, disminuyendo la posibilidad de curación de la enfermedad. En la población general de pacientes críticos, el FRA con requerimientos de técnicas de depuración extracorpóreas (TDE) se ha asociado con una mortalidad superior frente aquellos sin este fallo orgánico ⁹⁰. En el EH crítico que requiere de TDE la mortalidad es significativa (84 %) comparado con el resto de los pacientes de UCI (66 %); sin embargo, ajustando por nivel de gravedad el tener una enfermedad hematológica de base no se asoció independientemente con el pronóstico ⁹¹. En los pacientes con cáncer, se ha considerado que el FRA provoca un empeoramiento del pronóstico por su contribución al fallo orgánico ⁷⁴, aunque también ha sido informado como factor de riesgo independiente de mortalidad ⁹². En una cohorte de 309 enfermos con cáncer y FRA, se observó que la edad avanzada, el estadio funcional basal, la progresión de la propia enfermedad, así como la disfunción orgánica, se asociaban de forma independiente con peor pronóstico ⁹³. El *tempus* en la instauración de las TDE también ha demostrado ser un factor pronóstico importante, al comunicarse una mortalidad del 100 % en pacientes con cáncer que se dializaron a partir del 4º día de ingreso en UCI ^{88,94}. En un estudio de Darmon et al ⁹⁵ en pacientes con cáncer, el deterioro de la función renal con requerimientos de TDE después del primer día de estancia en UCI fue el principal factor predictor de mortalidad hospitalaria. La mayoría de los trabajos con FRA se han realizado en el grupo de pacientes con TPH ^{96,97} en los que la mortalidad es muy alta cuando se requirieron TDE. Existe una fuerte asociación entre TPH alogénico-FRA y síndrome de obstrucción sinusoidal grave (SOS), previamente conocida como enfermedad venooclusiva, en los que la mortalidad asociada es muy elevada ^{98,99}. El FRA asociado a SOS grave, (ganancia de peso, elevación de bilirrubina, citolisis hepática, estado

confusional), que en un elevado porcentaje de casos se asocia a los TPH alogénicos, tiene una mortalidad extremadamente elevada de hasta el 98 %¹⁰⁰, por lo que en este grupo de EH con FRA el ingreso en UCI debiera estar restringido. En los estudios en que se excluyó a los TPH, la mortalidad fue similar a la de los enfermos críticos con requerimientos de TDE⁹⁵. Podríamos concluir en este apartado que en casos seleccionados de EH con FRA la aplicación de TDE, preferentemente de forma precoz, puede resultar beneficiosa excluyendo principalmente a los TPH alogénicos con SOS grave.

1.7 Valoración de la utilidad del ingreso del EH en UCI

No existen criterios definitivos que permitan identificar si la decisión de admisión o rechazo de un EH en UCI ha sido o no adecuada. Una decisión de ingreso inapropiada conlleva un uso ineficiente de recursos y puede derivar en futilidad. Por el contrario, rechazar a un enfermo crítico con posibilidades de supervivencia debe ser evitado por el mayor riesgo de muerte existente en las salas de hospitalización, con una menor dotación de medios materiales y humanos. En un amplio estudio prospectivo en un centro francés, se evaluaron en el transcurso de un año a todos los pacientes con cáncer que fueron planteados para ingresar en el servicio de medicina intensiva¹¹. Se realizó un seguimiento de 6 meses de estos enfermos, independientemente de su admisión en UCI, observando que la mortalidad a los 30 días fue del 21,6 % en los pacientes en los que se había denegado el ingreso por considerarse que estaban demasiado estables para su ingreso en la unidad, frente a una mortalidad del 74 % de los enfermos que fueron rechazados por ser considerados demasiado graves para beneficiarse del ingreso en intensivos. A la luz de estos resultados, los autores concluyeron que existían frecuentes errores en el juicio de los intensivistas a la hora de rechazar a determinados EH planteados para ingreso, tanto los considerados como muy estables como los etiquetados como demasiado graves, y que esto podría tener consecuencias en un incremento en la mortalidad. Sugieren la necesidad de desarrollar herramientas útiles para discriminar a pie de cama la utilidad del ingreso en este grupo de enfermos. En un trabajo reciente en el que se admitieron a pacientes con

cáncer, mayoritariamente hematológicos, sin restricción exceptuando a pacientes con VIH, con TPH alogénico y los enfermos que tuvieron un deterioro del estado funcional en los últimos 3 meses, y en los que no existiera ya tratamiento para su enfermedad de base. Se reevaluó el mantenimiento de las medidas de soporte vital a partir del 5º día de ingreso. Con una supervivencia global del 21 % se concluyó que en la mayor parte de enfermos con cáncer se debía permitir el ingreso en UCI y no debían retirarse medidas hasta el 5º día basándose en la disfunción orgánica mantenida, ya que en el momento de ingreso no existían variables predictoras lo suficientemente fiables que pronosticaran adecuadamente la evolución final ⁹⁴.

1.8 Importancia del ingreso precoz

Como hemos visto, la valoración de enfermos con cáncer con un nivel bajo de gravedad puede ser imprecisa, con una mortalidad de hasta el 21 % a los 30 días en aquellos enfermos no aceptados en UCI por no ser considerados demasiado graves e ingresados posteriormente antes de las 24 horas de denegación de su ingreso ¹¹. Se puede sugerir que el retraso en el ingreso es un factor que podría influir en el pronóstico. Esta cuestión ha sido investigada por Sprung et al ¹⁰¹ en una población de enfermos críticos no hematológicos, informando una tasa de mortalidad mayor en los pacientes ingresados más tardíamente frente a los enfermos en que el ingreso en UCI fue inmediato. Podemos inferir, por tanto, que la identificación temprana de pacientes que necesiten monitorización intensiva y tratamiento para evitar la disfunción de órganos es importante. En un estudio reciente, en 53 EH hospitalizados que presentaron neumonía se realizó un seguimiento desde el inicio de ésta ¹⁰²; aproximadamente la mitad de estos enfermos (45 %) requirieron finalmente ingreso en UCI. Los factores predictores de ingreso en intensivos fueron un suplemento de oxígeno superior a 3 l/min para alcanzar una SaO₂ > 92 %, y que el infiltrado neumónico ocupara más de 1 cuadrante al inicio de la neumonía. Los requerimientos de O₂ superiores a 3 l/min tuvieron un valor predictivo positivo del 95 % para que el paciente fuera admitido. Es controvertido el ingreso de un paciente con

escasos requerimientos de oxigenación (en torno a 3 l/min), los autores no recomendaron el ingreso sistemático en esta situación, pero sí que sugirieron una monitorización cuidadosa en este grupo de enfermos con una estrecha colaboración entre intensivistas y hematólogos para poder identificar precozmente a los pacientes susceptibles de admisión en UCI. En una encuesta reciente, se preguntó a intensivistas y oncohematólogos de 10 hospitales franceses sobre los criterios en que se basaban para referir o admitir a los EH: el 63 % de los intensivistas preferían el ingreso de los enfermos durante la fase inicial del fracaso orgánico, comparado con el 32 % de onco-hematólogos ¹⁰³.

1.9 Índices pronósticos

El desarrollo de los sistemas pronósticos de valoración de los pacientes críticos ha supuesto un avance en la clasificación de los pacientes de cuidados intensivos. El interés de su aplicación en los EH críticos es evidente, dada la alta mortalidad y elevado coste que conlleva el tratamiento de este grupo de pacientes. Es necesario que conozcamos con el mayor detalle como se desarrollan y son estas poderosas herramientas de gestión, investigación y manejo clínico, para poderlas utilizar e interpretar con solvencia, así como para que conozcamos sus limitaciones.

Se iniciaron de forma simple en 1953 con la introducción del test de APGAR ¹⁰⁴ para la valoración de la vitalidad del recién nacido, siguieron con sencillas escalas órgano-específicas como la de Glasgow para enfermos neurológicos, la de Child-Pugh ¹⁰⁵ para valorar hepatopatías o la de Ranson ¹⁰⁶ para enfermos con pancreatitis, hasta alcanzar el desarrollo de escalas de gravedad genéricas más complejas con la inclusión de un gran número de pacientes y centros en la década de los 80, como el índice APACHE ⁴⁰ o el SAPS ³⁹ entre otras, que son la base para la valoración del rendimiento en la UCI y para poder realizar comparaciones con otras unidades (benchmarking), entre otros muchos usos.

Con la ayuda de las escalas de gravedad se puede valorar la calidad del tratamiento administrado y predecir la evolución de los enfermos ingresados en UCI. La hipótesis previa para su desarrollo es que, partiendo del análisis de las variables clínicas en el

primer día de ingreso del enfermo en UCI, se puede predecir la probabilidad de supervivencia. Se basan en las observaciones generales de que los pacientes con mayor edad, enfermedades crónicas y graves alteraciones fisiológicas presentan una mayor mortalidad. Las escalas iniciales, aún hoy muy utilizadas, recogen las variables en las primeras 24 horas de ingreso en intensivos. Con un desarrollo más reciente han aparecido escalas de gravedad más dinámicas, que estudian la evolución del enfermo durante su estancia en intensivos mediante el análisis de la disfunción orgánica en los sucesivos días de ingreso, intentando añadir más precisión en el pronóstico, como es el caso del ampliamente utilizado SOFA “Sequential Organ Failure Assessment”¹⁰⁷⁻¹⁰⁹, que también hemos utilizado en nuestra serie.

Es importante tener en cuenta que las escalas de gravedad se han construido usando bases de datos de enfermos ya ingresados en intensivos y no con la inclusión de los pacientes hospitalizados o de urgencias, en los que se seleccionan los candidatos a ingresar, con lo que aunque pueden orientar en algunas decisiones de ingreso, no están diseñadas para este fin.

1.9.1 Usos de las escalas de gravedad

Los usos potenciales de los índices pronósticos son los que se muestran en la *Tabla 5*. Los podemos clasificar en 5 grupos:

1) Se utilizan en *ensayos y otras investigaciones clínicas*: Para una correcta valoración de los distintos estudios (informan del tipo de enfermo y si son comparables en función de la gravedad), y a la hora del análisis estadístico para la estratificación según subgrupos de gravedad. En los ensayos clínicos, se comprueba si la aleatorización ha sido adecuada (el nivel de gravedad entre los grupos escogidos al azar no debería tener diferencias significativas).

2) En la *toma de decisiones administrativas*: Se pueden tomar decisiones en función del pronóstico/gravedad de los enfermos de la unidad, sobre el número de camas o personal necesario para cubrir las necesidades en dicho medio. También se utilizan para valorar

que sistemas de organización son mejores (UCI abierta o cerrada), y como guía del reembolso adecuado según la actividad ejercida.

3) Una tercera utilidad de estos índices es la de *valorar el rendimiento y la calidad del tratamiento* entre distintas UCIs y en la misma UCI a lo largo del tiempo, e incluso el rendimiento de los profesionales.

4) Las escalas de gravedad se han usado como ayuda en la *valoración pronóstica de los pacientes individuales*, para información de familiares y ayuda a los clínicos responsables en la toma de decisiones sobre dichos enfermos, aunque al no estar diseñadas específicamente para este uso y dado el margen de error que tienen, no deben emplearse de forma aislada con esta finalidad, y queda restringida su utilidad como apoyo objetivo sobre el juicio clínico.

5) Finalmente, uno de los usos más novedosos de los índices es el de *ajustar la prescripción de determinadas terapias* según el nivel de gravedad: en el caso de la recientemente descatalogada Proteína C activada (PCA, drotrecogin alfa), una sustancia que modula la cascada de la coagulación alterada en los pacientes sépticos, de la que se recomendaba su uso sólo en enfermos con una gravedad determinada por un índice APACHE II > 25.

En ensayos clínicos y estudios de investigación
Para comparar diferentes ensayos Para estratificación por subgrupos de riesgo Para verificar una correcta aleatorización
Toma de decisiones administrativas
Valoración entre diferentes sistemas administrativos (UCI cerradas/abiertas) Para una mejor distribución del uso de recursos Guía para reembolso de seguros sanitarios
Valoración del rendimiento de la UCI (performance)
Valoración de la calidad asistencial a lo largo del tiempo Valoración del rendimiento personal de cada intensivista Valoración de resultados entre diferentes UCIs (otros hospitales, países...)
Valoración del pronóstico del enfermo individual *
Decisiones de triage Decisiones sobre la intensidad del tratamiento Decisiones de retirada de medidas o no implementación de nuevas
Valoración de pacientes para administración de nuevas terapéuticas (ej. PCA)

Tabla 5. Usos potenciales de los índices de gravedad.

* No de forma aislada sino como apoyo al clínico

PCA: proteína C activada

1.9.2 Desarrollo de un índice pronóstico

En una primera fase tiene lugar una selección de las variables estudio que teóricamente pudieran tener alguna influencia en la evolución del paciente. Se escogen basándose en revisiones bibliográficas y en la propia experiencia clínica. Tras la recogida de datos se realiza un análisis univariado y las variables significativas se analizan mediante regresión logística múltiple, identificándose las variables predictoras de mortalidad y asignándole a cada una de ellas un peso relativo según los coeficientes hallados. La frecuencia de muestreo y el período de la medición son otras consideraciones metodológicas importantes en el desarrollo de escalas pronósticas. La mayoría de los índices recogen las variables fisiológicas más alteradas al ingreso en UCI o en las 24 horas siguientes. Más recientemente, las escalas se han construido con el valor más anormal durante periodos sucesivos de 24 horas una vez el paciente ha sido ingresado, con lo que se puede ajustar el pronóstico teniendo en cuenta la evolución de enfermo y la respuesta al tratamiento, para lo que se ha utilizado el cambio en la disfunción de órganos de forma seriada diariamente ^{107,110}.

Otra consideración fundamental en la construcción de las escalas pronósticas de gravedad es el tipo de enfermos que han sido incluidos en su desarrollo, siendo importante si se trata de enfermos médicos, médico-quirúrgicos o si predomina un diagnóstico etiológico sobre otro. Para intentar precisar la evolución se han diseñado escalas específicas de gravedad: índices pronósticos de enfermos traumatológicos o con cáncer, como es el caso que nos ocupa. Según el tipo de hospital puede cambiar el tipo de pacientes y los medios disponibles (hospitales terciarios o comarcales).

El índice de gravedad suele estar compuesto de dos partes: el índice mismo y el modelo de probabilidad. El índice es un número, que cuanto más grande es, mayor es la gravedad. El modelo de probabilidad es una ecuación que da la probabilidad de muerte hospitalaria ¹¹¹.

1.9.3 Índices pronósticos genéricos y específicos. Escalas de disfunción de órgano

En general podemos dividir a las escalas de gravedad en 4 grandes grupos: 1) Escalas de gravedad generales, 2) Índices pronósticos específicos de órgano y enfermedad, 3) Escalas traumatológicas, y 4) Escalas de disfunción de órganos ¹¹². Omitiremos la descripción de las escalas traumatológicas porque, a pesar de ser importantes para los servicios de UCI general, son realizadas previamente al ingreso en UCI, en Urgencias, y no están incluidos en ellas los pacientes estudiados en esta tesis, que son de patología médica. En la *tabla 6* se enumeran los tipos de escalas de gravedad más utilizados.

Índices pronósticos generales
APACHE II,III,IV SAPS II,III MPM 0, 24 h
Índices pronósticos específicos de órgano y de enfermedad
Escala de Glasgow Child-Pugh Ranson RIFLE ICMM
Índices pronósticos de fallo orgánico
SOFA MODS LODS
Escalas de gravedad traumatológicas

Tabla 6. Tipos de Escalas de gravedad más utilizados

APACHE: Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation; ICMM: Intensive Cancer Mortality Model; LODS: Logistic Organ Dysfunction Syndrome; MODS: Multiple-Organ Dysfunction Score; MPM: Mortality Probability Model; RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss and End stage kidney; SAPS: Simplified Acute Physiology Score; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment;

Índices pronósticos generales

Han sido contruidos con poblaciones heterogéneas de enfermos críticos y según los resultados informados en diversos estudios, tienden a infraestimar la mortalidad de los pacientes con cáncer ^{55,113-115}. Podemos destacar el APACHE II ⁴⁰ (evaluado en esta tesis doctoral), con dos versiones posteriores, la III y IV, el SAPS II ³⁹ y III ¹¹⁶ o el Mortality Probability Model (MPM) ¹¹⁷ entre otros, desarrollados para predecir el pronóstico vital de los enfermos admitidos en UCI.

1.9.3.1 APACHE II

El Acute Physiologic And Chronic Health Evaluation (APACHE) ⁴⁰ en su version II es probablemente la escala pronóstica más usada. Se desarrolló en el año 1985, estudiando a 5815 enfermos críticos de 13 hospitales americanos. Incluye 3 apartados: el Acute Physiologic Score (APS), que incluye 12 variables fisiológicas, la edad y el estado de salud crónico; se recogen las variables clínicas y analíticas más alteradas del paciente en las primeras 24 horas de ingreso en UCI. Posteriormente se desarrolló el APACHE III y en una última versión el APACHE IV, con una mejor calibración y discriminación, pero al tratarse de productos registrados y con coste, su uso no está tan extendido ¹¹⁸.

Índices pronósticos específicos de órgano y enfermedad

La mayor parte de estos índices se han desarrollado fuera de las áreas de cuidados intensivos, utilizando para ello bases de datos sin gran número de enfermos. Su poder de predicción no es alto, aunque son de uso ampliamente extendido y sirven para clasificar a los pacientes tratados y facilitar el conocimiento de los enfermos; entre ellos tenemos la *escala de Glasgow (GCS)* ¹¹⁹ para evaluar a enfermos neurológicos, muy usada e incluida en varias escalas pronósticas generales, la *escala de Ranson* ¹⁰⁶ que predice la gravedad en enfermos con pancreatitis, la de *Child-Pug* ¹⁰⁵ para clasificar a los pacientes con hepatopatía. Más recientemente ha sido desarrollada la escala de *RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss and End stage kidney)* ¹²⁰, con capacidad pronóstica de mortalidad de los pacientes de UCI con disfunción renal ¹²¹.

1.9.3.2 Intensive Cancer Mortality Model (ICMM)

Mención aparte merece el *Intensive Cancer Mortality Model (ICMM)*, desarrollada por Groeger et al ¹⁰, único índice pronóstico desarrollado específicamente para enfermos con cáncer (tumores sólidos y hematológicos) ingresados en UCI, que ha sido validado en la serie de EH estudiada en esta tesis doctoral. El ICMM es un ambicioso proyecto desarrollado para intentar precisar el pronóstico de los pacientes oncohematológicos que ingresan en UCI, basándose en que el resto de índices pronósticos generales valoran de forma inexacta a estos pacientes, infraestimando la mortalidad real. Se realizó un estudio multicéntrico americano de 1483 enfermos con cáncer, mayores de 18 años incluyendo a pacientes postquirúrgicos, validado posteriormente con otros 230 enfermos. Se halló una ecuación de regresión logística con 16 variables recogidas al ingreso en UCI asignándoles diferentes pesos, dando como resultante la mortalidad esperada en forma de porcentaje, ver *figura 1*. Se evaluó el mismo índice posteriormente con las variables obtenidas a las 72 horas, pero sin aportar mayor precisión predictiva que al recoger las variables al ingreso ⁵⁶. A pesar de ser un modelo específico de enfermos con cáncer, algunos autores opinan que no muestra claras ventajas sobre los índices generales ^{115,122}

Variable	coeficiente	Constante	Sumatorio
Rcp previa admisión		0,83718	0
Intubacion al ingreso	1	1,1743	1,1743
Efecto masa intracraneal		0,94427	0
TMOalogénico		0,59239	0
Progres Enfermedad	1	0,34794	0,34794
Estadio (Zubrod 2-3)		0,43009	0
Estadio (Zubrod 4)	1	0,82296	0,82296
Frec Respiratoria (rpm)	40	0,03033	1,2132
TA sistólica	55	-0,00688	-0,3784
GCS<=5		1,29508	0
PaO2/FIO2	133	-0,00275	-0,36575
Plaquetas	49	-0,00236	-0,11564
T.Prot>15"	1	0,58686	0,58686
Albumina<2.5 (g/dl)		0,63454	0
Bilirrubina>=2 (mg/dl)		0,61836	0
BUN>50 (mg/dl)		0,70206	0
Dias Hosp In(días + 0.5)	20	0	0
	3,02042489	0,21935	0,662530199
Constante		-0,43417	-0,43417
Logit			3,513830199
MORTALIDAD GLOBAL			97,1%

Figura 1. Intensive Cancer Mortality Model (ICMM) desarrollado con Excel.

GCS: Escala de Glasgow ; Rcp: resucitación cardiopulmonar; TA: tensión arterial; TMO : trasplante de médula ósea; (trasplante hematopoyético) T.Prot: tiempo de protombina

Se aprecian las 16 variables en la ecuación de regresión logística en un paciente ejemplo. Trasplante autólogo que ingresó por una neumonía grave, fue intubado, su enfermedad hematológica había progresado, tenía un estado funcional previo malo (Zubrod 4), taquipneico (40 rpm), hipotenso (TA sistólica de 55 mm Hg), hipoxémico (PaO2/FIO2 de 133), con plaquetopenia $49 \times 10^9/L$ y trastornos de la coagulación (T.Prot > 15 "), y con una estancia hospitalaria previa de 20 días. La mortalidad predicha fue del 97,1 %. El paciente falleció a las 12 horas de su ingreso en UCI.

Escalas de gravedad de disfunción orgánica

El síndrome de disfunción multiorgánico es la causa principal de muerte de los pacientes admitidos en UCI¹²³. Las escalas genéricas de gravedad, a excepción del MPM 48-72 h, no

consideran la disfunción de órganos que tiene lugar más allá de las primeras 24 horas de estancia en intensivos. Las definiciones de fracaso multiorgánico no tienen en cuenta el hecho de que el desarrollo y la resolución del fallo orgánico es dinámica y variable en el tiempo, y no se trata de un hecho definitivo y estático.

Los índices de disfunción más conocidos son : el SOFA (sequential organ failure assessment) ¹⁰⁷ , el MODS (multiple-organ dysfunction score) ¹¹⁰ y el LODS (logistic organ dysfunction syndrome) ¹²⁴ . En la tabla 7 se muestran las diferencias más destacables entre ellos. El único que incluye ecuación de regresión logística es el LODS, que puede estimar la mortalidad a partir de la disfunción de órganos, aunque no refleja la evolución de la enfermedad, ya que aplica datos sólo del primer día de ingreso. El SOFA y el MODS no son modelos probabilísticos, sino meramente descriptivos de mortalidad, no la predicen, sino que la anuncian o asocian la mortalidad a la disfunción de órganos observada.

Sistema	Año	Desarrollo	Qué valora	Recogida datos	Puntuación
SOFA	1998	Consenso	Disfunción orgánica	Peor valor últimas 24 h, diariamente	1 a 4 en 6 órganos
MODS	1995	Clínica/base datos	Disfunción orgánica	Mañanas, diariamente	1 a 5 en 6 órganos
LODS	1996	Regresión logística	Disfunción orgánica y predicción de riesgo	Peor valor últimas 24 h, primer día	0 a 4 en 6 órganos

Tabla 7. Características de los sistemas de disfunción orgánica

LODS: logistic organ dysfunction syndrome; MODS: multiple-organ dysfunction score; SOFA: sequential organ failure assessment.

1.9.3.3 SOFA

Se inició su desarrollo para la valoración de estudios de sepsis (1994), ya que el objetivo pronóstico de predicción de la mortalidad no era suficiente para la obtención de resultados concluyentes al realizar ensayos clínicos, y se pretendió evaluar la morbilidad a partir de la disfunción orgánica. El Sepsis-Related Organ Failure Score ¹²⁵ se llamó posteriormente “Sequential Organ Failure Assessment” (SOFA) ¹⁰⁷. Se inició su desarrollo en una conferencia de consenso (Paris, 1994) auspiciada por la Sociedad Europea de Cuidados Intensivos (ESICM). Uno de los objetivos más importantes era intentar

desarrollar un índice objetivo independiente de la terapéutica empleada con variables sencillas de recoger y disponibles en todos los servicios de Medicina Intensiva. Se analizan diariamente 6 sistemas orgánicos (respiratorio, cardiovascular, hematológico, renal, hepático y sistema nervioso central), mediante la recopilación de los peores valores de las variables consensuadas, asignando una puntuación de 0 a 4 según el grado de disfunción del órgano afectado. A partir de 3 puntos la mayor parte de autores consideran que el órgano disfuncionante tiene un fallo o ha fracasado. Cuanto mayor es la puntuación mayor será la gravedad. Ver *tabla 8*. El índice se puede utilizar de diversa formas: evaluando de forma independiente la afectación de cada órgano, como la suma de la disfunción total de órganos de cada día, destacando la puntuación del SOFA máximo durante el ingreso, valorando el incremento o descenso del SOFA total a lo largo del ingreso, etc. Aunque como hemos mencionado se ha intentado que el índice fuera independiente de la terapéutica, esta tarea puede ser dificultosa, ya que, por ejemplo, la puntuación del sistema cardiovascular se basa en la dosificación de la droga vasoactiva elegida, la plaquetopenia puede verse alterada por las transfusiones de plaquetas, y el intercambio gaseoso puede verse modificado por la estrategia ventilatoria y el nivel de PEEP elegido. Se validó el índice inicialmente de forma retrospectiva en 1643 pacientes sépticos y posteriormente de forma prospectiva en 1499 enfermos críticos ¹⁰⁷. Actualmente, son múltiples los trabajos que han validado la escala en diferentes grupos de pacientes ^{75,77,79,107,108,126,127,128}.

	0	1	2	3	4
Respiratorio (PaO ₂ /FIO ₂)	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 Vent Mecánic	≤ 100 Vent Mecánic
Coagulación (plaquetas x 10 ³ /mm ³)	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Hígado (bilirubina mg/dl)	< 1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	> 12
Cardiovascular TAm, dosis drogas µg/kg/min	Sin hipotensión	TAm < 70 mm Hg	Dobutamina o Dopam < 5	Dopam > 5 Noradr ≤ 0,1 Adren ≤ 0,1	Dopam > 15 Noradr > 0,1 Adren > 0,1
Sist. N Central Escala Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal Creatinina mg/dl Diuresis ml/día	< 1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9 < 500 ml/d	> 5 < 200 ml/d

Tabla 8. SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Adren: adrenalina; Dopam: dopamina; Noradr: noradrenalina; Sist. N Central: Sistema nervioso central;
TAm: tensión arterial media; Vent Mecánic: ventilación mecánica

1.9.4 Limitaciones de los índices pronósticos.

Valoración del paciente individual

La principal limitación es que no se pueden hacer juicios pronósticos sobre un enfermo en concreto, ya que no han sido diseñados con este propósito¹²⁹. Se han validado sobre grandes grupos de pacientes con características similares. Cuando hablamos de, pongamos por ejemplo, una mortalidad del 90 %, nos referimos a la mortalidad de un conjunto de enfermos, no podemos aseverar si el paciente analizado se encuentra en el 90 % de los enfermos que morirán o por el contrario en el 10 % de enfermos que sobrevivirán. Evidentemente, sí pueden resultar de ayuda junto con el juicio clínico en la toma de decisiones, preferentemente en la limitación del esfuerzo terapéutico más que en la admisión de los pacientes, ya que las variables recogidas en la mayor parte de escalas pronosticas se hacen en las primeras 24 horas una vez ingresados los pacientes.

Necesidad de ajustar los resultados según el “Casemix”

El Casemix hace referencia al diverso tipo de pacientes atendidos, diferenciándose en la edad, comorbilidades, patología de base, nivel de gravedad, tratamientos administrados etc. El Casemix, traducido al español como clasificación o casuística de pacientes, suele variar de forma ostensible según el nivel hospitalario (comarcal versus terciario); más aún, entre diferentes países con sistemas sanitarios diferentes y además, medios materiales y humanos en ocasiones distintos. Es importante ajustar las diferencias del Casemix, principalmente a la hora de valorar la calidad entre las diferentes UCIs a partir de la *Tasa de Mortalidad Estandarizada*, (muertes observadas/muertes esperadas), ya que las diferencias no siempre suelen reflejar la realidad. Se intentan desarrollar índices pronósticos específicos con el fin de homogeneizar al menos la patología de los pacientes.

Validación sobre poblaciones de pacientes y en un medio específico

Otra recomendación de los autores que desarrollan las escalas pronósticas, para evitar sesgos, es que los índices se deben validar en el medio y en el grupo de pacientes sobre los que se van a utilizar ¹¹², tal como se ha pretendido en esta tesis con un grupo de pacientes hematológicos de un hospital terciario.

Sesgo mediado por el tiempo (“Lead-time bias”)

La influencia del tratamiento administrado previamente al ingreso en UCI sobre la predicción de la mortalidad, el llamado sesgo mediado por el tiempo (“lead-time bias”), se ha visto que tiene un gran peso. La estabilización previa de los enfermos, hemodinámica, respiratoria, así como la sedación administrada, influyen en gran medida la puntuación de las escalas de gravedad modificando las variables fisiológicas, resultando en una menor predicción de mortalidad.

Fiabilidad en la recogida de datos (inter-observer reliability)

Un requisito básico para que los resultados pronósticos de las escalas sean fiables es que la recogida de datos de las variables sea reproducible, y existan las menores discrepancias en su interpretación entre los sanitarios encargados de recogerlas. Se ha informado una variabilidad del 15 % en el cálculo del APACHE II, debido al sesgo de recogida e interpretación ¹³⁰.

1.10 Cuestiones éticas y de coste eficacia del EH que ingresa en UCI

En los EH críticos, con una elevada mortalidad, las medidas de soporte vital pueden prolongar más la agonía de un proceso irreversible que la vida misma, y con un coste desorbitado, por lo que las cuestiones éticas y las decisiones de limitación del esfuerzo terapéutico (LET), junto con las medidas de racionalización de los recursos, cobran un inusitado interés.

Todos los esfuerzos de los médicos hacia estos enfermos deben estar regidos por condicionantes éticos dirigidos a proteger su mejor interés. Los principios éticos deben ser asimilados para conseguir la excelencia en el trato y en la decisión adecuada.

El principio ético probablemente más relevante es el de *autonomía* (el derecho del enfermo a tomar sus propias decisiones), que tiene su máxima expresión en el consentimiento informado y la posibilidad de manifestarse incluso cuando el enfermo no está consciente, a través del documento de voluntades anticipadas (DVA). Son también relevantes, el principio de *beneficiencia* (los cuidados sanitarios están concebidos para beneficiar al enfermo) y el de *no maleficiencia* (el cuidado sanitario no debe dañar o perjudicar al enfermo), sin olvidar el principio de *equidad*, que recuerda que los recursos disponibles deben ser usados justa y equitativamente. La aplicación de estos principios no siempre es fácil, ya que existen numerosos puntos de vista y matices en su interpretación, tamizados por condicionantes religiosos, culturales o simplemente por visiones distintas de la vida ¹³¹.

1.10.1 Uso racional de recursos (*Rationing*)

El “*rationing*” consiste en la asignación de recursos sanitarios en situaciones de escasez o disponibilidad limitada de éstos, lo que conlleva que en ciertas ocasiones algunos tratamientos o procedimientos potencialmente beneficiosos no son administrados a determinados pacientes. Se contrapone al concepto de *triage*, en el que muchas veces, se asignan los recursos existentes en situaciones de accidentes o catástrofes, basándose en un sistema de prioridades con el objetivo principal de incrementar el número de supervivientes.

El concepto de la racionalización de los recursos sanitarios ha sido muy debatido. Mientras algunos autores defienden que son antiéticos, otros apoyan la idea de que no sólo son inevitables, sino que son esenciales para asegurar una distribución ética de los servicios y bienes sanitarios, ya que los recursos son limitados y se deben asignar de forma racional y justa entre los pacientes que mejor puedan beneficiarse¹³⁷.

Se ha desarrollado una clasificación de la racionalización de recursos como base para que los sanitarios hagan análisis éticos y se faciliten las decisiones. Se establece la división en tres categorías: la primera engloba las decisiones que vienen justificadas por *restricciones externas* (por ejemplo, la imposibilidad de prescribir una medicación potencialmente beneficiosa pero que no está disponible en el formulario del hospital). Un segundo grupo de restricciones vienen apoyadas por las *guías clínicas* (por ejemplo, no se prescribe un fármaco potencialmente beneficioso, porque en la guía aparece otro también recomendado que resulta más económico). La tercera consiste en las restricciones relacionadas con el *juicio clínico* (por ejemplo, la decisión de ocupación de la única cama libre de UCI ante la propuesta simultánea de dos enfermos graves basado en el juicio clínico, sin el apoyo de las guías basadas en la evidencia), este último punto es el más debatido, ya que puede enmascarar razones subjetivas y prejuicios sin bases éticas. Se dan casos, entre los médicos de intensivos, que tienden a priorizar el ingreso de pacientes críticos no hematológicos frente a pacientes con EH basados en la creencia, no evidenciada, de que los EH se benefician en menor grado del ingreso.

1.10.2 Futilidad

El concepto de futilidad, que aparece repetidamente en la literatura médica en relación con el EH crítico, básicamente es equivalente a acción inútil o inefectiva. Una terapéutica fútil ha sido definida por algunos autores como aquella que sería útil en menos del 1 % de las veces en las que se pusiera en práctica. Rubenfeld lo expresó así en la discusión de su famoso trabajo de TPH alogénicos cuando hacía referencia al fracaso multiorgánico y la retirada del soporte vital ⁷: “Si no podemos ponernos de acuerdo en que tratando 400 pacientes de forma prolongada sin obtener un único superviviente no podemos retirar las medidas de soporte vital, es poco probable que alcancemos el consenso en ninguna otra situación clínica”.

Racionamiento y futilidad son claramente diferentes, en el primero el tratamiento planteado puede ser potencialmente beneficioso para el enfermo, aunque existen razones de disponibilidad o coste para que pueda ser administrado, mientras que el tratamiento será fútil o inútil independientemente del coste o la disponibilidad que se tenga de él.

Los conflictos aparecen ante la percepción del tratamiento fútil por parte de los clínicos y de los pacientes y familiares: mientras unos los plantean como tratamientos ilógicos y crueles, los segundos pueden considerar su retirada como de falta de lucha por su vida y abandono por parte de los sanitarios. El planteamiento de la futilidad con el paso de los años ha evolucionado desde la confrontación directa de médico-paciente/familiares hasta una época más reciente en que se planificaron en determinados hospitales comités de ética para dilucidar que tratamientos debían o no ser continuados. Las últimas recomendaciones insisten en la negociación inteligente con los pacientes y familiares agotando las vías de diálogo y comunicación, mientras se siguen proporcionando los cuidados en los pocos casos en los que no se alcance un consenso, ya que de forma global los costes y la evitación de traumas en los familiares lo hacen recomendable ¹³².

1.10.3 Limitación del esfuerzo terapéutico

El ingreso de un paciente en Intensivos es a menudo un último intento terapéutico, muchas veces para ganar tiempo a la enfermedad permitiendo que los tratamientos iniciados surtan efecto. Asumir que este intento ha fallado, los objetivos terapéuticos han cambiado y debemos pasar del intento de curación a los cuidados paliativos o lo que es lo mismo, de la curación al confort, es difícil. Este tránsito es uno de los aspectos más complicados de los cuidados sanitarios en UCI, principalmente por dos razones: la primera es el fuerte instinto de supervivencia de los humanos, que nos hace rechazar y luchar contra la idea de la muerte; en segundo lugar, está la imposibilidad que tiene la medicina de dar una certeza absoluta, al ciento por ciento, en la predicción del futuro cercano de la enfermedad, bien sea en forma de muerte o calidad de vida futura. Ante esta incertidumbre y la alternativa de la muerte muchos pacientes estarían dispuestos a pagar un alto precio para seguir en la lucha contra la enfermedad ¹³³.

Asumimos tres principios éticos acerca de la limitación del esfuerzo terapéutico (LET):

- 1) La retirada (en inglés, *withdraw*) o no inicio (en inglés, *withhold*) de las terapias de soporte vital son acciones equivalentes
- 2) Existe una importante distinción entre matar o permitir la muerte. La LET «permite» la muerte en el sentido de no evitarla, pero no la «produce».
- 3) La doctrina del “doble efecto” permite un perfecto razonamiento ético para proporcionar alivio del dolor y de otros síntomas con analgésicos y sedantes, aunque éstos contribuyan de forma no intencionada a acelerar el proceso de la muerte ¹³⁴.

Sobre la retirada (“*withdraw*”) o no inicio (“*withhold*”) de medidas existen numerosas investigaciones que muestran que los clínicos se muestran mucho más confortables con la LET basadas en la no iniciación de nuevas medidas que en la retirada de las ya existentes. Las razones son complejas, pero pueden estar en relación a que en el primer caso se trata de un acto pasivo, mientras que en la retirada se ejerce una acción activa. A pesar del

componente psicológico, los análisis filosóficos y legales concuerdan en que los clínicos no deberían hacer distinciones entre ambos procedimientos ¹³⁵, ya que la decisión de iniciar o continuar una terapia debe basarse sólo en el supuesto de sus beneficios frente a los perjuicios que causa al paciente. Además, en muchos casos, su efecto sólo puede ser evaluado tras el inicio de la misma. Si un clínico es contrario a la retirada de medidas, puede decidir no iniciar un tratamiento que pueda apreciarse posteriormente como beneficioso, y por lo tanto haberse precipitado en la decisión de LET.

En España no existe una legislación específica que regule la LET en pacientes terminales o en pacientes críticos con medidas de soporte vital. Sin embargo, se considera una buena práctica clínica la retirada o no comenzar con las medidas de soporte vital en los casos que supongan una prolongación inadecuada de la vida, cuando los deseos de los pacientes o la futilidad del tratamiento así lo indiquen. Esta decisión final requiere el acuerdo confidencial entre los profesionales y los pacientes o sus representantes ¹³⁶.

1.10.4 Voluntades anticipadas

Los médicos y los familiares a menudo no conocen los deseos de los pacientes acerca de las preferencias sobre el final de su vida. Para que los enfermos se planteen estas situaciones, los médicos deben discutir las preferencias con ellos anticipadamente, mientras puedan expresarse por sí mismos. Los pacientes con cánceres avanzados en los que se plantean discusiones del final de la vida parecen tener una mejor calidad de vida antes de la muerte, y sus familiares menor número de trastornos psiquiátricos como depresión o ansiedad, frente a aquellos que no lo hacen ¹³⁷.

Las Voluntades Anticipadas (VA) se han propuesto como una forma de asegurar los deseos del paciente una vez se encuentre incapacitado para expresarlos ¹³⁸. El enfermo puede reflejar sus preferencias de forma escrita en el Documento de Instrucciones Previas (DIP) o el Documento de Voluntades Anticipadas (DVA), también conocido popularmente como Testamento Vital. La participación del enfermo tras una información adecuada, la deliberación con el equipo sanitario que le atiende y la implicación de los familiares o

allegados se encuadra en un proceso amplio que se ha denominado Planificación de Cuidados y Tratamientos (Advance Care Planning)¹³⁹.

Dentro de los EH, el grupo en el que se ha mostrado más interés en la Planificación de Cuidados y Tratamientos es el de los TPH, debido a la elevada mortalidad que tienen (varía entre el 7-47 % en los primeros 100 días tras el trasplante, dependiendo del tipo de trasplante y características del paciente¹⁴⁰). En un trabajo reciente se informó en un grupo de 155 TPH un 39 % de DVA que constaban en la historia clínica, predominando los pacientes de mayor edad, con nivel educativo más elevado y en su mayoría TPH alogénicos. En tan sólo un 16 % de los casos habían consultado con sus propios médicos las medidas de soporte vital deseadas. Concluyen que, aunque el porcentaje de DVA era más alto que en la población general e incluso superior al de pacientes oncológicos que acabaron en UCI (15 %) ³⁴, se debería seguir insistiendo para mejorar la planificación de directrices avanzadas, dado el elevado riesgo de incapacidad de decisión y muerte que el trasplante supone ¹⁴¹.

1.10.5 Calidad de vida

Una evaluación ideal del pronóstico debe estar basada en múltiples aspectos incluyendo la calidad de vida en relación con la salud (CVRS). Los síntomas de dolor, estrés, insomnio, depresión y ansiedad son frecuentes en pacientes que sobreviven a una patología crítica ^{142,143}, y sus principales consecuencias a largo plazo son la reducción de la capacidad funcional, e incluso la dificultad para una vida social normal.

Existen pocos estudios que analicen la calidad de vida en los EH que han sufrido un ingreso en UCI, tal vez por tratarse de enfermedades muy graves, donde los principales esfuerzos se han centrado en la mortalidad como objetivo principal del análisis. En una cohorte de 100 enfermos con cáncer, entre los cuales había 20 con enfermedad hematológica, en los que se hizo un seguimiento posterior a su ingreso en UCI, se informaron experiencias dolorosas o desagradables hasta en un 75 % de los enfermos encuestados ¹⁴⁴. Yau et al ¹⁴⁵ estudiaron 92 EH que ingresaron en UCI y comprobaron que

la mayor parte de los supervivientes percibían como buena su CVRS, después de 1 año de haber estado ingresados.

1.11 Reevaluaciones seriadas de la disfunción de órganos de los EH ingresados

Aunque la disfunción de órganos sea un buen indicador de la gravedad de los pacientes y por ende de la probabilidad de muerte, los datos de que disponemos no nos permiten discriminar con una sola determinación al ingreso los enfermos que sobrevivirán con respecto de los que morirán ^{30,55}. Sin embargo, la evolución de la disfunción orgánica en los primeros días de tratamiento de soporte puede ser fundamental para predecir el pronóstico ¹¹³. El SOFA durante los primeros días de estancia en UCI ha sido utilizado con éxito como marcador pronóstico en grandes series de pacientes críticos, donde tanto el incremento progresivo de este índice como el SOFA máximo y medio han sido informado como útiles en este menester ¹⁰⁸. Cornet et al ⁷⁵ publicaron uno de los primeros trabajos del uso del SOFA en una serie retrospectiva de 58 EH críticos, con conclusiones en la misma línea. Mediante el uso del MODS (Multiorganic Dysfunction Score) de forma seriada se hizo una valoración pronóstica evolutiva estudiando la diferencia en la disfunción de órganos entre el día 5º de estancia y el día de admisión en un grupo de EH: entre los pacientes en que había una mejoría de 2 puntos o más, se registró una baja mortalidad hospitalaria (29 %), mientras que en los pacientes en que no hubo mejoría en la disfunción orgánica, o ésta fue igual o inferior a 1 punto la mortalidad se elevó al 81% ⁵⁷. Rubenfeld et al ⁷, informaron una mortalidad del 100 % en un grupo de pacientes con TPH, al evaluar al 4º día de ventilación mecánica la asociación del fallo respiratorio con inestabilidad hemodinámica y fallo renal o hepático (la supervivencia global de la serie fue del 13 %).

Como hemos comentado en apartados anteriores (1.6.8 y 1.6.9), también es importante valorar si el fallo orgánico aparece durante la estancia en UCI: en un grupo de 188 enfermos críticos con cáncer con al menos 2 fallos de órganos, de los que 103

sobrevivieron al menos 4 días en UCI, en el subgrupo de enfermos en los se les añadieron drogas vasoactivas, se les intubó o se iniciaron las TDE más allá de las 72 horas de ingreso no hubo ningún superviviente^{88,94}. Estos resultados sugieren que el fallo de órganos que aparece una vez ingresado en UCI el enfermo tiene una mayor influencia en el pronóstico que el fallo de órganos en el momento del ingreso. La explicación más simple es que si aparece el fallo orgánico a pesar de ser aplicado un tratamiento de soporte intensivo, la probabilidad de que el enfermo se deteriore lógicamente será mayor. Los EH en los que se reduce el número y gravedad de los órganos, es más probable que sobrevivan, y pueden beneficiarse de la continuación un tratamiento agresivo. Por el contrario, en los enfermos en los que el fallo y gravedad de los órganos no se reduce, e incluso se incrementa con nuevas disfunciones orgánicas en los primeros días de evolución en UCI, debería cuestionarse la posibilidad de la limitación de esfuerzo terapéutico (LET)^{88,94}. Este es el planteamiento del grupo de Azoulay que propone facilitar el ingreso en Intensivos a una gran proporción de enfermos con cáncer, entre ellos EH (“The ICU Trial”⁹⁴), exceptuando aquellos encamados o con escasas posibilidades terapéuticas de su patología basal, y evaluar la LET o la continuidad terapéutica a los 5 días basándose en la disfunción progresiva de órganos.

En la década de los 90, en el Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV) el planteamiento del ingreso en UCI de pacientes hematológicos ocasionaba controversias entre los respectivos especialistas. Los hematólogos, defendiendo el hecho que el paciente estaba libre de enfermedad activa o en proceso de curación y que la nueva complicación aguda aparecida merecía un tratamiento máximo; y los intensivistas aduciendo que una complicación aguda en este grupo de pacientes comportaba una muerte segura, bien en UCI o en sala de hospitalización.

Debido a esta situación, y coincidiendo con la publicación en el año 1998 de la escala pronóstica específica de valoración de pacientes con cáncer que requerían ingreso en UCI, el ICMM ¹⁰, se formó una comisión conjunta de los Servicios de Intensivos y Oncohematología compuesta por 5 miembros: 2 intensivistas, 2 hematólogos y 1 oncólogo: entre los cuales se encontraban los directores y el doctorando de esta tesis.

Se confeccionó un documento de consenso para la valoración inicial de los pacientes comentados (figura 2). Se discutían los casos ante los primeros indicios de empeoramiento del paciente en sala de hospitalización, para decidir de forma conjunta y pausada si en ese momento o en caso de deterioro y aparición de criterios de gravedad, el enfermo debería ingresar en UCI, evitando de esta forma, conflictos entre los especialistas de los respectivos servicios. Se acordó el análisis y seguimiento de los pacientes que finalmente acababan ingresando en intensivos.

La estrecha colaboración que surgió entre los componentes de la comisión ha sido el germen de esta tesis doctoral.

VALORACIÓN INICIAL DEL ENFERMO ONCOLÓGICO PARA DETERMINAR
SU INGRESO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

CONSENSO SERVICIOS UCI-ONCOHEMATOLOGÍA

Hospital Clínico Univesitario Valencia

El ingreso en el servicio de Cuidados Intensivos de enfermos oncológicos durante un proceso patológico agudo ha supuesto una fuente de conflictos, dada la complejidad de estos pacientes unida a la alta mortalidad que presentan. Para facilitar la toma de decisiones en este aspecto, representantes de ambos servicios hemos acordado considerar los siguientes puntos:

1. *EXPECTATIVA DE SUPERVIVENCIA SEGÚN LA ENFERMEDAD DE BASE, EDAD Y CALIDAD DE VIDA PREVIA*
2. *FRACASO MULTIORGÁNICO (FMO) ESTABLECIDO*
3. *RESPUESTA-EXPECTATIVAS TERAPEÚTICAS*
4. *ESTADO GENERAL DEL PACIENTE (ASPECTO CLÍNICO GLOBAL)*

Figura 2. Primera página del documento de consenso para la valoración del ingreso de pacientes oncohematológicos en UCI, diseñada en 1998.

2. HIPÓTESIS

Existen variables clínicas e índices pronósticos que permiten establecer la probabilidad de muerte en pacientes con neoplasias hematológicas cuando se propone su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). La valoración evolutiva de estos índices pronósticos puede aumentar su potencia predictora y tener utilidad en la toma de decisiones tras el ingreso en UCI.

3. OBJETIVOS

3.1 Principales

1. Identificar los factores de riesgo que puedan predecir la mortalidad de los enfermos hematológicos que requieren ingreso en UCI.
2. Validar los índices pronósticos APACHE II, ICMM, SOFA y valoración evolutiva del índice SOFA en este grupo de pacientes.

3.2 Secundarios

Analizar la mortalidad de los enfermos hematológicos que ingresan en UCI, en función de la enfermedad de base, edad, intensidad del tratamiento antineoplásico y según el año de ingreso en UCI.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1 Pacientes

Se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años con una EH activa o en proceso de curación que estuvieran inmunodeprimidos, bien por la misma EH o en relación al tratamiento quimioterápico o corticoideo a altas dosis (> 40 mg/día) pautado, y que ingresaran en UCI por una complicación aguda. Se excluyeron a los enfermos coronarios, con cirugía programada, y también a pacientes con antecedentes de EH curada, considerados como inmunocompetentes.

4.2 Centro

El Hospital Clínico Universitario de Valencia está ubicado en el centro de la ciudad de Valencia, junto a la Facultad de Medicina. Es un centro de referencia hospitalario que atiende a una población de 350000 habitantes y cuenta con 623 camas con todas las especialidades médicas.

El Servicio de Hematología y Oncología Médica dispone de 28 camas de hospitalización, seis de ellas forman parte de una Unidad de Trasplante Hematopoyético que dispone de sistemas de aireación con filtros HEPA y presión positiva, preparadas para aislamiento de pacientes con un elevado grado de inmunodepresión, utilizadas prioritariamente en los TPH alogénicos. Anualmente se contabilizan en este Servicio 1200 ingresos hospitalarios y 450 nuevos diagnósticos hematológicos.

El Servicio de Cuidados Intensivos es una unidad polivalente médico-quirúrgica de 16 camas, que atiende anualmente a 1000 pacientes críticos. Se nutre tanto de los pacientes del propio hospital, como de hospitales de primer y segundo nivel a los que ofrece

referencia. Es el servicio encargado de dar soporte vital a los pacientes graves procedentes del Servicio de Hematología y Oncología Médica.

4.3 Tipo de estudio

Se ha analizado una cohorte prospectiva con inclusión de 98 EH consecutivos ingresados en UCI en un periodo de 9 años (1998-2007) por una enfermedad aguda grave. Tras la publicación del trabajo de Ferreira et al ¹⁰⁸ sobre la aplicación del índice SOFA de forma seriada sobre una población general de pacientes críticos, se decidió aplicar esta escala retrospectivamente en la cohorte; así mismo, se incluyó una cohorte histórica de 25 pacientes previa al año 1998 (1996-1997), haciendo un análisis secundario para intentar valorar la influencia del periodo de ingreso en la predicción pronóstica.

4.4 Recogida de variables. Cálculo de índices pronósticos

Para la recogida de datos se seleccionaron las variables que podían influir de un modo u otro en el pronóstico del EH ingresado. La recogida fue realizada por un único observador, el doctorando de esta tesis, de forma prospectiva con excepción de la cohorte histórica, y la valoración del SOFA seriado en el conjunto de cohortes (1996-2007); todo ello sobre un formulario diseñado a tal efecto a partir de las gráficas y analíticas de cada paciente. En caso de pacientes con varios ingresos en UCI, se consideró sólo el primero de ellos.

Las variables generales recogidas fueron las siguientes:

Datos demográficos, tipo de enfermedad hematológica, enfermedad aguda que motivó el ingreso en UCI, existencia o no de progresión de la EH, estado funcional previo al ingreso hospitalario (basado en la escala del Eastern Cooperative Oncology Group Scale ⁶³).

Las variables clínicas, analíticas o terapéuticas recogidas fueron:

Tensión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, cociente PaO₂/FiO₂, número de neutrófilos, linfocitos y plaquetas, cifras de urea, creatinina, bilirrubina y albúmina séricas, tipo de tratamiento inmunosupresor empleado (quimioterapia intensiva o convencional, trasplante autólogo o alogénico, tratamiento corticoideo). Durante la estancia del paciente en UCI se registró la necesidad de ventilación mecánica, los requerimientos de drogas vasoactivas (dobutamina, dopamina, noradrenalina y/o adrenalina), la presencia de arritmias y la existencia de fallo de órgano, definido por una puntuación SOFA igual o mayor de 3 en cada sistema orgánico¹⁰⁷.

Se calcularon los índices pronósticos APACHE II, ICMM y SOFA con los peores valores obtenidos al ingreso del paciente y a las 24 horas de estancia en UCI según las recomendaciones publicadas^{10,40,107}.

En el análisis secundario, se recogió el SOFA al ingreso, a las 24 horas, y consecutivamente cada 48 horas hasta el alta de UCI o éxitus del enfermo. Se consideró el ingreso, o día cero, desde que el paciente es admitido en UCI hasta las 8 a.m del día siguiente, y los días sucesivos de 8 a.m a 8 a.m. Se evaluó el SOFA en el momento de ingreso en UCI, a las 24 horas, el SOFA máximo (día con mayor puntuación SOFA), SOFA medio y se estudiaron las variaciones del SOFA (diferencia del SOFA al ingreso con respecto al último SOFA registrado [alta o éxitus] y el SOFA máximo)¹⁰⁸.

4.5 Consideraciones metodológicas al desarrollar escalas de gravedad.

Para realizar una valoración adecuada de las escalas de gravedad se debe determinar la precisión (discriminación y calibración), la fiabilidad, la validez de contenidos y el rigor metodológico¹⁴⁶ en su desarrollo. Posteriormente, se debe realizar la validación del índice en una muestra independiente.

4.5.1 Precisión: discriminación y calibración

Aunque existen diversas medidas para evaluar la precisión de los índices pronósticos, en la mayoría de trabajos se utiliza el área bajo la curva ROC para valorar la discriminación y la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow para la calibración del modelo ¹⁴⁷.

Discriminación del modelo. Curvas ROC:

La discriminación del modelo describe la capacidad para distinguir los enfermos que morirán con respecto a los que vivirán. Se describe mediante el área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic) ¹⁴⁸ (figura 3). Muestra la relación entre la tasa de verdaderos positivos (sensibilidad), en ordenadas, y la tasa de falsos positivos (1-especificidad) en abscisas. Los límites del área bajo la curva ROC van desde un límite inferior de 0,5 que sería equivalente al azar a la hora de distinguir unos pacientes de otros, hasta una discriminación perfecta de 1. La curva ROC debe ser al menos mayor de 0,7. Se considera que un modelo discrimina bien cuando el área bajo la curva es mayor de 0,8 y son excelentes las superiores a 0,9. Un área bajo la curva ROC de por ejemplo 0,85 significaría que un paciente fallecido seleccionado aleatoriamente tendría un índice pronóstico de mayor gravedad el 85 % de las veces, comparado con un superviviente elegido al azar. No significa que se acierte con la probabilidad de muerte o mortalidad observada en un 85 %, ya que el área bajo la curva ROC discrimina en todo el rango de predicciones del índice.

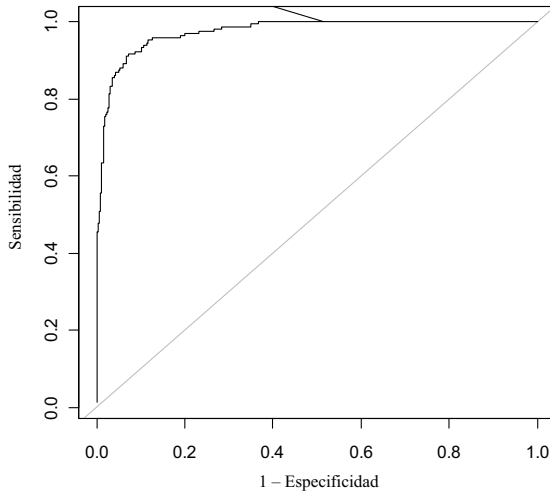


Figura 3. Curva ROC. La bisectriz del primer cuadrante delimita el 50 % de área (discriminación debida al azar).

Calibración del modelo:

La calibración compara la mortalidad observada con la predicha por el modelo dentro de estratos de gravedad. Los pacientes se agrupan en subgrupos, de 5 ó 10 según el número de enfermos de acuerdo con su mortalidad predicha. Se utiliza la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow ¹⁴⁹. Se considera una buena calibración si no rechazamos la hipótesis nula de diferencias significativas entre los valores predichos y los observados ($p\text{-valor} \geq 0,05$). Cuanto mayor es la p mejor se supone la calibración. Debe ser interpretada con cautela, ya que es muy sensible al número de sujetos incluidos.

Una medida simple y muy utilizada, derivada de la calibración, es la *Tasa de la mortalidad estandarizada (TME)*, que se calcula dividiendo el número de muertes observadas por el número de muertes esperadas. El conflicto aparece si el cociente es superior a 1. La forma de calcular las muertes esperadas es sumando todas las probabilidades de muerte obtenidas por el índice de mortalidad usado.

4.5.2 Fiabilidad (reliability) del índice pronóstico

La fiabilidad se refiere a la concordancia en la obtención de los mismos resultados al usar la escala pronóstica entre distintos observadores, y analiza el acuerdo existente en la recogida de los datos necesarios para valorar el índice. Cuanto más subjetivas y sujetas a interpretación sean las variables recogidas, peor será la fiabilidad de la escala; por ejemplo, si se recoge el nivel de conciencia en un paciente intubado y sedado, las posibles discrepancias entre los observadores es obvio que serán mayores. La fiabilidad se valora en un mismo observador mediante varias técnicas, que se expresan en un rango que va desde 0 (error completo) a 1 (sin error); se considera que un coeficiente de fiabilidad superior a 0,7 es aceptable, es decir que el error en la valoración del índice no es superior a un 30 %. La fiabilidad entre observadores se evalúa mediante el índice Kappa.

4.5.3 Validez de contenidos (content validity)

La validez de contenidos refleja la comprensión o coherencia del modelo¹⁴⁶. La mortalidad no sólo depende de la alteración de las variables fisiológicas medidas o de la comorbilidad de base, sino que puede estar influida por otros factores que son difíciles de cuantificar, como por ejemplo, el tiempo que se ha mantenido el fallo de órganos antes de iniciarse el tratamiento, o si el ingreso fue programado o urgente entre otros. Por otro lado, la inclusión de excesivas variables reduciría la fiabilidad y el rendimiento del modelo, ya que algunas de ellas podrían relacionarse con el pronóstico sólo por el azar. De ahí la importancia de emplear el menor número de variables que tengan realmente impacto en aquello que se pretende medir.

4.5.4 Rigor metodológico

Se deben evitar errores en el desarrollo del modelo. Son preferibles grandes bases de datos de enfermos, a ser posible de distintos hospitales, para evitar sesgos dependientes de los factores locales. Las variables de laboratorio deberían ser las que se recogen de

forma habitual y las reglas de recogida de la muestra deben ser claras, para poder ser aplicadas uniformemente y así evitar posibles sesgos y la pérdida en la recogida de datos.

4.5.5 Validación

Una vez desarrollado el modelo se debe realizar una validación de la escala en una población independiente para valorar si el índice se puede aplicar adecuadamente en dicho medio. Se realiza mediante la cuantificación de las escalas en la población estudiada, hallando la discriminación (curva ROC) y la calibración del modelo en dicha serie. Este ha sido uno de los objetivos de esta tesis.

4.6 Protocolos de actuación en el Servicio de Medicina Intensiva del Clínico de Valencia. Medidas de soporte vital. Material disponible.

En la UCI del Hospital Clínico de Valencia se deciden el tipo de medidas de soporte vital, así como el momento y forma de su aplicación, en función de protocolos propios de actuación y de consensos internacionalmente aceptados. No obstante, cada profesional ajusta su criterio a la situación clínica concreta y adopta la decisión final.

En líneas generales, los criterios para iniciar las diferentes medidas de soporte son las siguientes:

En caso de *insuficiencia respiratoria aguda parcial*, se inicia la administración de oxígeno con mascarilla de alto flujo tipo ventimask[®], hasta cifras máximas del 50 % de FiO₂; si pese a ello la saturación de oxígeno (SaO₂) no se ha normalizado, se opta por seguir con un sistema de bajo flujo con mascarilla con reservorio de oxígeno a 15 l/min; normalmente estas primeras medidas suelen aplicarse cuando el paciente se encuentra en sala de hospitalización o en Urgencias Médicas (UMED). Si persiste la situación de desaturación de oxígeno o una taquipnea superior a 35 rpm, se inicia, con el concurso del especialista de

Medicina Intensiva (MI), en sala o en UCI, mientras no existan contraindicaciones, la ventilación no invasiva con CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) o con un ventilador con dos niveles de presión (tipo BiPAP Vision Respiration[®]). Se intentan mantener métodos de VMNI siempre que no exista empeoramiento clínico o riesgo inminente de parada respiratoria. Se decide intubar al enfermo si se detecta falta de tolerancia a la máscara facial, presencia de deterioro neurológico, inestabilidad hemodinámica, progresión en el fracaso multiorgánico (FMO) o deterioro en el intercambio gaseoso, bien por hipoxemia mantenida o por acidosis respiratoria no corregida, o en situaciones donde, a pesar de mantener una SaO₂ y un PH arterial adecuados, persista una taquipnea superior a 35 rpm con una FIO₂ > 85 %, o también siempre que aparezca cualquier evento que obligue a tener la vía aérea controlada, como por ejemplo una hemorragia digestiva alta (HDA) importante, etc.

En el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Clínico se dispone de aparatos de ventilación mecánica convencional de última generación, renovados periódicamente con el paso de los años (desde los Servos 300 de Siemens en la década de los 90, hasta los Engstrom Carestation de General Electric, el Evita XI de Dräger o los Galileo Gold, S1 y S5 de Hamilton, en la década del 2000). Se aplican medidas de ventilación protectora pulmonar en el SDRA, con volúmenes corrientes reducidos de 6 ml/kg y PEEP adecuada según una tabla preestablecida o tras un estudio de mecánica pulmonar, especialmente tras los avances aparecidos en el ámbito de los Cuidados Intensivos²⁵.

La estabilización *hemodinámica* con el objetivo recomendado de conseguir una presión arterial media de 65 mm de Hg, se realiza mediante la infusión de volumen y/o asociando sustancias vasoactivas (dobutamina, dopamina, noradrenalina), valorando la precarga por diferentes métodos tanto estáticos como dinámicos, y en ocasiones, cuando la coagulopatía del paciente lo permite, monitorizando de forma continua el gasto cardíaco normalmente mediante valoración hemodinámica mínimamente invasiva de la onda de pulso arterial con sistemas como el PiCCO de Pulsion[®], el Vigileo de Edwards[®] o al menos mediante una valoración hemodinámica ecocardiográfica.

Las *técnicas de soporte renal* han ido variando con el paso de los años, tanto en la forma y material como en el momento de su aplicación. En la mayor parte de EH con fracaso renal se emplean técnicas de depuración extrarrenal continua (TDEC), ya que la disfunción renal suele estar asociada a inestabilidad hemodinámica. Las últimas tendencias apoyan la aplicación de las TDEC de forma precoz, basándose en los nuevos sistemas de clasificación de la disfunción renal (RIFLE, AKIN)^{150 151}.

En la UCI del Hospital Clínico de Valencia se ha trabajado con los sistemas de depuración continua de Hospal®; desde principios de los años 90, con los sencillos sistemas de arterio-vena propulsados por el propio corazón del paciente, hasta los más modernos PrismaFlex® con posibilidad de realización de hemofiltración con altos flujos. En los casos de pacientes con estabilidad hemodinámica, existen 4 camas preparadas con tomas de agua dispuestas para poder ser utilizadas por aparatos de diálisis convencional, que son aportados por el Servicio de Nefrología con su propia enfermería.

En cuanto a las *medidas de aislamiento*, los enfermos inmunodeprimidos se ubican en las habitaciones de UCI habilitadas con puertas y se adoptan medidas de aislamiento de contacto y aéreo con gorro, bata, mascarilla y guantes. No se dispone de salas con capacidad de generación de presión positiva o negativa o con sistemas de filtros HEPA (filtros de partículas de alta eficiencia).

4.7 Manejo de los datos y análisis estadístico

En primer lugar se llevó a cabo un análisis exploratorio de todas las variables incluidas en el presente estudio, resumiendo sus valores mediante las correspondientes tablas de frecuencias para las variables cualitativas y los principales estadísticos de resumen para las variables cuantitativas. Como medidas de localización de las variables cuantitativas se han utilizado tanto medias como medianas (equivalente robusto de la media cuyo valor está protegido del posible efecto de los valores extremos), mientras que como medidas de

dispersión se han empleado tanto desviaciones típicas como rangos. También se han utilizado gráficas para resumir las principales variables de interés, seleccionado aquellas más adecuadas según la naturaleza de las variables objeto de estudio.

Se validaron los índices pronósticos APACHE II, SOFA e ICMM mediante la estimación del área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic)¹⁴⁸ para valorar la discriminación, y la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow¹⁴⁹ para describir la calibración de cada modelo predictivo. Se calculó la mortalidad estandarizada con un intervalo de confianza del 95 % dividiendo la mortalidad observada por la predicha en cada modelo.

Para el análisis de la mortalidad en UCI se han ajustado modelos de regresión logística, tanto univariantes como multivariantes, que modelizan la probabilidad de sufrir el evento (fallecer en UCI) en función de los posibles factores pronóstico de interés. Para cada uno de los modelos considerados se han estimado los cocientes de ventajas (odds ratios, OR) correspondientes a los diferentes factores de interés, añadiendo además el intervalo de confianza al 95% para dichas estimaciones y el p-valor asociado al contraste sobre si el efecto del factor es o no significativo (o lo que es equivalente, si el cociente de ventajas asociado es o no igual a 1). En los análisis multivariantes se han incluido aquellos factores de interés con un nivel de significación del 10% en el modelo univariante. En todas las estimaciones se ofrecen los intervalos de confianza del 95% con el fin de evaluar la calidad de las estimaciones realizadas. Estos mismos análisis han sido aplicados para evaluar la mortalidad hospitalaria.

Para el análisis de supervivencia global se han utilizado *técnicas estadísticas de supervivencia*. Para ello, se ha calculado el tiempo de seguimiento como el tiempo transcurrido desde el ingreso en UCI hasta el éxito para los pacientes que fallecen, o hasta el fin de de la recogida de datos para los que no han fallecido (censuras). Se han obtenido curvas de supervivencia estimadas, tanto para el global de enfermos como para los subgrupos de interés, mediante el método de Kaplan-Meier. Para la comparación de curvas de supervivencia estimadas se ha utilizado la prueba de Mantel-Cox. A continuación se ha realizado un ajuste univariante del efecto de los diferentes factores de

interés sobre la supervivencia global de los pacientes mediante un modelo de regresión de Cox, evaluando en cada caso la hipótesis de riesgos proporcionales mediante técnicas diagnósticas gráficas y analíticas. Como en el caso de los modelos de regresión logística, para la construcción de un modelo multivariante se han considerado como factores pronóstico candidatos aquellos significativos desde el punto de vista univariante con un nivel de significación del 10%.

En todos los ajustes se ha considerado como estadísticamente significativos aquellos contrastes con un p-valor inferior al nivel de significación $\alpha = 5\%$. En todos los casos se han considerado contrastes bilaterales. Para realizar los diferentes análisis estadísticos presentados en el presente estudio se han utilizado los programas SPSS 15.0 y Epidat 3.1.

5. RESULTADOS

5.1 Análisis de los pacientes ingresados entre 1998-2007

En una primera sección realizaremos el *análisis descriptivo* de las características más relevantes de los pacientes ingresados en dicho periodo. Seguidamente evaluaremos la capacidad diagnóstica para predecir el fallecimiento en UCI a las 24, 72 horas y 5 días de estancia de este grupo de EH.

5.1.1 Características generales de los pacientes estudiados

Vamos a analizar en este apartado el estado y evolución de 98 pacientes ingresados en UCI durante el periodo comprendido entre el 12/01/1998 y el 16/11/2007. La figura 4 muestra el número de pacientes según el año de ingreso en el servicio de UCI.

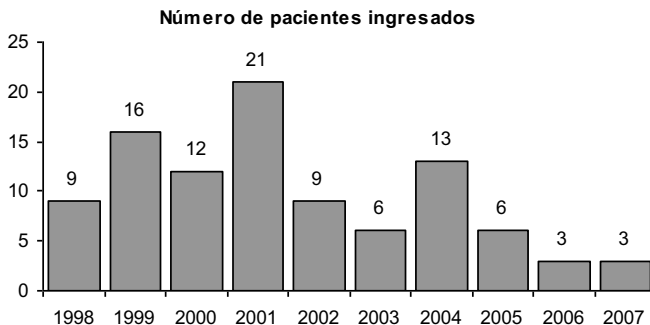


Figura 4. Pacientes incluidos en el estudio según año de ingreso en UCI.

Estos 98 pacientes incluidos en el presente estudio fueron seguidos hasta el cierre del mismo, anotando la fecha de su fallecimiento en caso de que se hubiese producido y el lugar en que se había producido (en el Servicio de UCI, en el hospital tras el alta en UCI o fuera del hospital tras recibir el alta hospitalaria). En concreto, de los 98 pacientes

incluidos en el estudio, 89 fallecieron durante el seguimiento y 9 permanecían vivos en el momento de cierre del estudio. El seguimiento mínimo para los pacientes que no fallecieron fue de 6,73 meses, y su mediana de seguimiento fue de 74,2 meses.

Total	98 (100%)
Mortalidad en UCI durante las primeras 12 horas	
No	86 (87,8%)
Sí	12 (12,2%)
Mortalidad durante la estancia en UCI	
No	33 (33,7%)
Sí	65 (66,3%)
Mortalidad durante la estancia hospitalaria	
No	24 (24,5%)
Sí	74 (75,5%)
Mortalidad antes de los 6 meses	
No	22 (22,4%)
Sí	76 (77,6%)
Mortalidad posterior a 6 meses de seguimiento	
No	9 (9,2%)
Sí	89 (90,8%)

Tabla 9. Mortalidad de la cohorte 1998-2007 en diferentes referencias temporales.

En la tabla 9, se ha descrito la mortalidad para diferentes referencias temporales, en UCI, hospital y una vez dado el alta: en las primeras 12 horas de su ingreso en intensivos, la mortalidad durante la estancia en UCI, durante la estancia hospitalaria, a los 6 meses y al final del seguimiento. Se puede observar que, de los 98 pacientes incluidos en el estudio, 12 fallecen en UCI durante las primeras 12 horas de estancia en UCI, 53 fallecen en UCI después de las primeras 12 horas y 33 sobreviven durante su estancia en UCI. De los 33 supervivientes tras su estancia en UCI, 9 fallecen a lo largo de la estancia hospitalaria. De los 24 que no fallecen durante su estancia hospitalaria, 2 fallecen antes de los 6 meses. Además, de estos 22 que no fallecen antes de los 6 meses, 13 lo hacen durante el seguimiento posterior, mientras que 9 permanecían vivos en el momento del cierre del seguimiento. En esta tabla podemos ver la relevancia destacada del éxitus en la

unidad de cuidados intensivos sobre este tipo de pacientes, que afecta al 66,3% de los pacientes analizados.

Total	Total 98 (100%)	Total	Total 98 (100%)
Sexo		Ventilación mecánica	
Hombre	65 (66,3%)	Sin ventilación mecánica	30 (30,6%)
Mujer	33 (33,7%)	Con ventilación mecánica	68 (69,4%)
Edad		Drogas presoras	
Media (Desviación típica)	51,4 (15,2)	Sin drogas presoras	28 (28,6%)
Mediana (Mínimo - Máximo)	56 (18-78)	Con drogas presoras	70 (71,4%)
Enfermedad basal		Arritmias	
Leucemia Mieloide Aguda (LMA)	28 (28,6%)	Presencia de arritmias	11 (11,2%)
Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL)	9 (9,2%)	Ausencia de arritmias	87 (88,8%)
Leucemia Mieloide Crónica (LMC)	5 (5,1%)		
Linfoma de Hodgkin	3 (3,1%)	Corticoides	
Linfoma no Hodgkin	21 (21,4%)	Sin corticoides	59 (60,2%)
Mieloma múltiple	13 (13,3%)	Con corticoides	39 (39,8%)
Síndr. Linfoproliferativo Crónico (SLPC)	5 (5,1%)	RCP	
Cáncer de Mama	7 (7,1%)	No	94 (95,9%)
Otros neoplasias sólidas	2 (2,0%)	Sí	4 (4,1%)
Otros diagnósticos hematológicos	5 (5,1%)	Fallo Respiratorio	
		No	7 (7,1%)
		Sí	91 (92,9%)
Motivo de Ingreso en UCI		Fallo Hematológico	
Insuficiencia Respiratoria Aguda	69 (70,4%)	No	23 (23,5%)
Perfil Séptico – Shock	23 (23,5%)	Sí	75 (76,5%)
Otros	6 (6,1%)	Fallo Renal	
Diagnóstico Ingreso en UCI		No	80 (81,6%)
IRA Neumonía	61 (62,2%)	Sí	18 (18,4%)
Shock séptico	17 (17,3%)	Fallo Hepático	
Hemorragia pulmonar	3 (3,1%)	No	89 (90,8%)
SDRA Otra Causa	5 (5,1%)	Sí	9 (9,2%)
Deterioro neurológico	1 (1,0%)	Fallo Cardiovascular	
Megacolon Tóxico	1 (1,0%)	No	45 (45,9%)
Edema Agudo de Pulmón (EAP)	4 (4,1%)	Sí	53 (54,1%)
Shock hemorrágico	1 (1,0%)	Fallo Neurológico	
Otros	5 (5,1%)	No	96 (98,0%)
Tratamiento		Sí	2 (2,0%)
QT convencional intensiva	27 (27,6%)	Progresión enfermedad	
TPH autólogo	19 (19,4%)	No	67 (68,4%)
TPH alogénico	23 (23,5%)	Sí	31 (31,6%)
Sin tratamiento / QT convencional	29 (29,6%)	Estadio Funcional	
Tiempo (meses) estancia en hematología antes de ingreso en UCI		Estadio 2	84 (85,7%)
Media (DT)	13,4 (11,3)	Estadio 4	14 (14,3%)
Mediana (Mínimo – Máximo)	12,5 (0-53)		

Tabla 10. Características generales de los EH ingresados en UCI entre 1998-2007.
IRA: insuficiencia respiratoria aguda; QT: quimioterapia; RCP: resucitación cardiopulmonar

La tabla 10 muestra algunas características generales de los 98 pacientes analizados, como su distribución por sexo, edad, enfermedad basal, motivo de ingreso en UCI, diagnóstico de ingreso en UCI, tratamiento, tiempo previo (meses) en oncología, presencia de ventilación mecánica, drogas presoras, arritmias, administración de corticoides, RCP, presencia de fallo respiratorio o hematológico, fallo renal o fallo hepático, fallo cardiovascular o fallo neurológico, progresión de la enfermedad y estadio funcional.

Total		Total	
Total	98 (100%)	Total	98 (100%)
Tensión Arterial Sistólica (mm Hg)		Plaquetas (x10⁹/L)	
Media (Desviación típica)	97 (30,4)	Media (Desviación típica)	60,0 (84,0)
Mediana (Extremos)	90 (38-160)	Mediana (Extremos)	28 (2-518)
Frecuencia Respiratoria		< 20	34 (34,7%)
Media (Desviación típica)	35,8 (7,5)	20-50	37 (37,8%)
Mediana (Extremos)	36 (15-53)	> 50	27 (27,6%)
APACHE II al ingreso		PaO₂/FIO₂	
Media (Desviación típica)	25,8 (7,6)	Media (Desviación típica)	150,4 (90,4)
Mediana (Extremos)	25 (7-52)	Mediana (Extremos)	125 (35-476)
< 20	21 (21,4%)	≤ 200	82 (83,7%)
20-24	25 (25,5%)	> 200	16 (16,3%)
25-29	17 (17,3%)	Urea (mg/dl)	
≥ 30	35 (35,7%)	Media (Desviación típica)	89,1 (64,4)
SOFA al ingreso		Mediana (Extremos)	72,5 (11-367)
Media (Desviación típica)	10,5 (3,4)	≤ 70	46 (46,9%)
Mediana (Extremos)	10 (3-17)	> 70	52 (53,1%)
ICCM al ingreso		Creatinina (mg/dl)	
Media (DT)	84,2 (13,2)	Media (Desviación típica)	1,94 (1,16)
Mediana (Extremos)	88 (40-99,1)	Mediana (Extremos)	1,6 (0,5-8)
< 25	0 (0,0%)	≤ 2	59 (60,8%)
25-50	3 (3,1%)	> 2	38 (39,2%)
50-75	18 (18,4%)	Bilirrubina (mg/dl)	
≥75	77 (78,6%)	Media (Desviación típica)	2,27 (3,30)
Neutrófilos (x10⁹/L)		Mediana (Extremos)	1,2 (0-22)
Media (Desviación típica)	4,297 (7,02)	≤ 1.2	43 (51,2%)
Mediana (Extremos)	1,20 (0-40,04)	> 1.2	41 (48,8%)
Neutropenia profunda (< 0,1)	20 (21,1%)	Albúmina (mg/ml)	
0,1-1	25 (26,3%)	Media (Desviación típica)	2,84 (0,69)
> 1	50 (52,6%)	Mediana (Extremos)	2,8 (1,3-4,4)
Linfocitos (x10⁹/L)		≤ 3	42 (59,2%)
Media (Desviación típica)	1,39 (3,71)	> 3	29 (40,8%)
Mediana (Extremos)	0,24 (0-22,80)		
0-1	71 (77,2%)		
> 1	21 (22,8%)		

Tabla 11. Variables clínicas y analíticas de los pacientes ingresados en 1998-2007.

La Tabla 11 resume las principales variables clínicas y analíticas recogidas en los 98 pacientes analizados, como la tensión arterial sistólica, la frecuencia respiratoria, el APACHE II al ingreso, el SOFA al ingreso, el ICCM al ingreso, el número de neutrófilos, linfocitos, plaquetas, cifras de PaO₂/FIO₂, urea, creatinina, bilirrubina o los niveles de albúmina al ingreso. Las variables cuantitativas se han recodificado considerando diferentes puntos de corte relevantes desde un punto de vista clínico, tratando además de

lograr grupos con un tamaño muestral suficiente para la correcta aplicación de las diferentes técnicas estadísticas empleadas.

5.1.2 Supervivencia en UCI según las variables al ingreso

Como hemos comentado anteriormente, de los 98 pacientes analizados, 65 (66,3%) fallecen en la unidad de cuidados intensivos. Se ha observado una estancia media en UCI de 6 días, con un máximo de días de ingreso de 47 días para un paciente que finalmente fallece y de 30 días para un paciente que finalmente es dado de alta de este servicio. Con esta información hemos construido la figura 5, en la que podemos ver, para cada día de estancia en UCI, el porcentaje de pacientes fallecidos, el de pacientes dados de alta y el porcentaje de los que continúan ingresados. Tenemos una mortalidad acumulada a las 24 horas del 13,3% (6,5% - 20,0%, IC 95%), a las 48 horas (fallecen en los días 0 o 1) del 25,5% (16,9%-34,1% , IC 95%), a las 72 horas (fallecen antes del día 3) del 31,6% (22,4%- 40,8%, IC 95%), a los 7 días (fallecen antes del día 7) del 44,9% (35,1% - 54,7%, IC al 95%) y a los 14 días del 59,2% (49,5% - 68,9%, IC 95%). Podemos ver que el 50% de pacientes ingresados en UCI fallece antes del día 10.

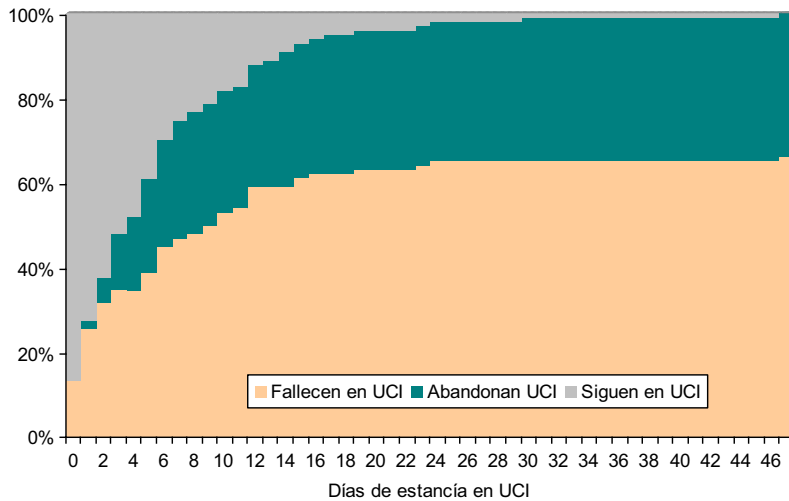


Figura 5. Evolución de los pacientes en el servicio de UCI según los días de permanencia en el servicio

A continuación vamos a evaluar la capacidad diagnóstica predictiva del fallecimiento en UCI de las variables basales recogidas a su ingreso en dicha unidad, que aplicaremos sobre los 98 pacientes incluidos en el estudio. Entre las variables recogidas al ingreso en UCI tenemos características demográficas, analíticas o de fallo de órganos. También se dispone del valor de diferentes indicadores como el SOFA, el APACHE II y el ICCM, tanto al ingreso en UCI como en algunos periodos posteriores: a las 24 horas para los tres índices y 72 horas y 5 días para el SOFA. Se realizará su validación mediante la calibración y la discriminación del modelo con curvas ROC, tal como se describió en la metodología. A continuación, ajustaremos modelos de regresión multivariantes sobre aquellas variables que expresan cierta capacidad predictiva desde el punto de vista univariante.

5.1.2.1 Supervivencia en UCI según el SOFA al ingreso

La figura 6 muestra la mortalidad en UCI según el valor de SOFA al ingreso. Podemos ver que la mortalidad registrada es mucho mayor en el grupo de pacientes con un SOFA al ingreso mayor a 12 (84,4%), mientras que es similar en los pacientes con un valor entre 9 y 12 (62,5%) y los que tienen otro menor de 9 (52,9%).

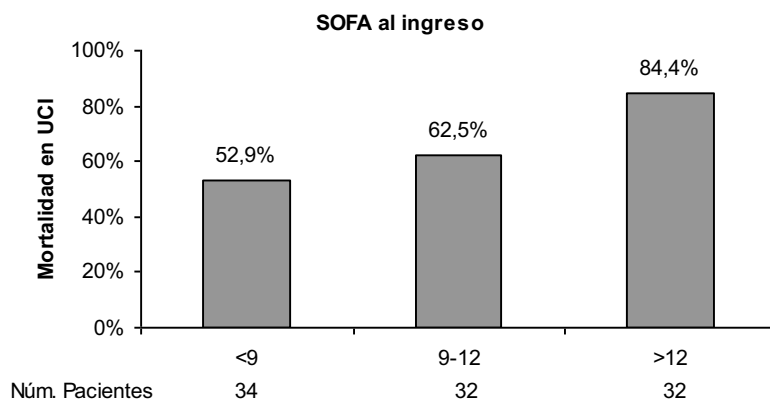


Figura 6. Mortalidad en UCI según SOFA al ingreso.

La tabla 12 muestra los principales estadísticos de resumen de los valores de SOFA al ingreso, tanto para los pacientes que fallecen en UCI como para los que sobreviven a la estancia en dicho servicio. También se muestra el resultado del ajuste de un modelo predictivo de mortalidad en UCI utilizando como factor pronóstico el valor del SOFA al ingreso, que es un factor predictivo de muerte en UCI estadísticamente significativo ($p = 0,005$), con un cociente de probabilidad (odds ratio, OR) estimado de 1,221 (es decir, un incremento del riesgo relativo de fallecer en UCI del 22,1%, con un IC del 95% entre 6,2% y 40,3%, por cada unidad de incremento del SOFA, o lo que es equivalente, que el riesgo de fallecer en UCI de un paciente con un valor x de SOFA al ingreso es de media un 22,1% superior al riesgo de un paciente con un valor de SOFA al ingreso igual a $x-1$).

	Sobreviven en UCI	Fallecen en UCI	Análisis univariante		
			OR	IC (95%)	p-valor
Total	33 (33,7%)	65 (66,3%)			
SOFA al ingreso			1,221	1,062 1,403	0,005
Media (Desviación típica)	9,1 (2,7)	11,2 (3,5)			
Mediana (Extremos)	9 (3-14)	12 (4-17)			

Tabla 12. Relación del SOFA al ingreso con la supervivencia en UCI.

Este modelo asocia una probabilidad de fallecer en UCI del 32,3% para un paciente con un SOFA al ingreso igual a 3, incrementándose al 36,8% para un SOFA al ingreso igual a 4 y ascendiendo a un 88,7% para un paciente con un SOFA al ingreso igual a 17. La figura 7 muestra las probabilidades de fallecer en UCI según el modelo mostrado en la tabla 12.

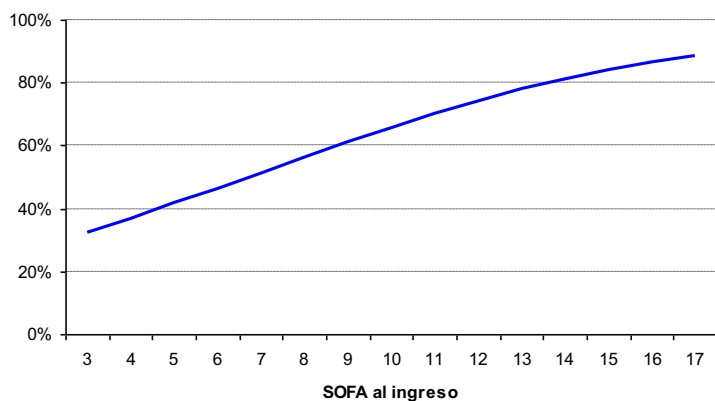


Figura 7. Probabilidad estimada de fallecer en UCI según SOFA al ingreso.

A continuación vamos a valorar la validez del modelo ajustado en la tabla 12 evaluando su calibración y discriminación. La calibración del modelo se ha evaluado mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow aplicada sobre la misma muestra de trabajo. Para ello se han definido quintiles de riesgo y se ha aplicado la prueba chi-cuadrado sobre la mortalidad en UCI observada y esperada según el modelo ajustado. El estadístico obtenido es $\chi^2 = 4,963$, al que corresponde un p-valor = 0,175, por lo que aceptamos la hipótesis nula de que el modelo está correctamente calibrado. La figura 8 muestra los

valores observados y predichos por el modelo ajustado según los valores de SOFA asignados a cada uno de los quintiles de riesgo considerados.

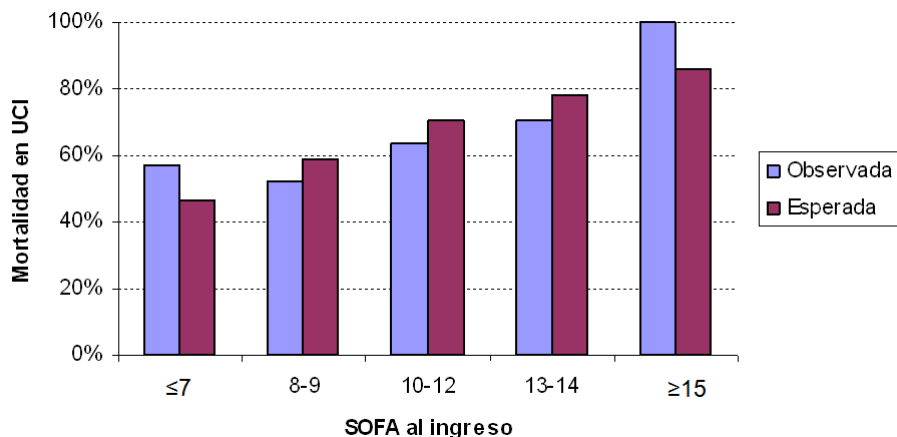
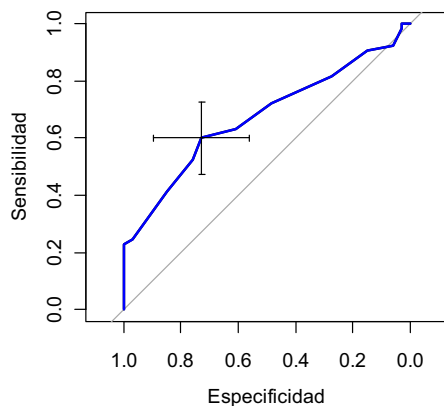


Figura 8. Mortalidad observada y esperada según el modelo predictivo basado en el SOFA al ingreso.

Como medida de discriminación se ha utilizado el área bajo la curva ROC. La figura 9 muestra la curva ROC asociada al uso del SOFA del ingreso de 0,674 (0,568-0,779; IC95%).



Exitus UCI si SOFA al ingreso	Sensibilidad	Especificidad
≥3	100,0%	0,0%
≥4	100,0%	3,0%
≥5	98,5%	3,0%
≥6	92,3%	6,1%
≥7	90,8%	15,2%
≥8	81,5%	27,3%
≥9	72,3%	48,5%
≥10	63,1%	60,6%
≥11	60,0%	72,7%
≥12	52,3%	75,8%
≥13	41,5%	84,8%
≥14	24,6%	97,0%
≥15	23,1%	100,0%
≥16	12,3%	100,0%
≥17	4,6%	100,0%
≥18	0,0%	100,0%

Figura 9. Curva ROC asociada al SOFA al ingreso como pronóstico de muerte en UCI junto con la tabla con los diferentes puntos de corte.

Podemos ver que el punto de corte con mayor *índice de Youden* (es decir, el que tiene mayor suma de sensibilidad y especificidad) es el asociado a un SOFA inicial de 11, que es el valor de SOFA a partir del cual mejor se predice la mortalidad al ingreso. En la figura 9 podemos ver la localización de este punto de corte y los intervalos de confianza del 95% asociado a los valores de sensibilidad y especificidad de la prueba diagnóstica resultante. Esta prueba tiene un índice de validez (porcentaje de pacientes para los que ofrece una correcta clasificación) del 64,3%, con una sensibilidad del 60,0% (47,3%-72,7% IC 95%), una especificidad del 72,7% (56,0%-89,4 IC 95%), un valor predictivo positivo (VPP) del 81,3% (69,3%-93,3% IC 95%) y un valor predictivo negativo (VPN) del 48,0% (33,2%-62,9% IC 95%). Este punto de corte puede modificarse para lograr mayor sensibilidad o especificidad según el coste clínico de un falso positivo o negativo según la tabla mostrada en la figura 10.

5.1.2.2 Supervivencia en UCI según el APACHE II al ingreso

La figura 10 muestra la mortalidad a UCI según el valor del índice APACHE II al ingreso. Podemos ver que la mortalidad registrada es mucho mayor en el grupo de pacientes con un APACHE II al ingreso mayor o igual a 25 (82,4% para los que tienen un valor entre 25 y 29 y 85,7% para los mayores o iguales a 30), es intermedia en los pacientes con un APACHE II entre 20 y 24 (52,0%), y es inferior en los pacientes con un APACHE II inferior a 20 (38,1%).

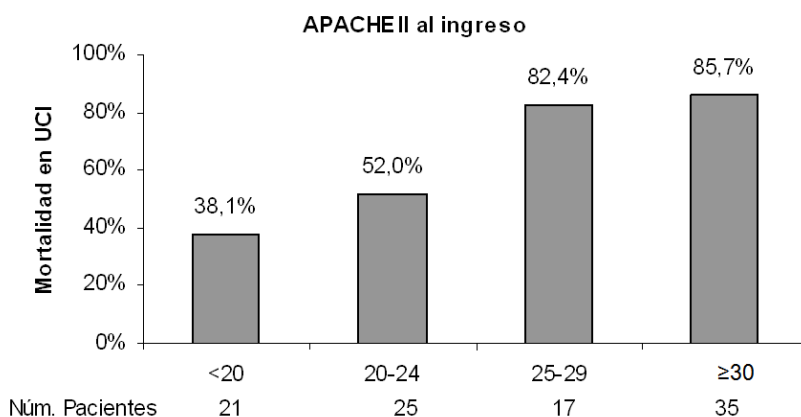


Figura 10. Mortalidad en UCI según el APACHE II al ingreso.

La tabla 13 muestra los principales estadísticos de resumen de los valores del APACHE II al ingreso, tanto para los pacientes que fallecen en UCI como en los que sobreviven a la estancia en dicho servicio. También se muestra el resultado del ajuste de un modelo predictivo de mortalidad en UCI utilizando como factor pronóstico el valor del APACHE II al ingreso, que es un factor predictor de muerte en UCI estadísticamente muy significativo ($p < 0,001$), con un cociente de ventajas estimado de 1,115 (es decir, un incremento del riesgo relativo de fallecer en UCI del 11,5%, con un IC al 95% entre 7,1% y 24,6%, por cada unidad de incremento del APACHE II).

	Sobreviven en UCI	Fallecen en UCI	Análisis univariante		
			OR	IC (95%)	p-valor
Total	33 (33,7%)	65 (66,3%)			
APACHE II al ingreso			1,155	1,071- 1,246	< 0,001
Media (DT)	21,5 (6,4)	28,0 (7,2)			
Mediana (Mínimo - Máximo)	21 (7-35)	29 (12-52)			

Tabla 13. Relación del APACHE II al ingreso con la mortalidad en UCI.

Este modelo asocia una probabilidad de fallecer en UCI del 13,5% para un paciente con un APACHE II al ingreso igual a 7, incrementándose al 99,0% para un paciente con un valor al ingreso igual a 52. La figura 11 muestra las probabilidades de fallecer en UCI según el modelo mostrado en la tabla 13.

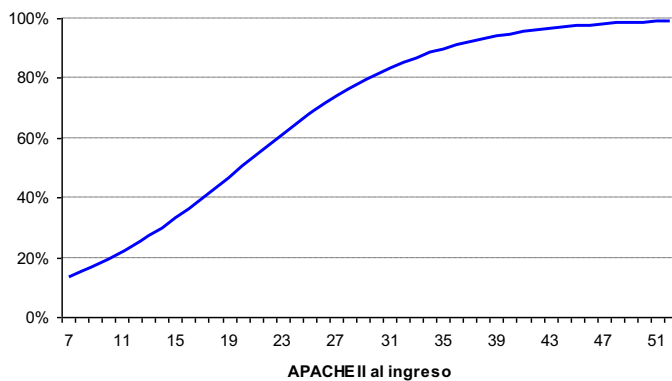


Figura 11. Probabilidad estimada de fallecer en UCI según APACHE II al ingreso.

La calibración evaluada mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow ha sido aceptable con un valor de $\chi^2 = 0,506$, al que corresponde un p-valor = 0,918. La figura 12 muestra los valores observados y predichos por el modelo ajustado según los valores de APACHE II asignados a cada uno de los quintiles de riesgo considerados.

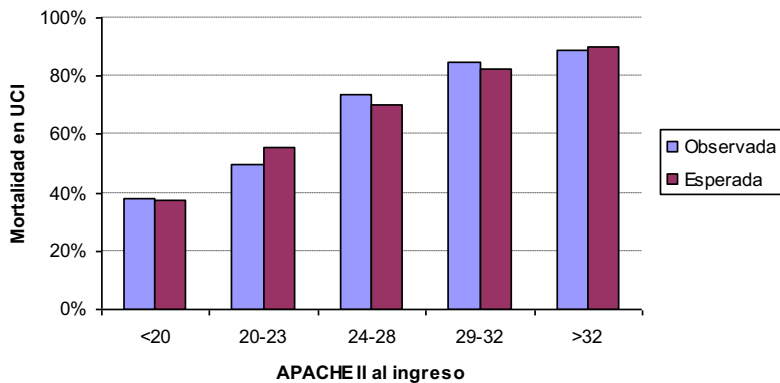


Figura 12. Mortalidad observada y esperada según el modelo predictivo basado en el APACHE II al ingreso.

La figura 13 muestra la curva ROC asociada al uso del APACHE II al ingreso con un área bajo la curva ROC de 0,747 (0,644-0,850 IC 95%).

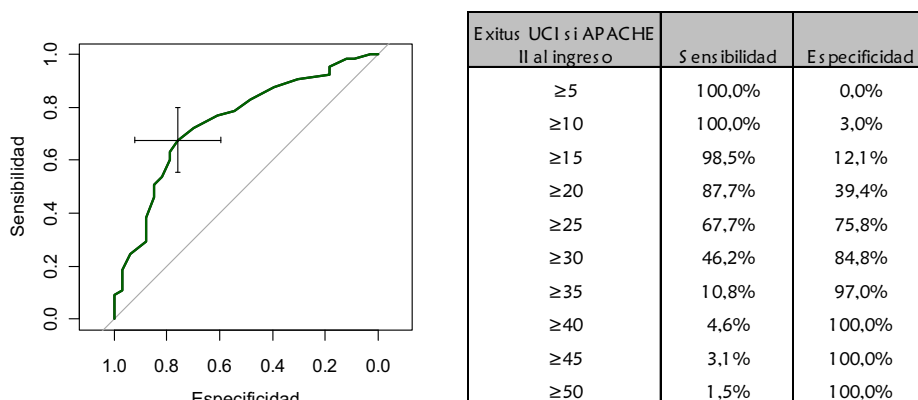


Figura 13. Curva ROC y puntos de corte asociada al APACHE II al ingreso como pronóstico de muerte en UCI.

Se ha seleccionado como punto de corte óptimo una puntuación de APACHE II inicial de 25. Esta prueba presenta un índice de validez del 70,4%, con una sensibilidad del 67,7% (55,6%-79,8% IC 95%), una especificidad del 75,8% (59,6%-91,9% IC 95%), un valor predictivo positivo (VPP) del 84,6% (73,9%-95,4% IC 95%) y un valor predictivo negativo (VPN) del 54,5% (38,9%-69,8% IC 95%). Este procedimiento clasificaría incorrectamente a 21 pacientes que fallecen en UCI y 8 pacientes que no fallecen en UCI.

5.1.2.3 Supervivencia en UCI según ICCM al ingreso

La figura 14 muestra la mortalidad en UCI según el valor del ICCM al ingreso. Podemos ver que la mortalidad aumenta considerablemente según se incrementa el valor de este índice.

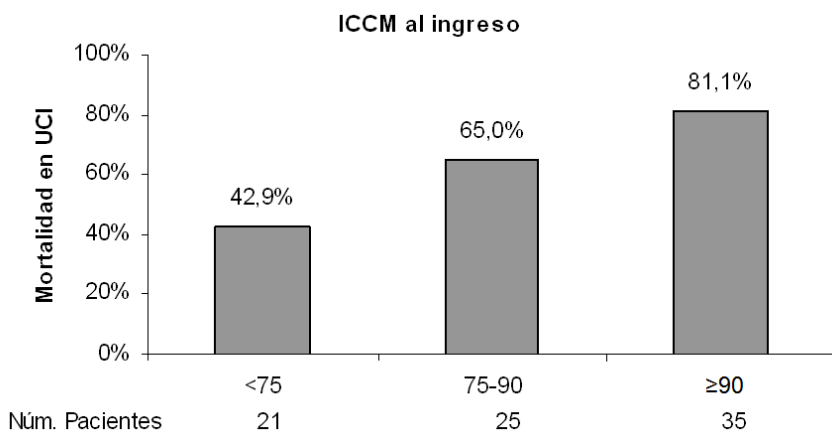


Figura 14. Mortalidad en UCI según ICCM al ingreso.

La tabla 14 muestra los principales estadísticos de resumen de los valores del ICCM al ingreso, tanto para los pacientes que fallecen en UCI como en los que sobreviven a la estancia en dicho servicio. También se muestra el resultado del ajuste de un modelo predictivo de mortalidad en UCI utilizando como factor pronóstico el valor del ICCM al ingreso, que es un factor predictivo de muerte en UCI estadísticamente muy significativo ($p = 0,001$), con un cociente de ventajas estimado de 1,063 (es decir, un incremento del

riesgo relativo de fallecer en UCI del 6,3%, con un IC del 95% entre 2,5% y 10,2% por cada unidad de incremento del ICCM).

	Sobreviven Fallecen		Análisis univariante		
	a UCI	en UCI	OR	IC (95%)	p-valor
Total	33 (33,7%)	65 (66,3%)			
ICCM al ingreso			1,063	1,025 - 1,102	0,001
Media (DT)	77,5 (15,9)	87,6 (10,1)			
Mediana (Extremos)	82 (40-98)	90 (57-99)			

Tabla 14. Relación del ICCM al ingreso con la mortalidad en UCI

La figura 15 muestra las probabilidades de fallecer en UCI según el modelo mostrado en la tabla 14.

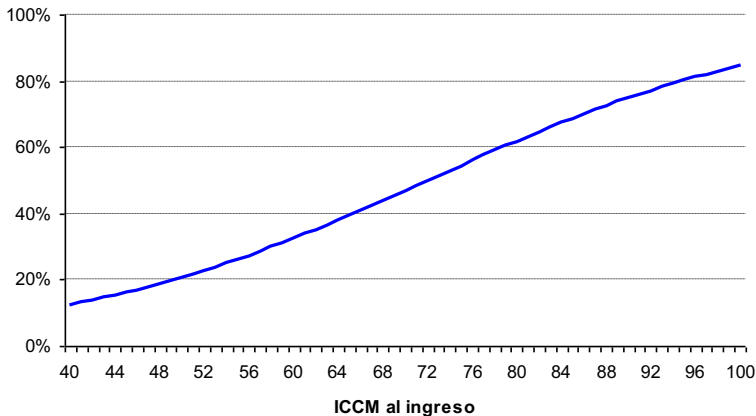


Figura 15. Probabilidad estimada de fallecer en UCI según ICCM al ingreso.

Al calibrar el modelo el estadístico obtenido es $\chi^2 = 2,648$, al que corresponde un $p = 0,449$, por lo que aceptamos la hipótesis nula de que el modelo está correctamente calibrado. La figura 16 muestra los valores observados y predichos por el modelo ajustado

según los valores de ICCM al ingreso asignado a cada uno de los quintiles de riesgo considerados.

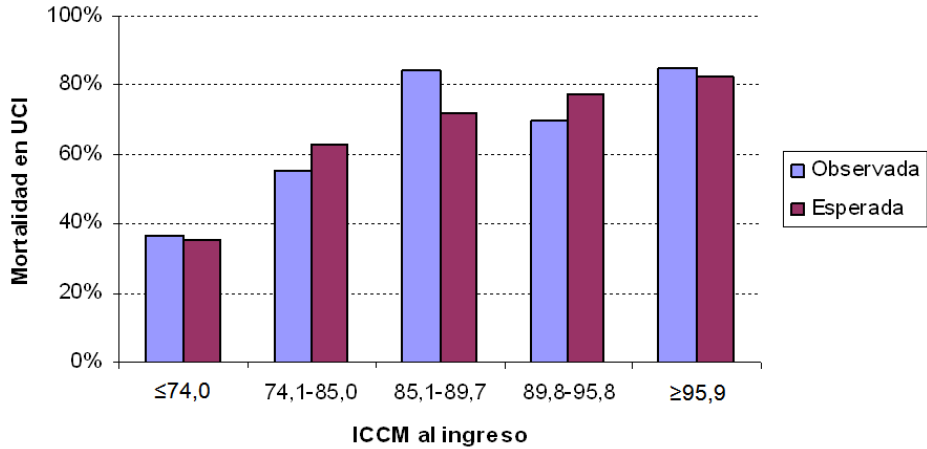


Figura 16. Mortalidad observada y esperada según el modelo predictivo basado en el ICCM al ingreso.

En la figura 17 se muestra un área bajo la curva ROC asociada al ICCM al ingreso de 0,70 (0,589-0,811 IC 95%). Junto a la curva se muestran también los valores de sensibilidad y especificidad asociados a diferentes puntos de corte para el ICCM inicial.

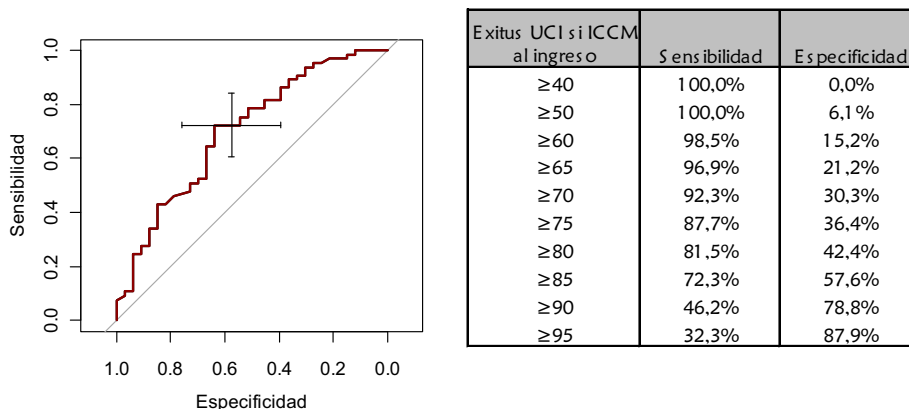


Figura 17. Curva ROC del ICCM al ingreso junto con la tabla correspondiente con los puntos de corte

El punto de corte óptimo es un ICCM igual o mayor de 85. Esta prueba presenta un índice de validez del 67,4%, con una sensibilidad del 72,3% (60,7%-84 % IC 95%), una especificidad del 57,6% (39,2%-76 % IC 95%), un valor predictivo positivo (VPP) del 77,1% (65,7%-88,4% IC 95%) y un valor predictivo negativo (VPN) del 51,4% (33,9%-68,8% IC 95%). Esta prueba clasifica incorrectamente a 18 pacientes que finalmente fallecen en UCI y 14 pacientes que no fallecen en UCI.

5.1.2.4 Relación conjunta de la capacidad predictiva del SOFA, APACHE II e ICCM.

A continuación, vamos a llevar a cabo un análisis conjunto de la capacidad predictiva de muerte en UCI de los tres índices analizados en los apartados anteriores.

Respecto a la calibración de los tres modelos generados por los índices anteriores, hemos visto que el que ofrecía un estadístico menor (y por tanto una p-valor mayor) era el asociado al APACHE II, que presenta por tanto una mayor correlación entre la mortalidad predicha y la finalmente observada.

Respecto a la capacidad discriminadora de los tres índices anteriores, la figura 18 muestra las tres curvas ROC de los tres índices considerados. Si comparamos las tres

curvas, no se observan diferencias significativas entre ninguna de las tres. Por lo tanto, aunque el APACHE II al ingreso parece presentar mejores propiedades desde el punto de vista diagnóstico al encerrar bajo su curva ROC un área mayor, no podemos establecer diferencias significativas a partir de los datos analizados en el presente estudio.

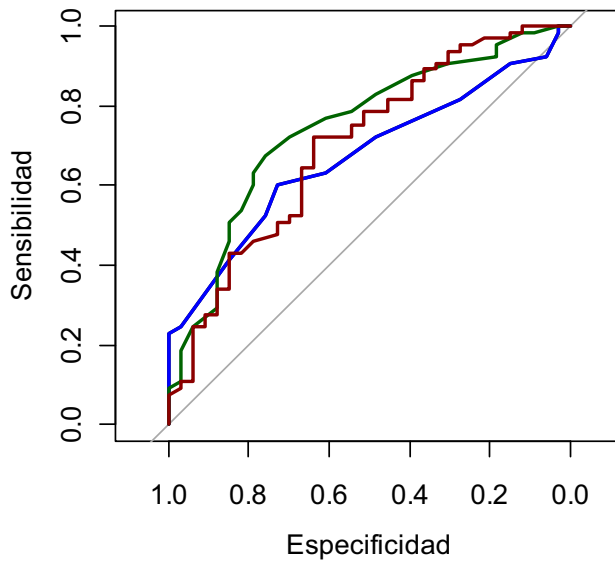


Figura 18. Curvas ROC asociadas al SOFA al ingreso (línea azul), al APACHE II al ingreso (línea verde) y al ICCM al ingreso (línea roja) como pronóstico de muerte en UCI.

La tabla 15 muestra el ajuste de un modelo de regresión logística multivariante que permite modelizar la probabilidad de muerte en UCI en función de los valores que los pacientes presentan para estos tres índices. El valor del índice APACHE II es el único significativo en el modelo multivariante.

	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC (95%)	p-valor	OR	IC (95%)	p-valor
APACHE II al ingreso	1,155	1,071 1,246	<0,001	1,155	1,071 1,246	<0,001
SOFA al ingreso	1,221	1,062 1,403	0,005			0,755
ICCM al ingreso	1,063	1,025 1,102	0,001			0,121

Tabla 15. Relación de los tres índices considerados con la mortalidad en UCI.

5.1.2.5 Supervivencia en UCI según la edad al ingreso

La figura 19 muestra la supervivencia en UCI según la edad al ingreso, en la que podemos ver unos porcentajes de pacientes fallecidos similares en los tres grupos de edad representados. La tabla 16 muestra el resultado del ajuste de un modelo de regresión logística univariante para la edad como posible factor pronóstico de la mortalidad en UCI. Podemos ver que no es un factor pronóstico significativo ($p = 0,923$).

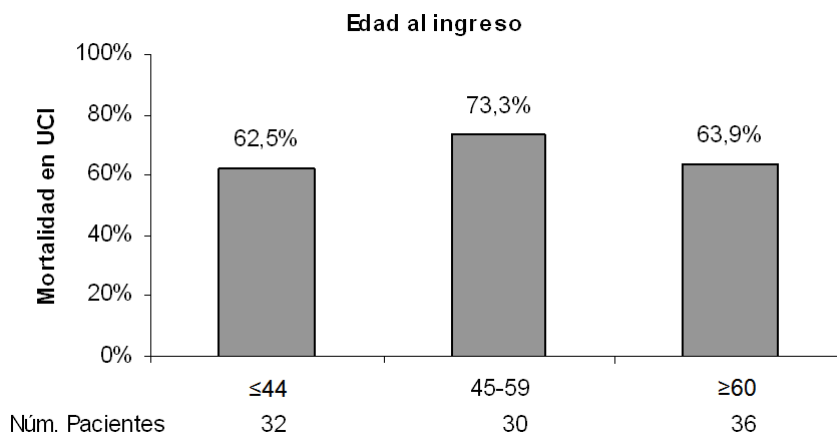


Figura 19. Mortalidad en UCI según edad al ingreso.

	Sobreviven a UCI	Fallecen en UCI	Análisis univariante		
			OR	IC (95%)	p-valor
Total	33 (33,7%)	65 (66,3%)			
Edad			1,001	0,974 - 1,030	0,923
Media (Desviación típica)	51,2 (15,9)	51,5 (14,9)			
Mediana (Extremos)	52 (26-78)	56 (18-78)			

Tabla 16. Relación de la edad al ingreso con la supervivencia en UCI

5.1.2.6 Supervivencia en UCI según los requerimientos de VM al ingreso

La figura 20 muestra la supervivencia en UCI según presencia o ausencia de ventilación mecánica al ingreso. Podemos ver que la mortalidad observada en el grupo de pacientes que requieren ventilación mecánica (85,3%) es mucho mayor que la de los pacientes con respiración espontánea o ventilación no invasiva (23,3%).

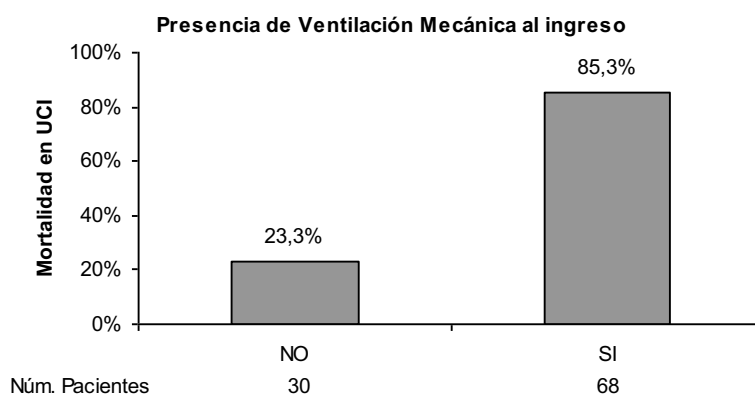


Figura 20. Mortalidad en UCI según presencia o no de ventilación mecánica al ingreso

La tabla 17 muestra la presencia o ausencia de ventilación mecánica, tanto para los pacientes que fallecen en UCI como en los que sobreviven a la estancia en dicho servicio. También se muestra el resultado del ajuste de un modelo predictivo de supervivencia en UCI utilizando como factor pronóstico la presencia de ventilación mecánica al ingreso, que

es un factor predictivo de muerte en UCI estadísticamente muy significativo ($p < 0,001$), con un cociente de ventajas estimado de 19,057 (es decir, los pacientes con ventilación mecánica presentan un riesgo relativo de fallecer en UCI 19 veces superior al de los pacientes sin ventilación mecánica (6,47 a 56,11 IC 95%).

	Sobreviven	Fallecen	Análisis univariante		
	en UCI	en UCI	OR	IC (95%)	p-valor
Total	33 (33,7%)	65 (66,3%)			
					<0,001
Sin ventilación mecánica	23 (76,7%)	7 (23,3%)	(línea base)		
Con ventilación mecánica	10 (14,7%)	58 (85,3%)	19,05	6,472 -56,111	

Tabla 17. Relación de la presencia de ventilación mecánica al ingreso con la mortalidad en UCI.

5.1.2.7 Supervivencia en UCI según el uso de drogas vasoactivas al ingreso

La figura 21 muestra la supervivencia a UCI según la presencia o ausencia de drogas vasoactivas al ingreso. Podemos ver que la mortalidad observada en el grupo de pacientes que requieren drogas presoras (78,6%) es mucho mayor que la de los pacientes que no les son administradas (35,7%).

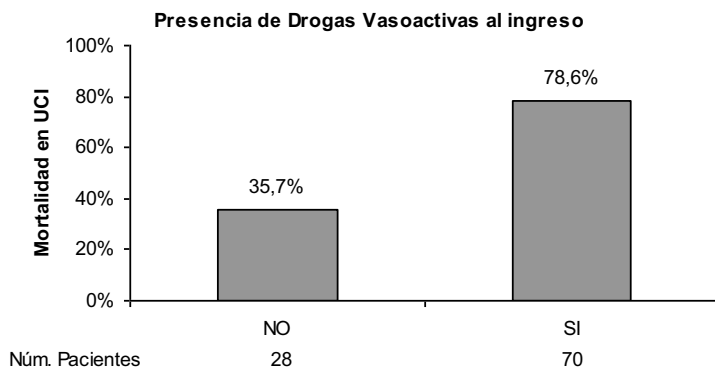


Figura 21. Mortalidad en UCI según presencia o no de drogas vasoactivas al ingreso

La tabla 18 muestra la presencia o ausencia de drogas vasoactivas, tanto para los pacientes que fallecen en UCI como en los que sobreviven a la estancia en dicho servicio.

También se muestra el resultado del ajuste de un modelo predictivo de supervivencia en UCI utilizando este factor como factor pronóstico. Podemos ver que es un factor precursor de muerte en UCI estadísticamente muy significativo ($p < 0,001$), con un cociente de ventajas estimado de 6,6 (es decir, los pacientes con drogas vasoactivas presentan un riesgo relativo de fallecer en UCI 6 veces superior al de fallecer en UCI de los pacientes sin ellas [2,52 a 17,25 IC 95 %]).

	Sobreviven	Fallecen	Análisis univariante			
	en UCI	en UCI	OR	IC (95%)		p-valor
Total	33 (33,7%)	65 (66,3%)				<0,001
Sin drogas presoras	18 (64,3%)	10 (35,7%)	(línea base)			
Con drogas presoras	15 (21,4%)	55 (78,6%)	6,6	2,525	17,254	

Tabla 18. Relación de la presencia de drogas vasoactivas al ingreso con la mortalidad en UCI.

5.1.2.8 Supervivencia en UCI según el tipo de órganos que fallan y su número al ingreso

En la información considerada en este análisis se ha recogido la presencia o ausencia de fallo en diferentes órganos críticos: fallo hematológico, respiratorio, renal, hepático, cardiovascular o neurológico. Se considera una puntuación de SOFA superior a 3 en cada órgano para definir la situación de fallo de dicho órgano. La figura 22 muestra la presencia de estos fallos orgánicos sobre el conjunto de 98 pacientes considerados. Podemos ver que el fallo respiratorio, hematológico y cardiovascular son, en ese orden, los que se presentan con una mayor frecuencia en la población estudiada.

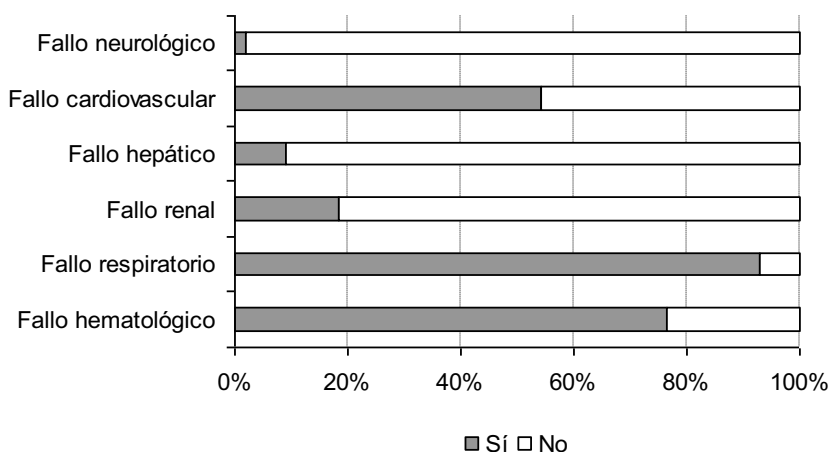


Figura 22. Presencia de fallos orgánicos al ingreso.

La tabla 19 presenta las diferentes combinaciones de fallos orgánicos observadas y la mortalidad asociada a cada una de ellas. La figura 23 presenta la mortalidad observada según el número de órganos críticos que fallan al ingreso en UCI. Existen importantes diferencias en la mortalidad según el número de órganos que fallan, pasando del 40,0% cuando únicamente hay un fallo orgánico hasta un 88,9% de mortalidad cuando son 4 órganos los que fallan. Se aprecia con determinadas combinaciones de fallos orgánicos una mortalidad del 100 %.

Combinación de órganos	N	Mortalidad
Sólo fallo cardiovascular	1	0,0%
Sólo fallo hematológico	2	0,0%
Sólo fallo renal	1	0,0%
Sólo fallo respiratorio	11	54,5%
Fallo hematológico y cardiovascular	2	50,0%
Fallo hematológico y respiratorio	27	55,6%
Fallo respiratorio y cardiovascular	7	71,4%
Fallo respiratorio, cardiovascular y neurológico	1	100,0%
Fallo respiratorio, cardiovascular y renal	2	100,0%
Fallo hematológico, respiratorio y cardiovascular	23	73,9%
Fallo hematológico, respiratorio y neurológico	1	100,0%
Fallo hematológico, respiratorio y renal	2	50,0%
Fallo hematológico, cardiovascular, renal y hepático	1	100,0%
Fallo hematológico, respiratorio, cardiovascular y hepático	5	100,0%
Fallo hematológico, respiratorio, renal y cardiovascular	9	88,9%
Fallo hematológico, respiratorio, renal y hepático	1	100,0%
Fallo hematológico, respiratorio, renal, hepático y cardiovascular	2	50,0%

Tabla 19. Mortalidad en UCI observada según la combinación de fracasos orgánicos existente.

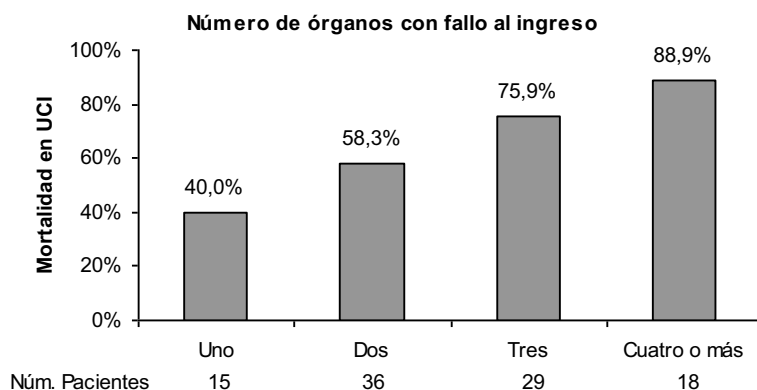


Figura 23. Mortalidad en UCI según el número de órganos con fallos orgánicos al ingreso.

La tabla 20 muestra la relación existente entre los fallos de órganos y mortalidad. Podemos ver que tanto el fallo respiratorio ($p=0,046$) como el fallo cardiovascular

($p=0,014$) son factores pronósticos significativos de la muerte en UCI, al igual que el número de órganos que fallan al ingreso en UCI ($p=0,021$), con mortalidades significativamente superiores en los pacientes con fallos en tres o más órganos respecto a los que presentan un sólo órgano con fallo.

	Sobreviven En UCI	Fallecen en UCI	Análisis univariante			p-valor
			OR	IC (95%)		
Total	33 (33,7%)	65 (66,3%)				
Fallo hematológico						0,528
No	9 (39,1%)	14 (60,9%)	(línea base)			
Sí	24 (32,0%)	51 (68,0%)	1,366	0,519 3,596		
Fallo respiratorio						0,046
No	5 (71,4%)	2 (28,6%)	(línea base)			
Sí	28 (30,8%)	63 (69,2%)	5,625	1,028 30,766		
Fallo renal						0,261
No	29 (36,3%)	51 (63,8%)	(línea base)			
Sí	4 (22,2%)	14 (77,8%)	1,990	0,599 6,615		
Fallo hepático						0,166
No	32 (36,0%)	57 (64,0%)	(línea base)			
Sí	1 (11,1%)	8 (88,9%)	4,491	0,537 37,547		
Fallo cardiovascular						0,014
No	21 (46,7%)	24 (53,3%)	(línea base)			
Sí	12 (22,6%)	41 (77,4%)	2,990	1,253 7,135		
Fallo neurológico						-
No	33 (34,4%)	63 (65,6%)				
Sí	0 (0,0%)	2 (100%)				
Número de órganos que fallan						0,021
Uno	9 (60,0%)	6 (40,0%)	(línea base)			
Dos	15 (41,7%)	21 (58,3%)	2,100	0,616 7,165	0,236	
Tres	7 (24,1%)	22 (75,9%)	4,714	1,237 17,970	0,023	
Cuatro o más	2 (11,1%)	16 (88,9%)	12,000	1,990 72,352	0,007	

Tabla 20. Relación de los fallos orgánicos al ingreso con la mortalidad en UCI.

5.1.2.9 Supervivencia en UCI según el resto de variables recogidas al ingreso

En la tabla 21 se comparan las características de los pacientes según su supervivencia en la unidad de cuidados intensivos, ajustando un modelo de regresión logística univariante para modelizar la probabilidad de éxitus en UCI según cada una de las variables

consideradas. Podemos ver que no hay diferencias significativas en la mortalidad en UCI en función del sexo ($p = 0,960$), el motivo de ingreso en UCI ($p = 0,930$), la progresión de la enfermedad ($p = 0,840$), el estadio funcional ($p = 0,302$), la frecuencia respiratoria ($p = 0,304$), la presencia de arritmias ($p = 0,841$), la administración de corticoides ($p = 0,416$), el tiempo de estancia previo en Hematología ($p = 0,792$), el número de linfocitos ($p = 0,874$), el número de plaquetas ($p = 0,300$), las cifras de urea ($p = 0,135$), bilirrubina ($p = 0,441$) y de albúmina ($p = 0,989$). En cambio, sí existen diferencias significativas en la mortalidad en UCI respecto a la tensión arterial sistólica recogida ($p = 0,003$), que actúa como un factor protector del éxito en UCI, con un OR estimado de 0,978 por cada unidad de incremento en el valor de la TAS, es decir, por cada unidad de incremento en el valor de la TAS, disminuye el riesgo medio de fallecer en UCI en un 2,2%. Otros factores de riesgo significativo en el análisis univariante son: el tratamiento de QT intensiva o TPH ($p = 0,016$) frente a la quimioterapia convencional, cifras de neutrófilos menor o igual a $1000/\text{mm}^3$ ($p = 0,027$), una relación de $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ igual o menor a 200 ($p = 0,043$) y unas cifras de creatinina mayores de 2 mg/dl ($p = 0,011$).

	Sobreviven a UCI	Fallecen en UCI	Análisis univariante		
			OR	IC (95%)	p-valor
Total	33 (33,7%)	65 (66,3%)			
Sexo					0,960
Hombre	22 (33,8%)	43 (66,2%)	(línea base)		
Mujer	11 (33,3%)	22 (66,7%)	1,023	0,421 2,486	
Motivo de Ingreso en UCI					0,930
Insufic. Respiratoria Aguda	24 (34,8%)	45 (65,2%)	(línea base)		
Perfil Séptico – Shock	7 (30,4%)	16 (69,6%)	1,219	0,441 3,371	0,703
Otros	2 (33,3%)	4 (66,7%)	1,067	0,182 6,251	0,943
Progresión de la enfermedad					0,840
No	23 (34,3%)	44 (65,7%)	(línea base)		
Sí	10 (32,3%)	21 (67,7%)	1,098	0,443 2,717	
Estadio Funcional					0,302
Estadio 2	30 (35,7%)	54 (64,3%)	(línea base)		
Estadio 4	3 (21,4%)	11 (78,6%)	2,037	0,527 7,876	
Tensión Arterial Sistólica			0,978	0,963 0,992	0,003
Media (Desviación típica)	110,2 (28,1)	90,3 (29,5)			
Mediana (Extremos)	110 (60-160)	80 (38-160)			
Frecuencia Respiratoria			1,030	0,973 1,091	0,304
Media (Desviación típica)	34,7 (7,5)	36,4 (7,4)			
Mediana (Extremos)	35 (15-50)	37 (20-53)			

Arritmias							0,841
Presencia de arritmias	4 (36,4%)	7 (63,6%)	(línea base)				
Ausencia de arritmias	29 (33,3%)	58 (66,7%)	1,143	0,309	4,222		
Corticoides							0,416
Sin corticoides	18 (30,5%)	41 (69,5%)	(línea base)				
Con corticoides	15 (38,5%)	24 (61,5%)	0,702	0,300	1,644		
Tratamiento							0,016
Sin tratamiento / QT convencional	15 (51,7%)	14 (48,3%)	(línea base)				
QT intensiva / TPH	18 (26,1%)	51 (73,9%)	3,036	1,228	7,505		
Tiempo previo (meses) en oncología				1,005	0,968	1,044	0,792
Media (DT)	13,0 (10,1)	13,7 (11,9)					
Mediana (Extremos)	11 (1-33)	13 (0-53)					
Neutrófilos ($\times 10^9$ /L)							0,027
≤ 1	10 (22,2%)	35 (77,8%)	(línea base)				
> 1	22 (44,0%)	28 (56,0%)	0,364	0,148	0,892		
Linfocitos ($\times 10^9$ /L)							0,874
≤ 1	25 (35,2%)	46 (64,8%)	(línea base)				
> 1	7 (33,3%)	14 (66,7%)	1,087	0,388	3,044		
Plaquetas ($\times 10^9$ /L)							0,300
< 20	8 (23,5%)	26 (76,5%)	(línea base)				
20-50	14 (37,8%)	23 (62,2%)	0,505	0,180	1,422	0,196	
> 50	11 (40,7%)	16 (59,3%)	0,448	0,148	1,349	0,153	
PaO ₂ /FIO ₂							0,043
≤ 200	24 (29,3%)	58 (70,7%)	(línea base)				
> 200	9 (56,3%)	7 (43,8%)	0,322	0,108	0,963		
Urea (mg/dl)							0,135
≤ 70	19 (41,3%)	27 (58,7%)	(línea base)				
> 70	14 (26,9%)	38 (73,1%)	1,910	0,818	4,462		
Creatinina (mg/dl)							0,011
≤ 2	26 (44,1%)	33 (55,9%)	(línea base)				
> 2	7 (18,4%)	31 (81,6%)	3,489	1,325	9,185		
Bilirrubina							0,441
≤ 1.2	16 (37,2%)	27 (62,8%)	(línea base)				
> 1.2	12 (29,3%)	29 (70,7%)	1,432	0,574	3,571		
Albúmina (mg/dl)							0,989
≤ 3	16 (38,1%)	26 (61,9%)	(línea base)				
> 3	11 (37,9%)	18 (62,1%)	1,007	0,380	2,670		

Tabla 21. Comparación del resto de características de interés según mortalidad en UCI.

Comentamos en las secciones 5.1.2.5 a 5.1.2.8 la ausencia de significación pronóstica de la edad y la significación hallada en el análisis univariado de la ventilación mecánica, la administración de drogas presoras y el número de órganos afectados al ingreso. En la tabla 22 se muestra el resumen de las variables con significación estadística en el análisis univariado y en la regresión múltiple de las variables recogidas al ingreso. Se han excluido

en este análisis los índices pronósticos y el tipo de fallo de órganos ya que incluyen a las variables analizadas. Las variables recogidas al ingreso predictoras de mortalidad de forma independiente son: presencia o ausencia de ventilación mecánica (su ausencia tiene un efecto protector), las cifras de tensión arterial (su incremento tiene un efecto protector) y las cifras de creatinina (valores inferiores o iguales a 2 mg/dl tienen un efecto protector).

	Análisis univariante			p-valor	Análisis multivariante			p-valor
	OR	IC (95%)			OR	IC (95%)		
Ventilación mecánica				< 0,001				< 0,001
No		(línea base)				(línea base)		
Sí	19,05	6,47	56,111		24,599	6,646	- 91,039	
Drogas presoras				< 0,001				0,225
Sin drogas presoras		(línea base)						
Con drogas presoras	6,600	2,52	17,25					
Número órganos que fallan				0,021				0,730
Uno		(línea base)						
Dos	2,100	0,61	7,165	0,236				0,933
Tres	4,714	1,23	17,97	0,023				0,892
Cuatro o más	12,00	1,99	72,352	0,007				0,367
Tensión Arterial Sistólica	0,978	0,963	0,992	0,003	0,971	0,951	- 0,992	0,007
Tratamiento				0,016				0,086
Sin trat. / QT convencional		(línea base)						
QT intensiva / TPH	3,03	1,228	7,505					
Neutrófilos (x10 ⁹ /L)				0,027				0,415
≤ 1		(línea base)						
> 1	0,36	0,148	0,892					
PaO ₂ /FIO ₂				0,043				0,078
≤ 200		(línea base)						
> 200	0,32	0,10	0,963					
Creatinina (mg/dl)				0,011				0,044
≤ 2		(línea base)				(línea base)		
> 2	3,48	1,325	9,185		3,744	1,035	- 13,546	

Tabla 22. Factores pronósticos de mortalidad al ingreso en UCI

5.1.3 Supervivencia en UCI según las variables recogidas a las 24 horas del ingreso

A continuación se analiza la supervivencia en intensivos de los 85 pacientes que continúan vivos a las 24 horas del ingreso en UCI. Todos los análisis realizados en esta sección están referidos a este colectivo. En estos pacientes tenemos, además de los valores del APACHE II, SOFA e ICCM obtenidos al ingreso en UCI, los valores asociados al SOFA e ICCM del paciente a las 24 horas.

La tabla 23 resume los valores observados para cada indicador en cada uno de los instantes temporales en los que han sido observados (ingreso y 24 horas), junto con el resultado de un modelo predictivo de mortalidad en UCI para este colectivo, ajustado con cada uno de los indicadores considerados. La figura 24 muestra la evolución de los valores medios estimados para ambos indicadores. Tanto en la tabla 23 como en la figura 24 podemos ver que, mientras no se observan diferencias en los valores de SOFA al ingreso, si tenemos diferencias significativas en el SOFA a las 24 horas, APACHE II al ingreso, ICCM al ingreso e ICCM a las 24 horas.

	Total	No fallecen en UCI	Fallecen en UCI	OR	IC (95%)	p-valor
Total	85 (100%)	33 (38,8%)	52 (61,2%)			
APACHE II al ingreso				1,126	1,042 1,218	0,003
Media (DT)	24,4 (6,8)	21,5 (6,4)	26,3 (6,5)			
Mediana (Extremos)	24 (7-46)	21 (7-35)	27 (12-46)			
SOFA al ingreso				1,145	0,990 1,325	0,068
Media (DT)	9,9 (3,2)	9,1 (2,7)	10,4 (3,5)			
Mediana (Extremos)	9 (3-17)	9 (3-14)	11 (4-17)			
SOFA a las 24 h.				1,271	1,101 1,467	0,001
Media (DT)	10,0 (3,7)	8,2 (3,2)	11,1 (3,6)			
Mediana (Extremos)	10 (1-17)	8 (1-14)	12 (5-17)			
ICCM al ingreso				1,051	1,014 1,090	0,007
Media (DT)	82,7 (13,4)	77,5 (15,9)	86,0 (10,4)			
Mediana (Extremos)	87 (40-99)	82 (40-98)	89 (57-99)			
ICCM a las 24 h.				1,080	1,040 1,122	<0,001
Media (DT)	80,9 (16,3)	70,9 (18,4)	87,3 (10,8)			
Mediana (Extremos)	86 (33-99)	72 (33-99)	90 (52-99)			

Tabla 23. Resumen de los valores de APACHE II, SOFA e ICCM observados sobre los pacientes con una estancia de al menos 24 horas en UCI.

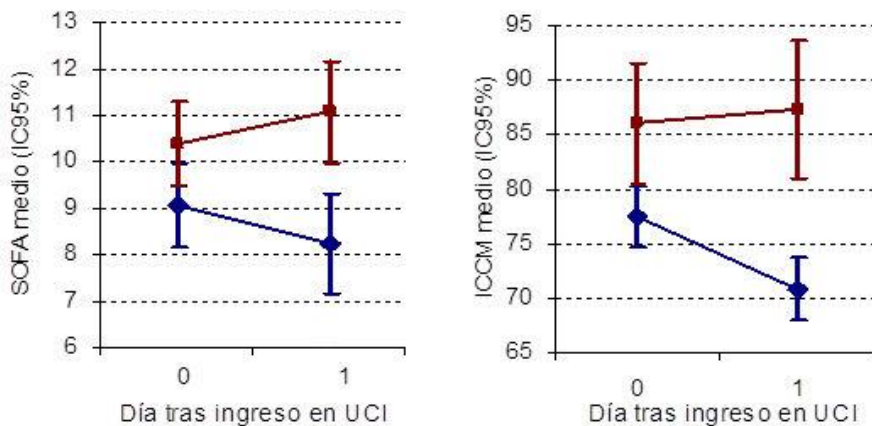


Figura 24. Evolución del SOFA e ICCM sobre los pacientes con una estancia de al menos 24 h. en UCI (en azul los valores de los pacientes que no fallecen y en rojo los valores de los pacientes que fallecen)

A continuación, vamos a clasificar los pacientes según la evolución del SOFA e ICCM (si decrece, se mantiene o se incrementa), de forma separada y conjuntamente. La figura 25

muestra la mortalidad en UCI según la evolución de ambos indicadores. En ella podemos ver que la mortalidad es muy superior en los pacientes en los que se mantiene o incrementa el SOFA. También podemos ver que la mortalidad es también muy superior en los pacientes en los que se mantiene o incrementa el ICCM. De hecho, de los 32 pacientes en los que se mantiene o incrementa tanto el SOFA como el ICCM, 29 fallecen en UCI, por lo que la mortalidad es superior al 90 %.

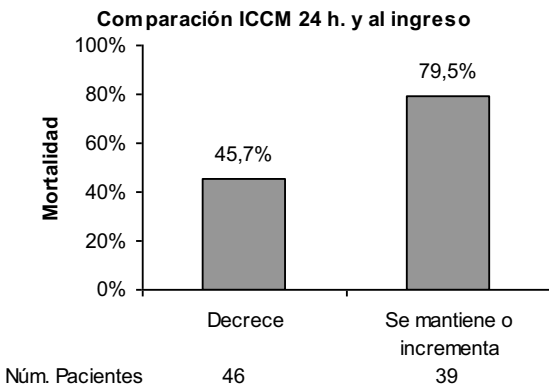
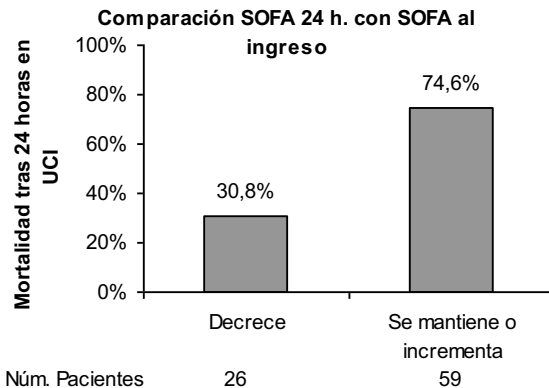


Figura 25. Mortalidad tras 24 horas de ingreso en UCI según la evolución del SOFA y del ICCM.

Las variables calculadas en el punto anterior únicamente tienen en cuenta el sentido de la *evolución* de los indicadores considerados (SOFA e ICCM), sin tener presente la

magnitud del cambio o el valor inicial respecto al que cambia. Se interpreta por igual, por ejemplo, la evolución o ascenso del SOFA de 8 a 9 que de 5 a 15 cuando como es lógico, el significado clínico no es el mismo. Para tener en cuenta este aspecto vamos a considerar a continuación la *variación* en la medida entre ambos instantes temporales, calculada como el cociente entre la diferencia del indicador a las 24 horas y el indicador al ingreso, dividido por el valor del indicador al ingreso, en tantos por cien. Con este valor consideramos la diferencia entre ambas medidas puesta en relación con el valor inicialmente observado.

Variación SOFA 24 h: $[(\text{SOFA } 24 \text{ h} - \text{SOFA ingreso}) / \text{SOFA ingreso}] \times 100$

Variación ICCM 24 h: $[(\text{ICCM } 24 \text{ h} - \text{ICCM ingreso}) / \text{ICCM ingreso}] \times 100$

La tabla 24 muestra los resultados asociados a estas nuevas variables, así como el modelo predictivo de mortalidad en UCI resultante de las mediciones obtenidas en los dos instantes temporales considerados. Observamos como variables significativas de forma independiente: el APACHE II al ingreso, la evolución del SOFA a las 24 horas y la variación del ICCM a las 24 h.

	Total	No fallecen en UCI	Fallecen en UCI
Total	85 (100%)	33 (38,8%)	52 (61,2%)
Variación SOFA a las 24 h. (%)			
Media (DT)	2,0 (29,9)	-10,4 (21,5)	9,8 (31,9)
Mediana (Extremos)	0 (-67 a 167)	-10 (-67-38)	0 (-38-167)
Variación ICCM a las 24 h. (%)			
Media (DT)	-2,5 (10,1)	-9,1 (11,2)	1,7 (6,6)
Mediana (Extremos)	-0,4 (-40 a 24)	-5,7 (-40 a 6)	0,3 (-9 a 24)

	Modelo univariante			Modelo multivariante				
	OR	IC (95%)		p-valor	OR	IC (95%)		p-valor
APACHE II al ingreso	1,126	1,042	1,218	0,003	1,130	1,022	1,248	0,017
SOFA al ingreso	1,145	0,99	1,325	0,068				0,397
ICCM al ingreso	1,051	1,014	1,09	0,007				0,921
Evolución SOFA 24h				<0,001				0,009
Decrece	(línea base)				(línea base)			
Mantiene o incrementa	6,600	2,384	18,273		5,561	1,521	20,336	
Evolución ICCM 24h				0,002				0,683
Decrece	(línea base)				(línea base)			
Mantiene o incrementa	4,613	1,749	12,168					
Variación SOFA a las 24h	1,052	1,019	1,087	0,002				0,948
Variación ICCM a las 24h	1,228	1,110	1,372	<0,001	1,229	1,077	1,403	0,002

Tabla 24. Predicción de la mortalidad en UCI según APACHE II, ICCM y SOFA al ingreso y variación del SOFA e ICCM a las 24 h

5.1.4 Supervivencia en UCI según las variables recogidas a las 72 horas del ingreso

A continuación, se analiza la mortalidad en UCI de los 61 pacientes que continúan vivos y en UCI al tercer día tras el ingreso. En estos pacientes se han registrado, además del SOFA y el ICCM al ingreso y a las 24 horas, el SOFA a los tres días del ingreso.

La tabla 25 resume los valores observados para cada indicador en cada periodo en los que han sido observados, junto con el resultado de un modelo predictivo de mortalidad en UCI para este colectivo ajustado con cada uno de los indicadores considerados. La figura 26 muestra la evolución de los valores medios estimados y sus intervalos de

confianza del 95% para ambos indicadores. Tanto en la tabla 25 como en la figura 26 podemos ver que, mientras no se observan diferencias en los valores de SOFA al ingreso, SOFA a las 24 horas e ICCM al ingreso para estos pacientes, existen diferencias significativas en el APACHE II al ingreso, el SOFA a los 3 días y el ICCM a las 24 horas.

	Total	No fallecen en UCI	Fallecen en UCI	OR	IC (95%)		p-valor
Total	61 (100%)	27 (44,3%)	34 (55,7%)				
APACHE II al ingreso				1,095	1,000	1,198	0,049
Media (DT)	23,7 (6,6)	21,8 (5,8)	25,2 (6,8)				
Mediana (Extremos)	23 (12-46)	20 (12-35)	25 (12-46)				
SOFA al ingreso				1,021	0,864	1,206	0,811
Media (DT)	9,6 (3,1)	9,5 (2,5)	9,7 (3,5)				
Mediana (Extremos)	9 (4-17)	9 (5-14)	9 (4-17)				
SOFA a las 24 h.				1,083	0,921	1,274	0,335
Media (DT)	9,4 (3,2)	9,0 (2,9)	9,8 (3,5)				
Mediana (Extremos)	9 (5-17)	9 (5-14)	9 (5-17)				
SOFA a los 3 días				1,313	1,103	1,564	0,002
Media (DT)	9,1 (3,8)	7,3 (3,2)	10,5 (3,6)				
Mediana (Extremos)	9 (1-17)	7 (1-13)	10 (5-17)				
ICCM al ingreso				1,028	0,988	1,07	0,176
Media (DT)	82,5 (13,2)	79,9 (14,5)	84,5 (11,9)				
Mediana (Extremos)	86 (47-99)	83 (47-98)	89 (57-99)				
ICCM a las 24 h.				1,057	1,016	1,1	0,006
Media (DT)	79,9 (15,6)	73,4 (17,4)	85,1 (11,9)				
Mediana (Extremos)	85 (37-99)	75 (37-99)	88 (52-99)				

Tabla 25. Resumen de los valores de APACHE II, SOFA e ICCM observados sobre los pacientes con una estancia de al menos 72 horas en UCI

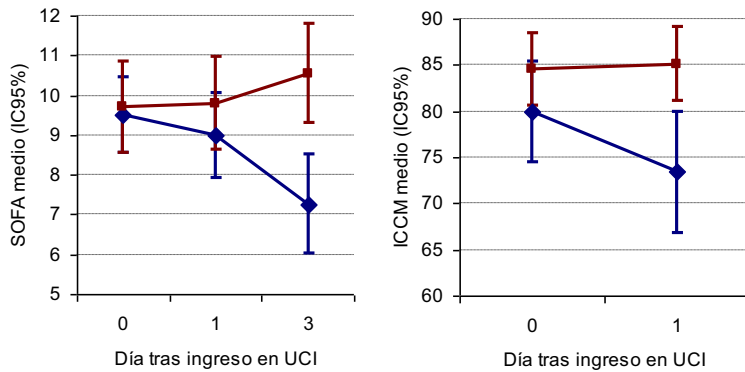


Figura 26. Evolución del SOFA e ICCM sobre los pacientes con una estancia de al menos 72 h. en UCI (en azul los pacientes que no fallecen y en rojo los que fallecen)

A continuación, vamos a clasificar los pacientes según la evolución del SOFA e ICCM (si decrece o si crece o se incrementa), de forma separada y conjuntamente. La figura 27 muestra la mortalidad en UCI según la evolución de ambos indicadores. En ella podemos ver que la mortalidad es muy superior en los pacientes en los que se mantiene o incrementa el SOFA. También podemos ver que la mortalidad es también muy superior en los pacientes en los que se mantiene o incrementa el ICCM. De hecho, de los 18 pacientes que cumplen ambos criterios (es decir, mantienen o incrementan el SOFA y el ICCM), 17 fallecen en UCI, por lo que la mortalidad supera el 94%.

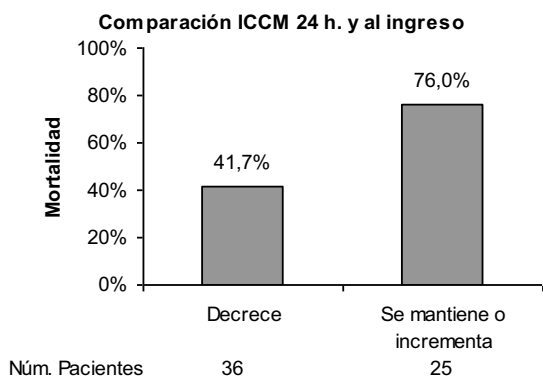
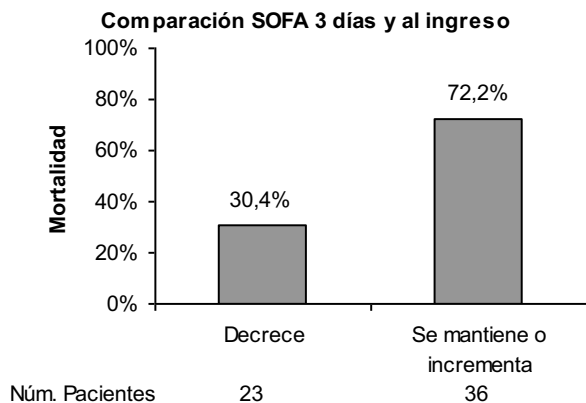


Figura 27. Mortalidad tras 3 días en UCI según la evolución del SOFA y del ICCM.

En la tabla 26 se muestran los resultados del modelo de regresión logística con las variables analizadas para valorar la supervivencia de los EH a los 3 días de estancia en UCI. Se muestran con significación estadística la variación del SOFA 72 h y del ICCM 24 h.

	No fallecen		
	Total	en UCI	Fallecen en UCI
Total	61 (100%)	27 (44,3%)	34 (55,7%)
Variación SOFA a las 24 h. (%)			
Media (DT)	-1,1 (16,8)	-5,3 (17,7)	2,3 (15,6)
Mediana (Extremos)	0 (-40 a 60)	0 (-40 a 37,5)	0 (-38 a 60)
Variación SOFA a las 72 h. (%)			
Media (DT)	-3,4 (35,3)	-24,2 (27,1)	13 (32,4)
Mediana (Extremos)	0 (-88 a 100)	-19 (-88 a 8)	7 (-38 a 100)
Variación ICCM a las 24 h. (%)			
Media (DT)	-3,34 (9,82)	-8,55 (11,48)	0,81 (5,61)
Mediana (Extremos)	-1,3 (-40,1 a 24,0)	-3,4 (-40,1 a 5,6)	0,3 (-9,1 a 24,0)

	Modelo univariante			Modelo multivariante		
	OR	IC (95%)	p-valor	OR	IC (95%)	p-valor
APACHE II al ingreso	1,095	1,000 1,198	0,049			0,426
SOFA al ingreso	1,021	0,864 1,206	0,811			-
ICCM al ingreso	1,028	0,988 1,07	0,176			-
Evolución SOFA 24h						
Decrece	(línea base)			(línea base)		
Mantiene o incrementa	3,582	1,165 11,009				
Evolución SOFA 72h-						
Decrece	(línea base)		0,002	(línea base)		0,792
Mantiene o incrementa	5,943	1,883 18,755				
Evolución ICCM 24h						
Decrece	(línea base)		0,010			0,933
Mantiene o incrementa	4,433	1,429 13,752				
Variación SOFA a las 24h	1,031	0,995 1,067	0,089			0,476
Variación SOFA a las 72h	1,056	1,023 1,091	0,001	1,050	1,015 1,087	0,005
Variación ICCM a las 24h	1,218	1,068 1,390	0,003	1,211	1,032 1,422	0,019

Tabla 26. Valores de la *variación del SOFA 72 h y ICCM 24 h*. Predicción de la mortalidad en UCI a las 72 horas de estancia.

5.1.5 Supervivencia en UCI según las variables recogidas a los 5 días del ingreso

A continuación se analiza la mortalidad en UCI de los 47 pacientes que continúan vivos y en UCI al quinto día tras el ingreso. En estos pacientes se han registrado, además del SOFA y el ICCM al ingreso y a las 24 horas, el SOFA a los tres y a los cinco días del ingreso. Hay que tener en cuenta que, a medida que nos alejamos del punto inicial del ingreso en UCI, el número de sujetos incluidos (y por tanto el número de eventos y no eventos) disminuye, por lo que la potencia de los contrastes realizados será menor, y con ello tendremos una mayor dificultad de detectar relaciones estadísticamente significativas.

La tabla 27 resume los valores observados para cada indicador en cada uno de los periodos en los que han sido observados, junto con el resultado de un modelo predictivo de mortalidad en UCI para este colectivo, ajustado con cada uno de los indicadores considerados. La figura 28 muestra la evolución de los valores medios estimados y sus intervalos de confianza al 95% para ambos indicadores. Tanto en la tabla 27 como en la figura 28 podemos ver que, mientras no se observan diferencias en los valores de APACHE II al ingreso, SOFA al ingreso, SOFA a las 24 horas, SOFA a los 3 días, ICCM al ingreso e ICCM a las 24 horas para estos pacientes, existen diferencias significativas en el SOFA a los 5 días.

	Total	No fallecen en UCI	Fallecen en UCI	OR	IC (95%)	p-valor
Total	47 (100%)	16 (34,0%)	31 (66,0%)			
APACHE II al ingreso				1,018	0,918 1,129	0,736
Media (DT)	24,3 (5,9)	23,9 (6,1)	24,5 (6,0)			
Mediana (Extremos)	23 (12-36)	22 (16-35)	24 (12-36)			
SOFA al ingreso				0,914	0,750 1,113	0,370
Media (DT)	9,9 (3,12)	10,4 (2,19)	9,6 (3,50)			
Mediana (Extremos)	9 (4-17)	10 (7-14)	9 (4-17)			
SOFA a las 24 h.				0,951	0,787 1,149	0,603
Media (DT)	9,9 (3,22)	10,2 (2,66)	9,7 (3,50)			
Mediana (Extremos)	9 (5-17)	11 (6-14)	9 (5-17)			
SOFA a los 3 días				1,153	0,954 1,394	0,142
Media (DT)	9,7 (3,55)	8,6 (3,07)	10,3 (3,69)			
Mediana (Extremos)	10 (3-17)	9 (3-13)	10 (5-17)			
SOFA a los 5 días				1,428	1,118 1,823	0,004
Media (DT)	10 (3,9)	7,3 (3,44)	11,3 (3,46)			
Mediana (Extremos)	10 (1-19)	7 (1-13)	10 (5-19)			
ICCM al ingreso				0,987	0,938 1,039	0,627
Media (DT)	84,7 (12,29)	85,9 (12,59)	84,1 (12,3)			
Mediana (Extremos)	89 (47-99)	89 (47-98)	89 (57-99)			
ICCM a las 24 h.				1,021	0,975 1,069	0,374
Media (DT)	83,5 (13,21)	81,1 (14,96)	84,7 (12,28)			
Mediana (Extremos)	87 (41-99)	85 (41-99)	88 (52-99)			

Tabla 27. Resumen de los valores de APACHE II, SOFA e ICCM observados en los pacientes con una estancia de al menos 5 días en UCI.

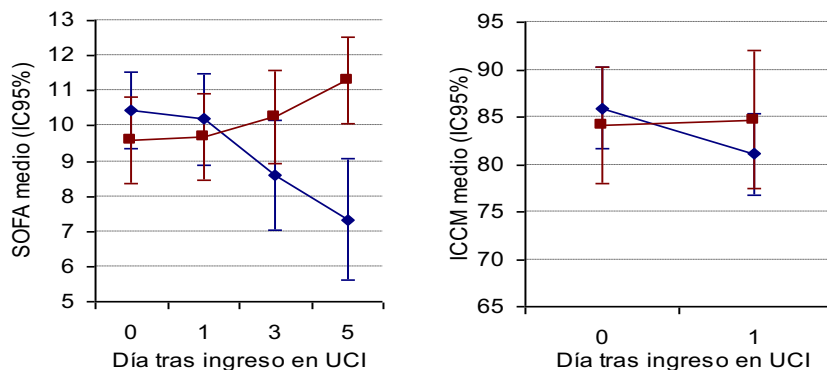


Figura 28. Evolución del SOFA e ICCM sobre los pacientes con una estancia de al menos 5 días en UCI (en azul los valores de los pacientes que no fallecen y en rojo los valores de los pacientes que fallecen).

A continuación vamos a clasificar los pacientes según la evolución del SOFA e ICCM (si decrece o se incrementa), de forma separada y conjuntamente. La figura 29 muestra la mortalidad en UCI según la evolución de ambos indicadores, donde podemos ver que la mortalidad es muy superior en los pacientes en los que se mantiene o incrementa el SOFA a los 5 días del ingreso. También podemos ver que la mortalidad es también muy superior en los pacientes en los que se mantiene o incrementa el ICCM a las 24 horas del ingreso. De hecho, de los 17 pacientes en los que se mantienen o incrementan ambos indicadores, 16 fallecen en UCI (con una mortalidad estimada superior al 94%).

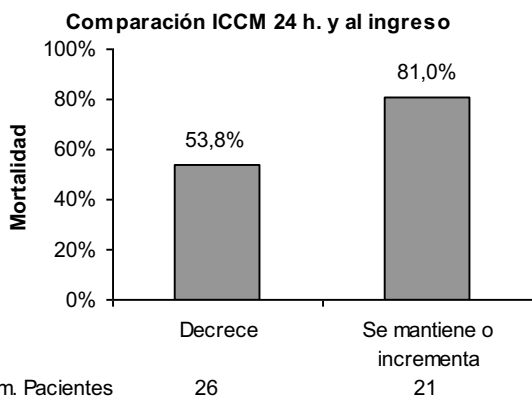
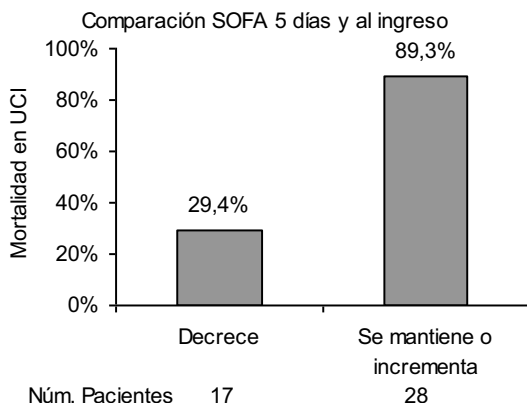


Figura 29. Mortalidad tras 5 días en UCI según la evolución del SOFA (figura superior) y del ICCM 24 h (figura inferior)

Al igual que hicimos en las referencias temporales anteriores (24 y 72 horas) construimos el modelo predictivo con las variables seleccionadas. Tal como se muestra en la tabla 28

, observamos que tan sólo la variación del SOFA a los 5 días es predictor independiente de mortalidad.

	Total	No fallecen en UCI	Fallecen en UCI
Total	47 (100%)	16 (34,0%)	31 (66,0%)
Variación SOFA a las 24 h.(%)			
Media (DT)	1,1 (17,8)	-1,7 (20,7)	2,5 (16,3)
Mediana (Extremos)	0 (-40-60)	0 (-40-38)	0 (-38-60)
Variación SOFA a los 3 días (%)			
Media (DT)	0,8 (31,6)	-20 (21,3)	11,2 (31)
Mediana (Extremos)	0 (-63-100)	-17 (-63-8)	3 (-38-100)
Variación SOFA a los 5 días (%)			
Media (DT)	6,8 (45)	-31,6 (29,1)	26 (39,1)
Mediana (Extremos)	0 (-88-100)	-33 (-88-20)	12 (-27-100)
Variación ICCM a las 24 h.(%)			
Media (DT)	-1,4 (7,5)	-5,9 (8,6)	0,9 (5,9)
Mediana (Extremos)	-1 (-25-24)	-2 (-25-3)	0 (-9-24)

	Modelo univariante			Modelo multivariante				
	OR	IC (95%)		p-valor	OR	IC (95%)		p-valor
APACHE II al ingreso	1,018	0,918	1,129	0,736				-
SOFA al ingreso	0,914	0,750	1,113	0,370				-
ICCM al ingreso	0,987	0,938	1,039	0,627				-
Evolución SOFA 24h				0,139				-
Decrece	(línea base)				(línea base)			
Mantiene o incrementa	2,667	0,728	9,764					
Evolución SOFA 3 días				0,007				0,138
Decrece	(línea base)				(línea base)			
Mantiene o incrementa	6,571	1,675	25,779					
Evolución SOFA 5 días				<0,001				0,818
Decrece	(línea base)				(línea base)			
Mantiene o incrementa	20,000	4,086	97,904					
Evolución ICCM 24h				0,058				0,974
Decrece	(línea base)							
Mantiene o incrementa	3,643	0,959	13,836					
Variación SOFA a las 24h	1,014	0,979	1,051	0,442				-
Variación SOFA a los 3 días	1,055	1,017	1,093	0,004				0,339
Variación SOFA a los 5 días	1,075	1,027	1,124	0,002	1,075	1,027	1,124	0,002
Variación ICCM a las 24h	1,196	1,033	1,385	0,017				0,545

Tabla 28. Predicción de la mortalidad en UCI a los 5 días de estancia.

5.1.6 Evolución del SOFA en UCI y relación con la mortalidad

Como se ha comentado anteriormente, además de los valores del SOFA al ingreso en UCI se han registrado los valores de SOFA para otras referencias temporales: SOFA a las 24 horas de ingreso, y sistemáticamente cada 48 horas, a los 3, 5, 7, 9 y 11 días de estancia; en todos los casos se registró también el valor de SOFA en el momento de alta o éxitus en UCI.

La tabla 29 muestra los principales estadísticos descriptivos de los valores de SOFA observados en los pacientes según el tiempo (en días) desde el ingreso en UCI. Existen diferencias significativas en los valores de SOFA al ingreso, 24 horas, 3, 5 días, y al alta o éxitus, presentando niveles de SOFA significativamente superiores en los pacientes que fallecen en UCI frente a los supervivientes. Mientras que la figura 30 muestra la evolución de los valores medios de SOFA según el tiempo (en días) desde el ingreso en UCI, con sus intervalos de confianza correspondientes.

	No fallecen en UCI	Fallecen en UCI	p-valor
SOFA al ingreso			0,005
N	33	65	
Media (DT)	9,1 (2,7)	11,2 (3,5)	
Mediana (Extremos)	9 (3-14)	12 (4-17)	
SOFA a las 24 h.			0,001
N	33	52	
Media (DT)	8,2 (3,2)	11,1 (3,6)	
Mediana (Extremos)	8 (1-14)	12 (5-17)	
SOFA a los 3 días			0,002
N	26	33	
Media (DT)	7,3 (3,2)	10,5 (3,6)	
Mediana (Extremos)	7 (1-13)	10 (5-17)	
SOFA a los 5 días			0,002
N	15	30	
Media (DT)	7,3 (3,4)	11,3 (3,5)	
Mediana (Extremos)	7 (1-13)	10 (5-19)	
SOFA a los 7 días			0,162
N	7	20	
Media (DT)	8,4 (2,6)	10,5 (3,3)	
Mediana (Extremos)	8 (5-13)	10 (6-17)	
SOFA a los 9 días			0,574
N	4	17	
Media (DT)	9,0 (3,2)	10,2 (3,1)	
Mediana (Extremos)	9 (6-13)	10 (5-16)	
SOFA a los 11 días			0,163
N	4	13	
Media (DT)	8,3 (1,9)	10,5 (3,2)	
Mediana (Extremos)	8 (7-11)	11 (5-15)	
Último SOFA registrado			<0,001
N	32	64	
Media (DT)	5,1 (2,8)	13,7 (2,3)	
Mediana (Extremos)	5 (1-12)	14 (6-19)	

Tabla 29. Descripción de los valores de SOFA observados según el tiempo (en días) desde su ingreso en UCI.

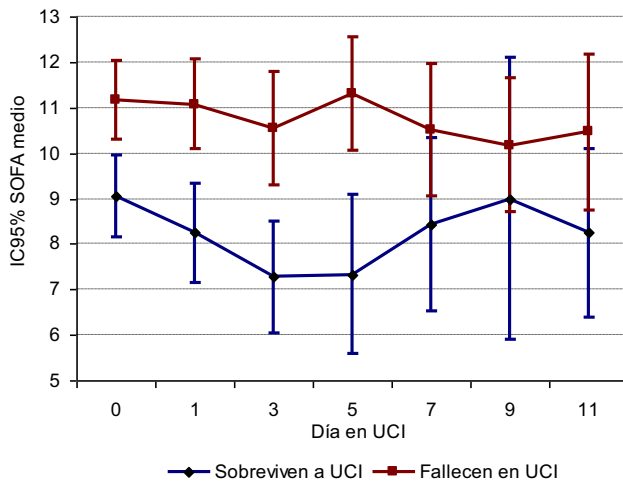


Figura 30. SOFA medio (e intervalo de confianza del 95% para dicha estimación) según el tiempo de ingreso en UCI (días) y mortalidad en dicha unidad.

5.1.6.1 SOFA máximo

A partir de los valores de SOFA registrados durante la estancia en UCI del paciente, se ha calculado el valor máximo de esta serie y el momento en que se ha producido, considerando la fecha más cercana al ingreso en caso en que se produzca un valor equivalente entre dos referencias temporales. De los 98 pacientes incluidos, el 55,1% alcanza el valor máximo al ingreso en UCI, el 19,4% a las 24 horas y el 25,5% restante lo alcanzan a partir de las 72 de su admisión en el Servicio de Medicina Intensiva (5,1% en el tercer día, 8,2% en el quinto, 7,1% entre el día 7 y el 11, y 5,1% al alta de UCI o éxitus después del día 11).

Respecto a los valores máximos observados y el día en que se producen estos máximos, la tabla 30 muestra un resumen de los principales estadísticos observados y el análisis de su relación con la mortalidad en UCI. Podemos ver que el SOFA máximo es muy superior en los pacientes que fallecen en UCI con respecto a los pacientes que no fallecen en UCI, siendo un factor predictivo significativo ($p < 0,001$). También observamos que, aunque no

se observan diferencias en el número de días de estancia en UCI entre pacientes que fallecen y no fallecen en UCI, por el contrario sí hay diferencias en el día en que se produce el SOFA máximo, que es más tardío en los pacientes que fallecen en UCI ($p = 0,013$).

	Total	Sobreviven UCI	Fallecen en UCI	OR	IC (95%)	p-valor	
SOFA máximo				1,779	1,413	2,236	< 0,001
Media (DT)	12,1 (3,2)	9,4 (2,8)	13,5 (2,4)				
Mediana (Extremos)	13 (3-19)	9 (3-14)	13 (7-19)				
Estancia en UCI (días)				0,999	0,942	1,059	0,960
Media (DT)	6,0 (7,2)	6,1 (5,8)	6,0 (7,8)				
Mediana (Extremos)	4 (0-47)	4 (1-30)	3 (0-47)				
Día de SOFA máximo				1,684	1,118	2,536	0,013
Media (DT)	2,5 (5,9)	0,4 (0,9)	3,5 (7,0)				
Mediana (Extremos)	0 (0-47)	0 (0-5)	1 (0-47)				

Tabla 30. Estadísticos descriptivos en relación con el SOFA máximo.

5.1.6.2 SOFA medio

Se ha calculado el SOFA medio de los pacientes estudiados. La tabla 31 muestra un resumen de los principales estadísticos observados y su relación con la mortalidad en UCI. Podemos ver que el SOFA medio es significativamente superior en los pacientes que fallecen en UCI frente a los pacientes que no fallecen allí, siendo un valor predictivo significativo de la muerte en UCI.

	Total	No fallecen en UCI	Fallecen en UCI	OR	IC (95%)	p-valor	
SOFA medio				1,860	1,448	2,389	< 0,001
Media (DT)	10,5 (3,4)	7,6 (2,4)	12,0 (2,8)				
Mediana (Extremos)	10 (2-17)	8 (2-12)	12 (6-17)				

Tabla 31. Estadísticos descriptivos del SOFA medio durante la estancia en UCI.

5.1.6.3 SOFA al alta

En la tabla 32 se describe el SOFA en el momento del alta de UCI (que puede ser por fallecimiento o por paso a sala de hospitalización). Se aprecia un SOFA significativamente mayor entre aquellos que fallecen en UCI frente a los que se les da el alta del servicio. La figura 31 muestra gráficamente el valor del último SOFA registrado según el día de alta o éxitus, con sus respectivos intervalos de confianza; podemos apreciar la importante diferencia en el SOFA al alta de pacientes que fallecen en UCI y pacientes que pasan a otra unidad del hospital, con independencia del momento en que se produce dicha alta.

	Total	No fallecen en UCI	Fallecen en UCI	OR	IC (95%)	p-valor	
SOFA al alta/éxitus				2,765	1,717	4,454	< 0,001
Media (DT)	10,8 (4,8)	5,1 (2,8)	13,7 (2,3)				
Mediana (Extremos)	13 (1-19)	5 (1-12)	14 (6-19)				

Tabla 32. Estadísticos descriptivos del SOFA al alta de UCI

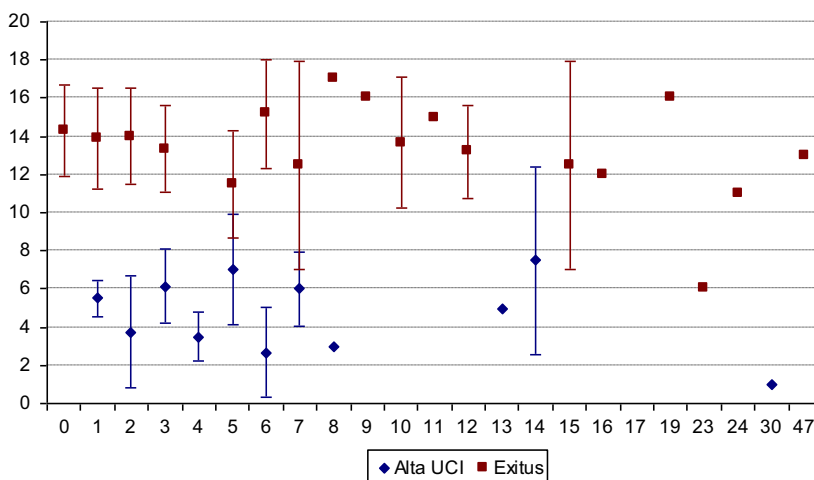


Figura 31. SOFA medio al alta según el último SOFA registrado el día del alta o éxitus con su correspondiente intervalo de confianza del 95 %.

5.1.6.4 Variación del SOFA al ingreso y el último valor registrado en UCI

A continuación vamos a calcular la diferencia en el SOFA entre el momento del alta en UCI (que puede ser por fallecimiento o por paso a otra unidad hospitalaria) y el ingreso en UCI. La tabla 33 muestra un resumen de los principales estadísticos observados y la relación con la mortalidad en UCI. Podemos ver que existen diferencias importantes en las diferencias de SOFA entre el ingreso y el alta entre los pacientes que no fallecen en UCI (sobre los que se registra un descenso medio de 4 unidades) y los que sí lo hacen (que registran un incremento medio de 2,5 unidades). Es especialmente significativa la relación entre ambas medidas con la mortalidad en UCI, observándose una mortalidad del 10,3% en los pacientes en los que el SOFA decrece y del 91,0% en los que se mantiene o crece. En cuanto a la variación de esta diferencia, $[(\text{SOFA alta/éxitus} - \text{SOFA ingreso})/\text{SOFA ingreso}] \times 100$, podemos ver que existen importantes diferencias en la variación entre el SOFA según la evolución del paciente. Se observa un descenso del 42,4% en los enfermos en que se les da el alta de UCI, mientras que aparece un crecimiento medio del 35,2% en aquellos pacientes que fallecen.

	Total	No fallecen en UCI	Fallecen en UCI	OR	IC (95%)		p-valor
Diferencia SOFA alta – ingreso				3,706	1,946	7,057	< 0,001
Media (DT)	0,3 (4,4)	-4,0 (3,3)	2,5 (3,1)				
Mediana (Extremos)	0 (-13 a 11)	-4 (-13 a 2)	1 (-2 a 11)				
Evolución SOFA alta – ingreso							< 0,001
Decrece	29 (100%)	26 (89,7%)	3 (10,3%)	(línea base)			
Se mantiene o crece	67 (100%)	6 (9,0%)	61 (91,0%)	88,111	20,464	379,38	
Variación (%) SOFA alta - ingreso				1,137	1,062	1,217	< 0,001
Media (DT)	9,4 (58,9)	-42,3 (29,2)	35,2 (52,7)				
Mediana (Extremos)	0 (-93 a 275)	-45 (-93 a 20)	8 (-15 a 275)				

Tabla 33. Estadísticos descriptivos de la comparación del SOFA al alta e ingreso en UCI

5.1.6.5 Variación entre el SOFA máximo y el SOFA inicial

A continuación vamos a calcular la variación, en tantos por cien, entre el SOFA máximo registrado durante la estancia del paciente en UCI y el SOFA al ingreso. La tabla 34 muestra un resumen de los principales estadísticos observados y la relación con la mortalidad en UCI. Podemos ver que, mientras los que fallecen en UCI presentan un incremento máximo medio en el SOFA del 33,1%, los que no fallecen en UCI incrementan este valor únicamente un 4,0%.

	Total	No fallecen en UCI	Fallecen en UCI	OR	IC (95%)		p-valor
Variación (%) SOFA máximo – ingreso				1,049	1,011	1,087	0,010
Media (DT)	23,3 (44,5)	4,0 (8,9)	33,1 (51,7)				
Mediana (E)	0 (0 a 275)	0 (0 a 38)	8 (0-275)				

Tabla 34. Estadísticos descriptivos de la variación entre el SOFA máximo y al ingreso

5.1.7 Supervivencia Global

El prolongado periodo de seguimiento, que en algún caso llegó a ser de superior a 8 años permite hacer una valoración adecuada de la *supervivencia global* sobre la muestra analizada. Como se ha comentado anteriormente, de los 98 pacientes incluidos en el estudio, 89 fallecen durante el periodo de seguimiento y únicamente 9 continúan vivos al final del mismo. Hay que tener en cuenta que el escaso número de no fallecidos observado en la población analizada dificultará disponer de contrastes con la suficiente potencia para detectar diferencias significativas entre las características sujetas a estudio.

Si calculamos el tiempo de seguimiento como el tiempo, en meses, desde el ingreso en UCI hasta el fallecimiento del paciente o la pérdida de seguimiento, observamos una mediana de 0,3 meses (9 días) para el total de pacientes, ya que la mayor parte fallecen durante su ingreso en UCI, y de 74,2 meses para los pacientes que sobreviven.

Vamos a llevar a cabo un análisis de supervivencia considerando como evento el fallecimiento durante el seguimiento y censura en aquellos pacientes en los que no se ha experimentado el evento. El tiempo mediano de supervivencia estimado a partir de estos datos es de 9 días (5,1 – 12,9 días, IC 95%). La figura 32 muestra la curva de supervivencia estimada por el método de Kaplan-Meier. En ella podemos ver que la supervivencia estimada es del 29,6% al mes contado desde su ingreso en UCI (20,6% - 38,6% IC 95%), del 25,5% (16,9% - 34,1% IC 95%) a los 3 meses, del 17,1% (9,6% - 24,6% IC 95%) al año y del 10,0% a los 5 años (3,8% - 16,3%).

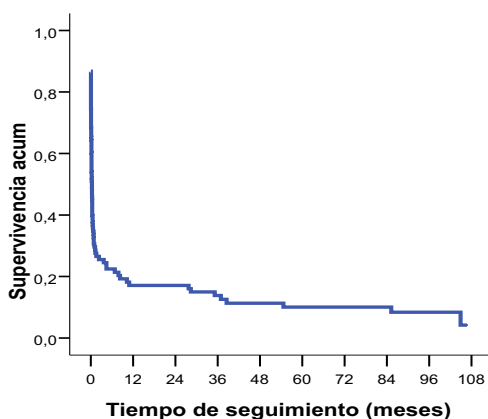


Figura 32. Supervivencia estimada de los pacientes ingresados en UCI

Curva de supervivencia según SOFA al ingreso.

Realizando un modelo de regresión de Cox univariante para analizar, en los 98 pacientes incluidos en el estudio, la posible influencia del valor del SOFA registrado al ingreso del paciente en UCI sobre la supervivencia global, obtenemos los resultados mostrados en la tabla 35, que muestran que el valor del SOFA al ingreso es un factor predictivo de muerte estadísticamente significativo ($p < 0,001$), con una razón de tasas instantáneas (hazard ratio, HR) estimada de 1,183 (es decir, un incremento del riesgo relativo de fallecer del 18,3%, con un IC al 95% entre 10,1% y 27,2%, por cada unidad de incremento del SOFA, o lo que es equivalente, que el riesgo de fallecer de un paciente con un valor x de SOFA al

ingreso es de media un 18,3% superior al riesgo de un paciente con un valor de SOFA al ingreso igual a x-1).

	Análisis univariante			p-valor
	HR	IC (95%)		
SOFA al ingreso	1,183	1,101	1,272	< 0,001

Tabla 35. Relación del SOFA al ingreso con la supervivencia global

La figura 33 muestra las curvas de supervivencia estimadas según el valor recodificado de SOFA al ingreso, utilizando la mediana de SOFA observada para definir las categorías a comparar. Podemos ver que la supervivencia estimada es significativamente mayor ($p < 0,001$) en los pacientes con un SOFA al ingreso menor o igual a 10. La mediana del tiempo de supervivencia estimada para los pacientes con un SOFA al ingreso menor o igual a 10 es de 19 días (IC 95% 1,7 – 36,3 días), frente a los 2 días de los pacientes con un SOFA mayor o igual a 11 (IC 95% 0,1 – 3,9 días)

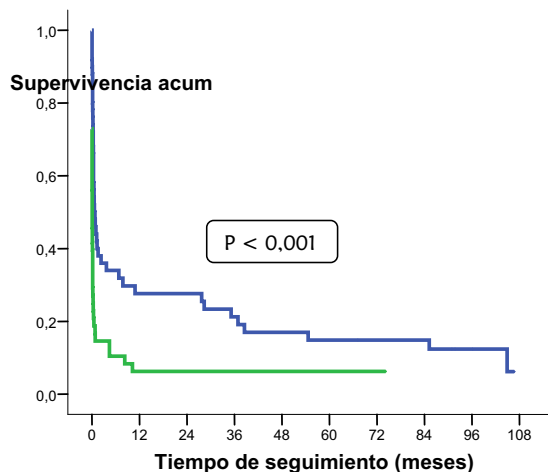


Figura 33. Supervivencia estimada según SOFA al ingreso (en azul, la curva para los pacientes con un SOFA al ingreso menor o igual a 10 y en verde los mayores de 10)

Curva de supervivencia según APACHE II al ingreso.

Aplicando el mismo procedimiento estadístico para analizar la posible influencia del valor del APACHE II registrado al ingreso del paciente en UCI sobre la supervivencia global de la muestra, obtenemos los resultados que muestra la tabla 36: el valor del APACHE II al ingreso, que es un factor precursor de muerte estadísticamente significativo ($p < 0,001$), con una razón de riesgos instantáneos estimada de 1,093 (1,061 - 1,126 IC 95%).

	Análisis univariante			p-valor
	HR	IC (95%)		
APACHE II al ingreso	1,093	1,061 - 1,126		<0,001

Tabla 36. Relación del APACHE II al ingreso con la supervivencia global

La figura 34 muestra las curvas de supervivencia estimadas según el valor de APACHE II recodificado al ingreso, utilizando la mediana observada para definir las categorías a comparar. Podemos ver que la supervivencia estimada es significativamente mayor ($p < 0,001$) en los pacientes con un APACHE II al ingreso menor o igual a 25. La mediana del tiempo de supervivencia estimada para los pacientes con un APACHE II al ingreso menor o

igual a 25 es de 23 días (IC95% 0,0-46,1), frente a los 2 días de los pacientes con un valor mayor de 25 (IC95% 1,0-3,0).

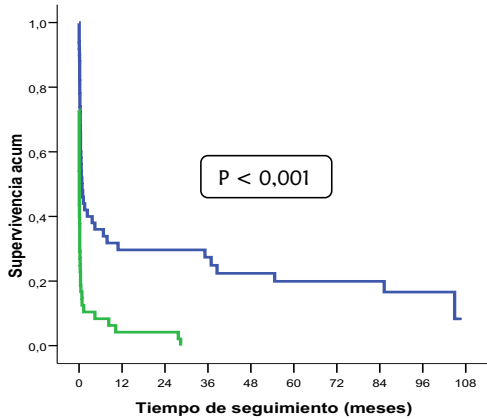


Figura 34. Supervivencia estimada según APACHE II al ingreso (en azul la curva para los pacientes con un valor al ingreso menor o igual a 25 y en verde los mayores de 25)

Curva de supervivencia según ICCM al ingreso.

La tabla 37 muestra el resultado del ajuste del modelo predictivo (regresión de Cox univariante) utilizando como factor pronóstico el valor del ICCM al ingreso, que es un factor predictivo de muerte estadísticamente significativo ($p = 0,001$), con una razón de riesgos instantáneos estimada de 1,031 (1,012 - 1,049 IC 95%).

	Análisis univariante			p-valor
	HR	IC (95%)		
ICCM al ingreso	1,031	1,012	1,049	0,001

Tabla 37. Relación del ICCM al ingreso con la supervivencia global.

La figura 35 muestra las curvas de supervivencia estimadas según el valor de ICCM al ingreso recodificado, utilizando la mediana observada para definir las categorías a comparar. Podemos ver que la supervivencia estimada es significativamente mayor (p -valor = 0,007) en los pacientes con un ICCM al ingreso menor o igual a 88. La mediana del tiempo de supervivencia estimada para los pacientes con un ICCM al ingreso menor o

igual a 88 es de 15 días (IC95% 7,0-23,0 días), frente a los 6 días de los pacientes con un valor mayor de 88 (IC95% 2,6-9,4 días).

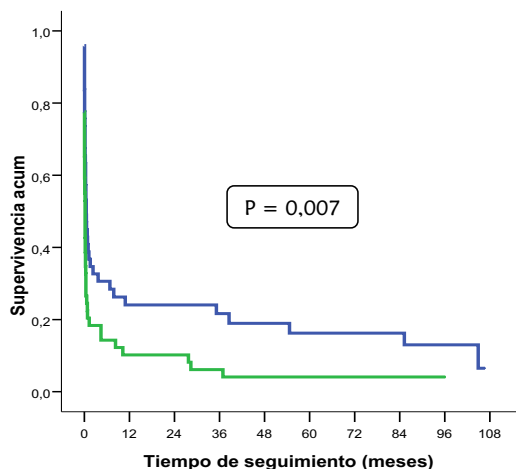


Figura 35. Supervivencia estimada según ICCM al ingreso (en azul la curva para los pacientes con un valor al ingreso menor o igual a 88 y en verde los mayores de 88)

A continuación, vamos a construir un modelo basado en los valores de los tres índices observados al ingreso de UCI (APACHE II, ICCM y SOFA). En la tabla 38 podemos ver que los tres índices son significativos desde el punto de vista univariante, aunque únicamente permanece el APACHE II al construir un modelo multivariante.

	Exitus/NOR	Análisis univariante			Análisis multivariante				
		IC (95%)	p-valor	OR	IC (95%)	p-valor			
APACHE II al ingreso	89/98	1,093	1,061	1,126	<0,001	1,093	1,061	1,126	<0,001
SOFA al ingreso	89/98	1,183	1,101	1,272	<0,001				0,072
ICCM al ingreso	89/98	1,031	1,012	1,049	0,001				0,349

Tabla 38. Relación de las características recogidas al ingreso con la supervivencia global.

5.1.7.1 Supervivencia según edad al ingreso.

La tabla 39 muestra el resultado del ajuste del modelo predictivo utilizando como factor pronóstico el valor de la edad al ingreso, que no es un factor precursor de muerte estadísticamente significativo ($p = 0,439$).

	Análisis univariante		
	HR	IC (95%)	p-valor
Edad al ingreso	1,006	0,992 1,020	0,439

Tabla 39. Relación de la edad al ingreso con la supervivencia global.

La figura 36 muestra las curvas de supervivencia estimadas según el valor de la edad recodificada al ingreso, utilizando la mediana observada para definir las categorías a comparar. Podemos ver que la supervivencia estimada es similar ($p = 0,334$) en los pacientes con una edad al ingreso menor o igual a 56 a los pacientes con una edad mayor de 56 años.

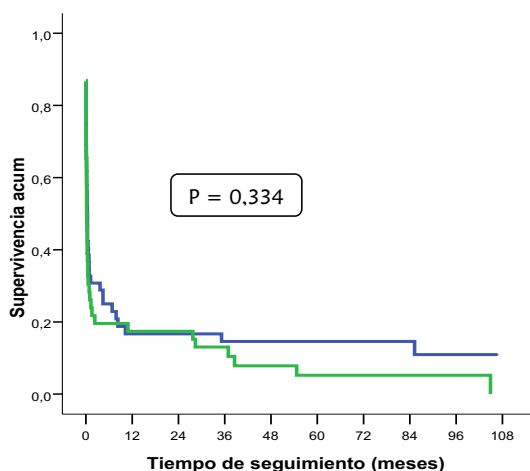


Figura 36. Supervivencia estimada según edad al ingreso (en azul la curva para los pacientes con un valor al ingreso menor o igual a 56 y en verde los mayores de 56).

5.1.7.2 Supervivencia según presencia de ventilación mecánica al ingreso.

La tabla 40 muestra el resultado del ajuste del modelo predictivo utilizando como factor pronóstico la presencia de ventilación mecánica, que es un factor precursor de muerte

estadísticamente significativo ($p < 0,001$) con una razón de riesgos instantáneos estimada de 2,760 (1,680 - 4,532 IC 95%).

	Análisis univariante		p-valor
	HR	IC (95%)	
Ventilación mecánica			< 0,001
Sin ventilación mecánica	(línea base)		
Con ventilación mecánica	2,760	1,680 4,532	

Tabla 40. Relación de la presencia de ventilación mecánica al ingreso con la supervivencia global

La figura 37 muestra las curvas de supervivencia estimadas según la presencia o no de ventilación mecánica. Podemos ver que la supervivencia estimada es significativamente mayor ($p < 0,001$) en los pacientes sin ventilación mecánica al ingreso de UCI. La mediana del tiempo de supervivencia estimada para los pacientes sin ventilación mecánica al ingreso es de 2,3 meses, frente a los 0,2 meses de los pacientes con ventilación mecánica al ingreso.

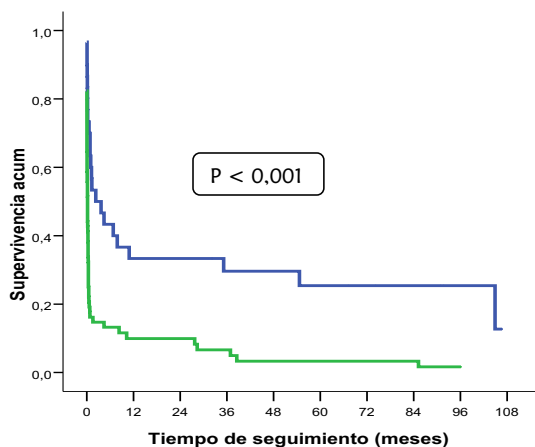


Figura 37. Supervivencia estimada según presencia de ventilación mecánica al ingreso de UCI (en azul para los pacientes sin ventilación y en verde con ventilación).

5.1.7.3 Supervivencia según presencia de drogas vasoactivas al ingreso.

La tabla 41 muestra el resultado del ajuste del modelo predictivo utilizando como factor pronóstico la presencia de drogas presoras, que es un factor precursor de muerte estadísticamente significativo ($p = 0,002$) con una razón de riesgos instantáneos estimada de 2,182 (1,346 - 3,537 IC 95 %).

	Análisis univariante			
	HR	IC (95%)		p-valor
Drogas presoras				0,002
Sin drogas presoras	(línea base)			
Con drogas presoras	2,182	1,346	3,537	

Tabla 41. Relación de la presencia de drogas presoras al ingreso con la supervivencia global.

La figura 38 muestra las curvas de supervivencia estimadas según la presencia o no de drogas presoras. Podemos ver que la supervivencia estimada es significativamente mayor ($p = 0,001$) en los pacientes sin drogas presoras al ingreso de UCI. La mediana del tiempo de supervivencia estimada para los pacientes sin drogas presoras al ingreso es de 69 días (IC95% 0,0-209,0 días), frente a los 5 días (IC95% 2,8-7,2) de los pacientes con drogas presoras al ingreso.

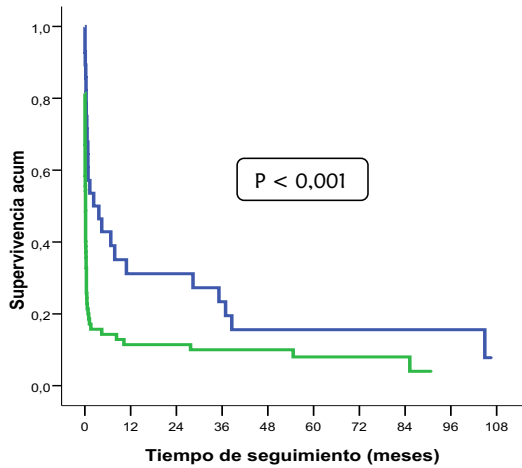


Figura 38. Supervivencia según presencia de drogas presoras al ingreso de UCI (en azul para los pacientes sin drogas presoras y en verde con drogas presoras).

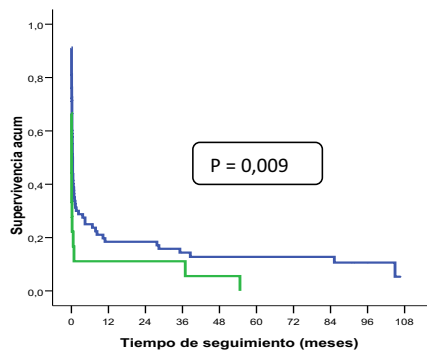
5.1.7.4 Supervivencia según órganos que fallan al ingreso y número.

La tabla 42 muestra la capacidad predictiva de cada uno de los fallos orgánicos como predictores de la supervivencia global. Podemos ver que la presencia de fallo renal ($p = 0,009$), fallo cardiovascular ($p = 0,001$), fallo neurológico ($p = 0,024$), así como el fracaso multiorgánico (más de tres órganos) ($p < 0,001$), son predictores significativos de mortalidad global en UCI.

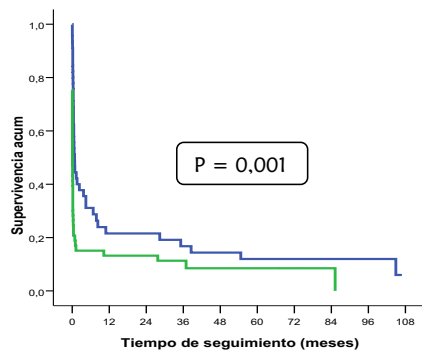
	Análisis univariante				p-valor
	Exitus/N	OR	IC (95%)		
Fallo hematológico					0,190
No	19/23	(línea base)			
Sí	70/75	1,408	0,844	2,351	
Fallo respiratorio					0,309
No	6/7	(línea base)			
Sí	83/91	1,542	0,670	3,546	
Fallo renal					0,009
No	71/80	(línea base)			
Sí	18/18	2,001	1,185	3,378	
Fallo hepático					0,073
No	80/89	(línea base)			
Sí	9/9	1,893	0,942	3,800	
Fallo cardiovascular					0,001
No	40/45	(línea base)			
Sí	49/53	2,036	1,327	3,122	
Fallo neurológico					0,024
No	87/96	(línea base)			
Sí	2/2	5,286	1,241	22,508	
Número de órganos que fallan					< 0,001
Uno	12/15	(línea base)			
Dos	32/36	1,481	0,758	2,894	0,250
Tres o más	45/47	3,146	1,646	6,015	< 0,001

Tabla 42. Relación de los fallos orgánicos al ingreso con la supervivencia global

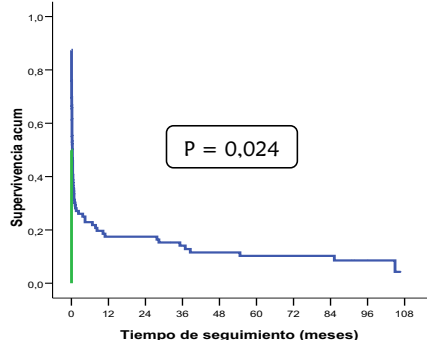
La figura 39 muestra las curvas de supervivencia asociadas a cada una de las variables estadísticamente significativas desde el punto de vista univariante, analizadas en la tabla 42. Podemos ver que el escaso número de pacientes con fallo neurológico impiden la inclusión de esta característica en los modelos multivariantes de supervivencia que se llevarán a cabo en las secciones posteriores.



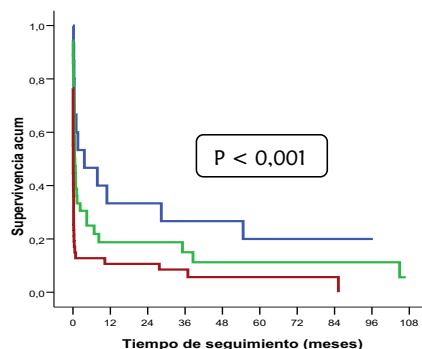
En azul la supervivencia estimada de los pacientes sin fallo renal y en verde con *fallo renal*.



En azul la supervivencia estimada de los pacientes sin fallo cardiovascular y en verde con *fallo cardiovascular*.



En azul la supervivencia estimada de los pacientes sin fallo neurológico y en verde con *fallo neurológico*.



En azul la supervivencia estimada de los pacientes con *un* fallo orgánico, en verde con *dos* fallos orgánicos y en rojo con *tres* o más fallos orgánicos.

Figura 39. Supervivencia estimada según presencia de fallo orgánico al ingreso de UCI.

5.1.7.5 Supervivencia según el resto de características recogidas al ingreso

También se ha comparado la supervivencia global de los pacientes según el resto de características de los pacientes al ingreso de UCI recogidas en el estudio, ajustando para ello un modelo de regresión de Cox univariante para modelizar la supervivencia según cada una de las variables consideradas. No se observan diferencias significativas en la

mortalidad en UCI en función del sexo ($p=0,337$), el motivo de ingreso en UCI ($p=0,212$), la progresión de la enfermedad ($p=0,284$), el estadio funcional ($p=0,223$), la frecuencia respiratoria ($p=0,886$), la presencia de arritmias ($p=0,763$), el suministro de corticoides ($p=0,785$), el tiempo de ingreso previo en Hematología ($p=0,461$), la cifra de linfocitos ($p=0,358$), de plaquetas ($p=0,197$), la PaO_2/FIO_2 ($p=0,235$), cifras de urea ($p=0,181$), de bilirrubina ($p=0,193$) y albúmina ($p=0,539$). En cambio, sí existen diferencias significativas en la mortalidad en UCI respecto a la tensión arterial sistólica recogida ($p=0,001$), que actúa como un factor protector del éxito con un HR estimado medio de 0,987 por cada unidad de incremento en el valor de la TAS. Otros factores de riesgo significativos son la presencia de un tratamiento de QT intensiva o TPH ($p=0,014$), una cifra de neutrófilos menor o igual a $1000/mm^3$ ($p=0,009$) y de creatinina mayor a 2 mg/dl ($p<0,001$).

A continuación, vamos a construir un modelo que permita modelizar la supervivencia global según los valores presentes al ingreso para determinadas características de interés observadas al ingreso en UCI. La tabla 43 muestra el ajuste de un modelo multivariante para todos estos factores significativos desde el punto de vista univariante, en los que hemos eliminado los índices y fallos orgánicos por estar incluidos en el resto de variables consideradas. En ella podemos ver que son predictores significativos de la supervivencia global la tensión arterial sistólica ($p=0,002$), la presencia de ventilación mecánica al ingreso de UCI ($p<0,001$), de creatinina mayor de 2 mg/dl ($p < 0,001$) y el fracaso multiorgánico (> 3 órganos) ($p < 0,036$).

	Exitus/N	Análisis univariante			Análisis multivariante			
		OR	IC (95%)	p-valor	OR	IC (95%)	p-valor	
Tensión Arterial Sistólica	89/98	0,98	0,98	0,99	0,001	0,987	0,979 0,995	0,002
Ventilación mecánica					<0,001			<0,001
Sin ventilación mecánica	23/30	(línea base)			(línea base)			
Con ventilación mecánica	66/68	2,76	1,68	4,53	2,823	1,680	4,741	
Drogas presoras					0,002			0,331
Sin drogas presoras	24/28	(línea base)						
Con drogas presoras	65/70	2,18	1,34	3,53				
Tratamiento					0,014			0,149
Sin trat. / QT convencional	23/29	(línea base)						
QT intensivo / TPH	66/69	1,84	1,13	3,0				
Neutrófilos (x10 ⁹ /L)					0,009			0,992
0- 1	44/45	(línea base)						
> 1	42/50	0,55	0,36	0,86				
Creatinina (mg/dl)					<0,001			<0,001
≤ 2	50/59	(línea base)			(línea base)			
> 2	38/38	2,39	1,54	3,72	2,239	1,429	3,507	
Número de órganos que fallan					<0,001			0,072
Uno	12/15	(línea base)						
Dos	32/36	1,48	0,75	2,89	0,250			0,501
Tres o más	45/47	3,14	1,64	6,01	<0,001			0,036

Tabla 43. Relación de las características al ingreso con la supervivencia global

5.1.8 Análisis de los supervivientes tras ingreso en Medicina Intensiva según características al ingreso y durante su evolución en UCI.

A continuación vamos a analizar la supervivencia global de los pacientes a su salida de UCI, calculando para ello el tiempo que sobreviven tras abandonar UCI (que es igual a la supervivencia total menos el tiempo de estancia en UCI). En la tabla 44 se encuentran resumidos los tiempos de seguimiento. Como hemos comentado en apartados anteriores, de los 98 pacientes incluidos en el estudio, 33 pacientes no fallecieron en dicha unidad; 24 murieron fuera de UCI y 9 continúan vivos al final de un seguimiento muy prolongado. Vamos a tratar de analizar si existen características de la estancia en UCI que nos permitan modelizar la supervivencia de los pacientes tras su salida de dicha unidad. Hay que tener en cuenta que el reducido número de pacientes con los que contamos dificultará obtener

contrastes con la suficiente potencia, y por tanto encontrar diferencias que sean estadísticamente significativas. Tenemos una mediana de seguimiento desde la salida de UCI para estos pacientes de 10,73 meses.

		Tiempo de seguimiento (meses)						
		N total	N válido	Media	Desviación típica	Mediana	Mínimo	Máximo
Estado última visita	Censura	9	9	66,70	34,44	74,00	6,53	106,57
	Exitus	24	24	19,62	27,89	7,20	,03	104,80
	Total	33	33	32,46	36,18	10,73	,03	106,57

Tabla 44. Descriptivos del tiempo de seguimiento de los supervivientes que son dados de alta de Medicina Intensiva

La figura 40 muestra la curva de supervivencia estimada de estos pacientes. La mediana de supervivencia se alcanza a los 27,57 meses, momento en el que han fallecido la mitad de pacientes que salen de UCI con vida.

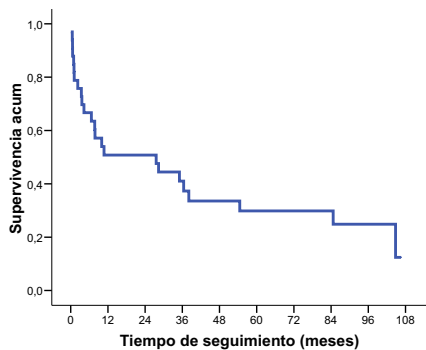


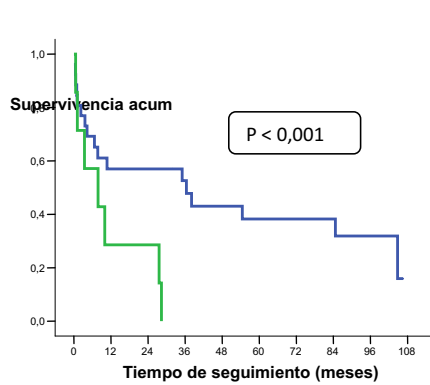
Figura 40. Supervivencia estimada tras abandonar la UCI.

La tabla 45 muestra los resultados asociados al ajuste de cada una de las variables recogidas en el estudio como predictores de mortalidad fuera de UCI. Podemos ver, que a pesar del reducido tamaño muestral, tanto la creatinina al ingreso como el APACHE II en ese momento son factores pronósticos de la supervivencia fuera de UCI. La figura 41 muestra las curvas de supervivencia estimadas asociadas a estos dos factores pronósticos.

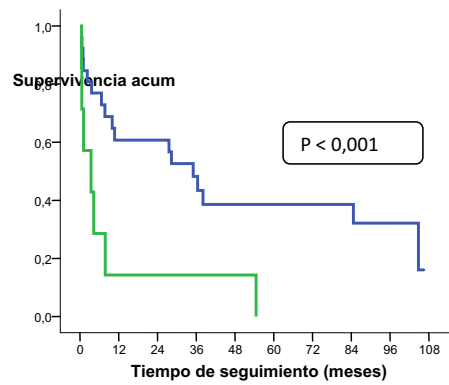
	Exitus/N	Análisis univariante		
		OR	IC (95%)	p-valor
Sexo				0,067
Hombre	14/22	(línea base)		
Mujer	10/11	2,171	0,947	4,976
Edad	24/33	1,014	0,988	1,041
Motivo de Ingreso en UCI				0,465
Ins. Respiratoria Aguda	17/24	(línea base)		
Otros	7/9	1,395	0,572	3,403
Progresión de la enfermedad				0,180
No	15/23	(línea base)		
Sí	9/10	1,772	0,768	4,089
Estadio Funcional				0,359
Estadio 2	21/30	(línea base)		
Estadio 4	3/3	1,771	0,522	6,005
Tensión Arterial Sistólica	24/33	1,000	0,985	1,015
Frecuencia Respiratoria	24/33	0,977	0,924	1,034
Ventilación mecánica				0,974
Sin ventilación mecánica	16/23	(línea base)		
Con ventilación mecánica	8/10	0,986	0,417	2,334
Drogas presoras				0,827
Sin drogas presoras	14/18	(línea base)		
Con drogas presoras	10/15	0,912	0,399	2,086
Arritmias				0,284
Presencia de arritmias	3/4	(línea base)		
Ausencia de arritmias	21/29	1,993	0,564	7,047
Corticoides				0,399
Sin corticoides	13/18	(línea base)		
Con corticoides	11/15	1,433	0,621	3,305
Tratamiento				0,146
Sin trat. / QT convencional	9/15	(línea base)		
QT intensivo / TPH	15/18	1,870	0,804	4,353
Tiempo previo en Hematología	24/33	1,024	0,982	1,067
Neutrófilos (10^9 /L)				0,125
0- 1	9/10	(línea base)		
> 1	14/22	0,495	0,202	1,214
Linfocitos (10^9 /L)				0,377
≤ 1	18/25	(línea base)		
> 1	5/7	1,579	0,574	4,345
Plaquetas (10^9 /L)				0,796
< 20	7/8	(línea base)		
20-50	10/14	0,820	0,304	2,211
> 50	7/11	0,694	0,241	2,002
PaO2/FIO2				0,685
≤ 200	17/24	(línea base)		
> 200	7/9	1,203	0,493	2,938
Urea (mg/dl)				0,893
≤ 70	14/19	(línea base)		
> 70	10/14	1,058	0,467	2,394
Creatinina (mg/dl)				0,011
≤ 2	17/26	(línea base)		

> 2	7/7	3,307	1,320	8,283	
Bilirrubina (mg/dl)					0,091
≤ 1,2	9/16	(línea base)			
> 1,2	10/12	2,244	0,879	5,731	
Albúmina (mg/dl)					0,657
≤ 3	13/16	(línea base)			
> 3	7/11	0,811	0,321	2,047	
Fallo hematológico					0,208
No	5/9	(línea base)			
Sí	19/24	1,906	0,699	5,197	
Fallo respiratorio					0,662
No	4/5	(línea base)			
Sí	20/28	0,784	0,264	2,328	
Fallo renal					0,237
No	20/29	(línea base)			
Sí	4/4	1,930	0,649	5,746	
Fallo hepático					0,966
No	23/32	(línea base)			
Sí	1/1	1,045	0,139	7,849	
Fallo cardiovascular					0,961
No	16/21	(línea base)			
Sí	8/12	0,979	0,412	2,323	
Fallo neurológico					-
No	24/33	(línea base)			
Sí	-	-	-	-	
Número de órganos que fallan					0,738
Uno	6/9	(línea base)			
Dos	11/15	1,347	0,486	3,729	0,567
Tres o más	7/9	1,532	0,512	4,585	0,446
APACHE II al ingreso	24/33	1,091	1,020	1,167	0,011
SOFA al ingreso	24/33	1,149	0,964	1,370	0,120
ICCM al ingreso	24/33	1,011	0,984	1,039	0,424
SOFA máximo en 11 días	24/33	1,160	0,983	1,368	0,079
SOFA medio	24/33	1,157	0,970	1,381	0,105
SOFA al alta	23/32	1,094	0,932	1,283	0,271
Var. SOFA alta – ingreso	23/32	1,003	0,989	1,018	0,640
Var. SOFA máximo – ingreso	24/33	1,017	0,982	1,054	0,339
Tiempo en UCI (días)	24/33	1,025	0,956	1,098	0,487

Tabla 45. Relación de las características recogidas con la supervivencia global tras alta de UCI.



En azul la supervivencia tras abandonar UCI de los pacientes con APACHE II al ingreso menor o igual a 25 y en verde con valores mayores a 25.



En azul la supervivencia tras abandonar UCI de los pacientes con creatinina al ingreso menor o igual a 2 y en verde con valores mayores a 2.

Figura 41. Supervivencia estimada tras abandonar la UCI según factores pronósticos.

5.2 Análisis de los pacientes ingresados antes de 1998

5.2.1 Características generales de los pacientes estudiados

Además de los 98 pacientes analizados en los apartados anteriores, se ha recogido de forma retrospectiva la información de 25 pacientes ingresados en UCI en 1996 y 1997. A continuación vamos a describir los resultados observados sobre este colectivo de pacientes y los compararemos con los analizados en el conjunto de pacientes ingresados con posterioridad a 1997 seguidos de forma prospectiva y analizados en los apartados anteriores. La figura 42 muestra el número de pacientes según el año de ingreso en servicio de UCI.

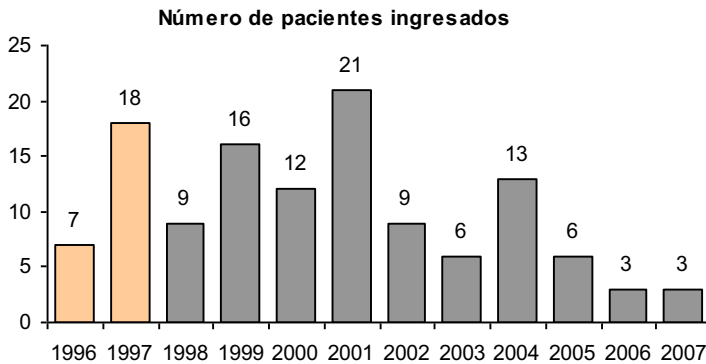


Figura 42. Número de pacientes según el año de ingreso en UCI.

De los 25 pacientes añadidos al estudio, 24 fallecieron durante el seguimiento y 1 permanecía vivo en el momento de pérdida de seguimiento, a los 26,6 meses de su ingreso en UCI. La tabla 46 muestra la supervivencia de estos pacientes, tanto durante su estancia en UCI como fuera de esta unidad. También se comparan los resultados observados en este conjunto de pacientes con aquellos con ingresos más recientes, seguidos de forma prospectiva.

	Ingreso 1996-1997	Ingreso 1998-2007	p-valor
Total	25 (100%)	98 (100%)	
Éxitus en UCI durante las primeras 12 horas			0,739
No	21 (84,0%)	86 (87,8%)	
Sí	4 (16,0%)	12 (12,2%)	
Éxitus durante la estancia en UCI			0,002
No	1 (4,0%)	33 (33,7%)	
Sí	24 (96,0%)	65 (66,3%)	
Éxitus durante la estancia hospitalaria			0,025
No	1 (4,0%)	24 (24,5%)	
Sí	24 (96,0%)	74 (75,5%)	
Éxitus antes de los 6 meses			0,043
No	1 (4,0%)	22 (22,4%)	
Sí	24 (96,0%)	76 (77,6%)	
Éxitus durante el seguimiento			0,002
No	1 (4,0%)	9 (9,2%)	
Sí	24 (96,0%)	89 (90,8%)	

Tabla 46. Supervivencia de los pacientes analizados según año de ingreso

En particular, se ha analizado la supervivencia en las primeras 12 horas desde el ingreso, durante la estancia en UCI, la estancia hospitalaria, a los 6 meses y al final del seguimiento. Se puede observar que, de los 25 pacientes incluidos en el estudio retrospectivamente con ingreso en UCI anteriores a 1998, 4 fallecen en UCI durante las primeras 12 horas de estancia, 20 fallecen en UCI después de las primeras 12 horas y 1 es un superviviente mayor de 6 meses. Si comparamos la mortalidad observada con la obtenida en los pacientes ingresados con posterioridad a 1997 y seguidos de forma prospectiva, podemos ver que no existen diferencias significativas en la mortalidad a las 12 horas ($p = 0,736$). En cambio, sí se observa en el grupo retrospectivo, una mayor

mortalidad global en UCI ($p = 0,002$), hospitalaria ($p = 0,024$), a los 6 meses ($p = 0,043$) o durante todo el seguimiento ($p = 0,002$).

A continuación, vamos a describir las principales características de ingreso en UCI de los 25 pacientes ingresados antes de 1998, y compararlos con los valores observados en los pacientes ingresados con posterioridad a 1997. La tabla 47 muestra dichas características y su comparación con los resultados observados en los 98 pacientes seguidos de forma prospectiva. No existen diferencias significativas en ninguna de las características recogidas en esta tabla.

Ingresados	Antes de 1998	Después de 1998	p-valor
Total	25 (100%)	98 (100%)	
Sexo			0,357
Hombre	14 (56,0%)	65 (66,3%)	
Mujer	11 (44,0%)	33 (33,7%)	
Edad			0,789
Media (Desviación típica)	51,0 (14,2)	51,4 (15,2)	
Mediana (Mínimo - Máximo)	51 (18-74)	56 (18-78)	
Enfermedad basal			-
Leucemia Mieloide Aguda (LMA)	4 (16,0%)	28 (28,6%)	
Leucemia Mieloide Crónica (LMC)	0 (0,0%)	5 (5,1%)	
Linfoma de Hodgkin (LH)	0 (0,0%)	3 (3,1%)	
Linfoma no Hodgkin (LNH)	14 (56,0%)	21 (21,4%)	
Mieloma múltiple (MM)	2 (8,0%)	13 (13,3%)	
Síndrome Linfoproliferativo Crónico (SLPC)	0 (0,0%)	5 (5,1%)	
Cáncer de Mama	2 (8,0%)	7 (7,1%)	
Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL)	1 (4,0%)	9 (9,2%)	
Síndrome mielodisplásico (SMD)	1 (4,0%)	0 (0,0%)	
Otros tumores sólidos	0 (0,0%)	2 (2,0%)	
Otros diagnósticos Hematológicos	1 (4,0%)	5 (5,1%)	
Motivo de Ingreso en UCI			0,896
Insuficiencia Respiratoria Aguda	18 (72,0%)	69 (70,4%)	
Perfil Séptico -Shock	5 (20,0%)	23 (23,5%)	
Otros	2 (8,0%)	6 (6,1%)	
Diagnóstico Ingreso en UCI			-
IRA Neumonía	17 (68,0%)	61 (62,2%)	
Shock séptico	5 (20,0%)	17 (17,3%)	
Hemorragia pulmonar	0 (0,0%)	3 (3,1%)	
SDRA Otra Causa	0 (0,0%)	5 (5,1%)	
Deterioro neurológico	0 (0,0%)	1 (1,0%)	
Megacolon Tóxico	0 (0,0%)	1 (1,0%)	
Edema Agudo de Pulmón (EAP)	0 (0,0%)	4 (4,1%)	
Shock hemorrágico	0 (0,0%)	1 (1,0%)	

Otros	3 (12,0%)	5 (5,1%)	
Tratamiento			0,195
QT convencional intensiva	9 (36,0%)	27 (27,6%)	
TPH autólogo	2 (8,0%)	19 (19,4%)	
TPH alogénico	5 (20,0%)	23 (23,5%)	
Sin tratamiento / QT convencional	9 (36,0%)	29 (29,6%)	
Tiempo previo (meses) en Hematología			0,456
Media (DT)	14,4 (9,6)	13,4 (11,3)	
Mediana (Mínimo – Máximo)	15 (0-31)	12,5 (0-53)	
Ventilación mecánica			0,077
Sin ventilación mecánica	3 (12,0%)	30 (30,6%)	
Con ventilación mecánica	22 (88,0%)	68 (69,4%)	
Drogas presoras			0,999
Sin drogas presoras	7 (28,0%)	28 (28,6%)	
Con drogas presoras	18 (72,0%)	70 (71,4%)	
Arritmias			0,315
Presencia de arritmias	5 (20,0%)	11 (11,2%)	
Ausencia de arritmias	20 (80,0%)	87 (88,8%)	
Corticoides			0,168
Sin corticoides	19 (76,0%)	59 (60,2%)	
Con corticoides	6 (24,0%)	39 (39,8%)	
RCP			0,053
No	21 (84,0%)	94 (95,9%)	
Sí	4 (16,0%)	4 (4,1%)	
Fallo Respiratorio			0,423
No	3 (12,0%)	7 (7,1%)	
Sí	22 (88,0%)	91 (92,9%)	
Fallo Hematológico			0,278
No	3 (12,0%)	23 (23,5%)	
Sí	22 (88,0%)	75 (76,5%)	
Fallo Renal			0,562
No	22 (88,0%)	80 (81,6%)	
Sí	3 (12,0%)	18 (18,4%)	
Fallo Hepático			0,685
No	24 (96,0%)	89 (90,8%)	
Sí	1 (4,0%)	9 (9,2%)	
Fallo Cardiovascular			0,657
No	13 (52,0%)	45 (45,9%)	
Sí	12 (48,0%)	53 (54,1%)	
Fallo Neurológico			-
No	25 (100%)	96 (98,0%)	
Sí	0 (0,0%)	2 (2,0%)	
Progresión de la enfermedad neoplásica			0,999
No	17 (68,0%)	67 (68,4%)	
Sí	8 (32,0%)	31 (31,6%)	
Estadio Funcional			0,999 ^a
Estadio 2	22 (88,0%)	84 (85,7%)	

Tabla 47. Comparación de las características generales de las dos cohortes (antes de 1998 y después de 1998)

La tabla 48 resume las principales variables analíticas recogidas en los 25 pacientes analizados, como la tensión arterial sistólica, la frecuencia respiratoria, el APACHE II, el SOFA e ICCM al ingreso, número de neutrófilos, linfocitos, plaquetas, relación PaO₂/FIO₂, cifras de urea, creatinina, bilirrubina y de albúmina al ingreso. También se comparan los valores observados con los recogidos durante el periodo de estudio, observándose diferencias significativas en el nivel de linfocitos entre los dos conjuntos de pacientes analizados, con valores significativamente mayores ($p = 0,018$) en los ingresados después de 1997.

Ingresados	Antes de 1998	Después de 1997	p-valor
Total	25 (100%)	98 (100%)	
Tensión Arterial Sistólica			0,170
Media (Desviación típica)	106,8 (31,9)	97 (30,4)	
Mediana (Extremos)	100 (60-180)	90 (38-160)	
Frecuencia Respiratoria			0,357
Media (Desviación típica)	33,8 (7,2)	35,8 (7,5)	
Mediana (Extremos)	36 (20-45)	36 (15-53)	
APACHE II al ingreso			0,208
Media (DT)	23,7 (6,2)	25,8 (7,6)	
Mediana (Extremos)	23 (13-36)	25 (7-52)	
< 20	8 (32,0%)	21 (21,4%)	
20-24	6 (24,0%)	25 (25,5%)	
25-29	5 (20,0%)	17 (17,3%)	
≥ 30	6 (24,0%)	35 (35,7%)	
SOFA al ingreso			0,495
Media (DT)	9,8 (2,4)	10,5 (3,4)	
Mediana (Extremos)	9 (5-14)	10 (3-17)	
ICCM al ingreso			0,462
Media (DT)	82,3 (13,6)	84,2 (13,2)	
Mediana (Extremos)	85 (47-98)	88 (40-99)	
< 25	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
25-50	1 (4,0%)	3 (3,1%)	
50-75	4 (16,0%)	18 (18,4%)	
>75	20 (80,0%)	77 (78,6%)	
Neutrófilos (10⁹/L)			0,652

Media (Desviación típica)	3,344 (3813)	4,297 (7027)	
Mediana (Extremos)	2,930 (0-15,030)	1,200 (0-4,0040)	
Ausencia de neutrófilos (=0)	4 (16,0%)	20 (21,1%)	
≤ 1	5 (20,0%)	25 (26,3%)	
> 1	16 (64,0%)	50 (52,6%)	
Linfocitos (10⁹/L)			0,018
Media (Desviación típica)	0,25 (431)	1,396 (3710)	
Mediana (Extremos)	0,085 (0-1510)	0,240 (0-2,2800)	
0-1	18 (90,0%)	71 (77,2%)	
> 1	2 (10,0%)	21 (22,8%)	
Plaquetas (10⁹/L)			0,153
Media (Desviación típica)	34,2 (34,2)	60,0 (84,0)	
Mediana (Extremos)	21 (4-129)	28 (2-518)	
< 20 10 ⁹ /L	11 (40,0%)	34 (34,7%)	
20-50 10 ⁹ /L	9 (36,0%)	37 (37,8%)	
> 50 10 ⁹ /L	5 (20,0%)	27 (27,6%)	
PaO₂/FIO₂			0,580
Media (Desviación típica)	144,0 (56,6)	150,4 (90,4)	
Mediana (Extremos)	130 (62-271)	125 (35-476)	
≤ 200	20 (80,0%)	82 (83,7%)	
> 200	5 (20,0%)	16 (16,3%)	
Urea (mg/dl)			0,423
Media (Desviación típica)	96,1 (58,3)	89,1 (64,4)	
Mediana (Extremos)	82 (29-234)	72,5 (11-367)	
≤ 70	11 (44,0%)	46 (46,9%)	
> 70	14 (56,0%)	52 (53,1%)	
Creatinina (mg/dl)			0,206
Media (Desviación típica)	1,53 (0,63)	1,94 (1,16)	
Mediana (Extremos)	1,4 (0,7-3)	1,6 (0,5-8)	
≤ 2	19 (86,4%)	59 (60,8%)	
> 2	3 (13,6%)	38 (39,2%)	
Bilirrubina (mg/dl)			0,692
Media (Desviación típica)	2,12 (2,84)	2,27 (3,30)	
Mediana (Extremos)	1,3 (0-12)	1,2 (0-22)	
≤ 1.2	7 (50,0%)	43 (51,2%)	
> 1.2	7 (50,0%)	41 (48,8%)	
Albúmina (mg/dl)			0,228
Media (Desviación típica)	3,19 (0,62)	2,84 (0,69)	
Mediana (Extremos)	3,1 (2,6-4,4)	2,8 (1,3-4,4)	
≤ 3	4 (50,0%)	42 (59,2%)	
> 3	4 (50,0%)	29 (40,8%)	

Tabla 48. Variables analíticas de las dos cohortes (1994-1997 y 1998-2007)

5.2.2 Supervivencia en UCI según las variables al ingreso

Como se ha comentado anteriormente, no se observan diferencias significativas en la mortalidad durante las primeras 12 horas entre los pacientes ingresados antes de 1998 con los pacientes ingresados después de 1997. En cambio, la mortalidad global en UCI es muy superior en los ingresados antes de 1998, con una tasa de mortalidad estimada del 96,0% frente a los 66,3% de los ingresados después de 1997. Al finalizar su estancia en UCI, 24 de los 25 pacientes inicialmente ingresados fallecen, mientras que únicamente 1 paciente abandona UCI. La figura 43 muestra, para cada día de estancia en UCI, el porcentaje de pacientes que fallecen, el que sale de alta del servicio y el que continúa ingresado en UCI.

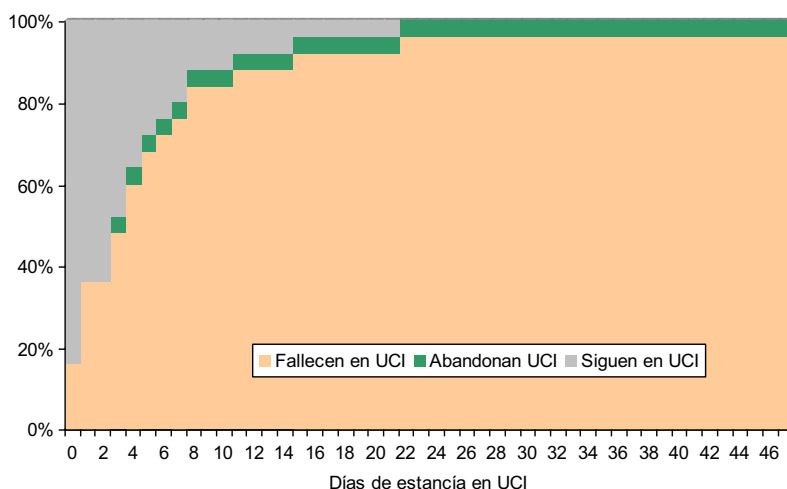


Figura 43. Evolución de los pacientes ingresados en el servicio de UCI antes de 1998 según los días de permanencia en el Servicio.

Para los 25 pacientes ingresados en UCI antes de 1998, la mortalidad estimada a las 24 horas (fallecen el día 0) es del 16,0% (1,6% - 30,4% IC 95 %), del 36,0% a las 48 horas (17,2% - 54,8% IC 95 %), del 72,0% a los 7 días (54,4% - 89,6% IC 95 %) y del 88,0% a los 14 días (75,3% - 100,0% IC 95 %). El 50% de pacientes ingresados en UCI fallece antes del

día 4. En la figura 44, al valorar la mortalidad estimada según el año de ingreso, se aprecia que los ingresados antes de 1998 presentan una mortalidad muy superior a los ingresados con posterioridad a 1997.

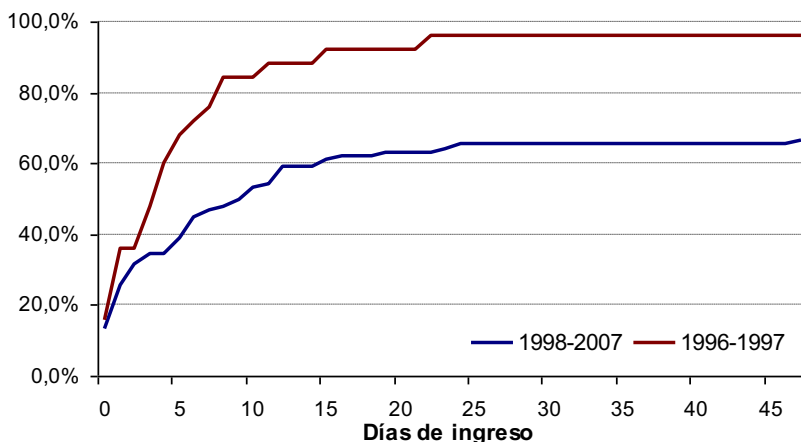


Figura 44. Comparación de la tasa de mortalidad estimada según el año de ingreso en UCI y el tiempo de estancia en UCI.

El elevado número de eventos (fallecidos en UCI) observado en el conjunto de pacientes ingresados antes de 1998 (24 de 25) impiden el ajuste de cualquier modelo predictivo para estos pacientes. Tampoco tendría excesiva efectividad como medida de calidad la validación de los índices pronósticos en esta cohorte de enfermos, ya que tratarían de discriminar un único paciente (que no fallece en UCI). Por tanto, vamos a describir únicamente los valores observados para este colectivo de pacientes respecto a la mortalidad en UCI, y comparar estos valores con los observados en los pacientes ingresados después de 1997.

5.2.2.1 Supervivencia en UCI según SOFA al ingreso

La tabla 49 muestra los principales estadísticos descriptivos para los valores de SOFA al ingreso, según la mortalidad en UCI y el año de ingreso en dicha unidad. La figura 45

muestra la supervivencia de UCI según el valor de SOFA al ingreso para ambos grupos de pacientes. Para los pacientes ingresados antes de 1998, la mortalidad registrada es muy elevada para todos los valores de SOFA al ingreso, siendo del 100 % para valores de SOFA superiores o iguales a 9, asimismo, 25 de los 42 pacientes con SOFA inferior a 9 (7 de los 8 ingresados antes de 1998 y 18 de los 34 ingresados después de 1997) fallecen en UCI, 32 de los 44 pacientes con un SOFA entre 9 y 12 (los 12 ingresados antes de 1998 y 20 de los 32 ingresados después de 1997) también mueren en UCI, al igual que 32 de los 37 pacientes con un SOFA mayor de 12 (los 5 ingresados antes de 1998 y 27 de los 32 ingresados después de 1997).

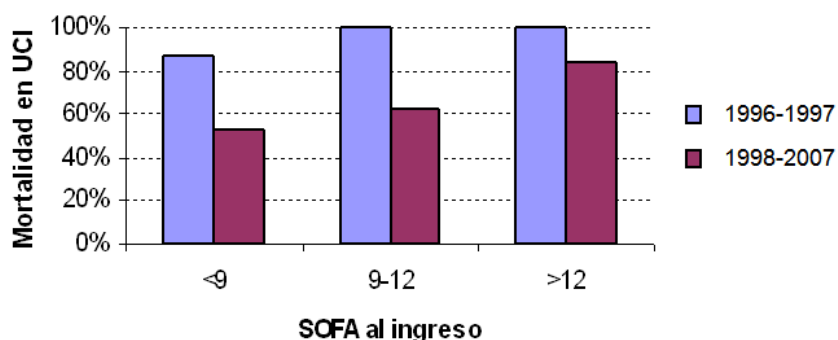


Figura 45. Mortalidad en UCI según SOFA al ingreso y año de ingreso.

Ingresados	Antes de 1998		Después de 1997	
	Sobreviven UCI	Fallecen UCI	Sobreviven UCI	Fallecen UCI
Total	1 (4,0%)	24 (96,0%)	33 (33,7%)	65 (66,3%)
SOFA al ingreso				
Media (DT)	5,0 (-)	10 (2,3)	9,1 (2,7)	11,2 (3,5)
Mediana (Extremos)	5 (-)	9 (7-14)	9 (3-14)	12 (4-17)

Tabla 49. SOFA al ingreso según mortalidad en UCI y año de ingreso

5.2.2.2 Supervivencia en UCI según APACHE II al ingreso

La tabla 50 muestra los principales estadísticos descriptivos para los valores de APACHE II al ingreso según supervivencia a UCI y año de ingreso en dicha unidad. La figura 46 muestra la mortalidad en UCI según el valor de APACHE II al ingreso para ambos grupos de pacientes. Podemos ver que 15 de los 29 pacientes con un APACHE II inferior a 20 (7 de los 8 ingresados antes de 1998 y 8 de los 21 ingresados después de 1997) fallecen en UCI, 19 de los 31 pacientes con un APACHE II entre 20 y 24 (6 de los 6 ingresados antes de 1998 y 13 de los 25 ingresados después de 1997) mueren en UCI, al igual que 19 de los 22 pacientes con un APACHE II entre 25 y 29 (los 5 ingresados antes de 1998 y 14 de los 17 ingresados después de 1997), y 36 de los 41 pacientes con un APACHE II mayor o igual a 30 (los 6 ingresados antes de 1998 y 30 de los 35 ingresados después de 1997).

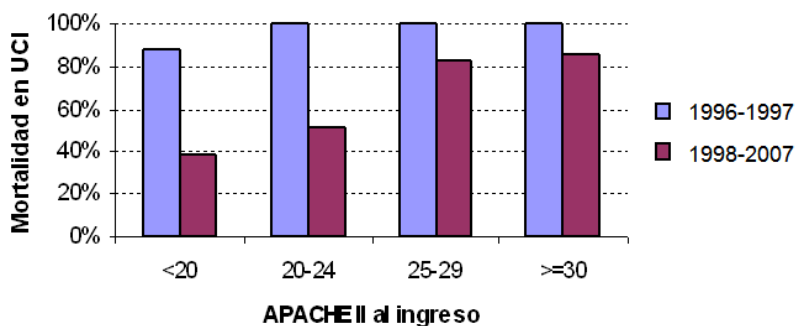


Figura 46. Mortalidad en UCI según APACHE II al ingreso y año de ingreso

Ingresados	Antes de 1998		Después de 1997	
	Sobreviven en UCI	Fallecen en UCI	Sobreviven en UCI	Fallecen en UCI
Total	1 (4,0%)	24 (96,0%)	33 (33,7%)	65 (66,3%)
APACHE II al ingreso				
Media (DT)	15,0 (-)	24 (6,1)	21,5 (6,4)	28,0 (7,2)
Median Extremos)	15 (-)	24 (13-36)	21 (7-35)	29 (12-52)

Tabla 50. APACHE II al ingreso según mortalidad en UCI y año de ingreso.

5.2.2.3 Supervivencia en UCI según ICCM al ingreso

La tabla 51 muestra los principales estadísticos descriptivos para los valores de ICCM al ingreso según supervivencia a UCI y año de ingreso en dicha unidad. La figura 47 muestra la supervivencia a UCI según el valor de este índice al ingreso para ambos grupos de pacientes. Podemos ver que ninguno de los 4 pacientes con un ICCM inferior a 50 (1 ingresado antes de 1998 y 3 ingresados después de 1997) fallecen en UCI, 13 de los 22 pacientes con un ICCM entre 50 y 75 (los 4 ingresados antes de 1998 y 9 de los 18 ingresados después de 1997) mueren en UCI, al igual que 76 de los 97 pacientes con un ICCM mayor de 75 (los 20 ingresados antes de 1998 y 56 de los 77 ingresados después de 1997) fallecen en UCI.

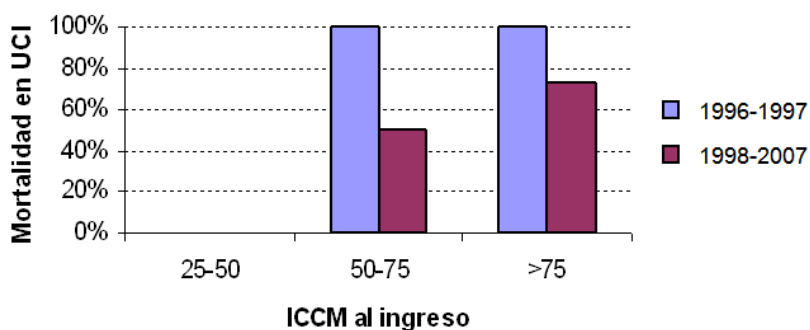


Figura 47. Mortalidad en UCI según ICCM al ingreso y año de ingreso.

Ingresados	Antes de 1998		Después de 1997	
	Sobreviven en UCI	Fallecen en UCI	Sobreviven en UCI	Fallecen en UCI
Total	1 (4,0%)	24 (96,0%)	33 (33,7%)	65 (66,3%)
ICCM al ingreso				
Media (DT)	47,0 (-)	83,8 (11,7)	77,5 (15,9)	87,6 (10,1)
Mediana				
(Extremos)	47 (-)	86 (56-98)	82 (10-98)	90 (57-99)

Tabla 51. ICCM al ingreso según mortalidad en UCI y año de ingreso

5.2.3 Problemas para el ajuste del modelo para esta serie de enfermos

Como se puede deducir de lo visto anteriormente, los modelos predictivos ajustados con el conjunto de pacientes ingresado en UCI con posterioridad a 1997 infraestimarán la mortalidad de los pacientes ingresados antes de 1998. Hay que tener en cuenta que, debido al escaso número de enfermos y en especial al reducido número de pacientes que no fallecen en UCI (únicamente 1 paciente de los ingresados en este periodo), el análisis de la calibración de los modelos construidos con los pacientes ingresados con posterioridad a 1997 sobre los pacientes ingresados antes de 1998 será de escasa potencia estadística, y se muestra a continuación con una finalidad descriptiva.

Por ejemplo, la calibración del modelo ajustado con el APACHE II presenta para los 25 pacientes ingresados en UCI antes de 1998 separando en tres grupos de riesgos, una $p < 0,001$ por lo que tendremos una calibración muy pobre. La figura 48 muestra la mortalidad observada y pronosticada para los tres grupos de riesgo definidos.

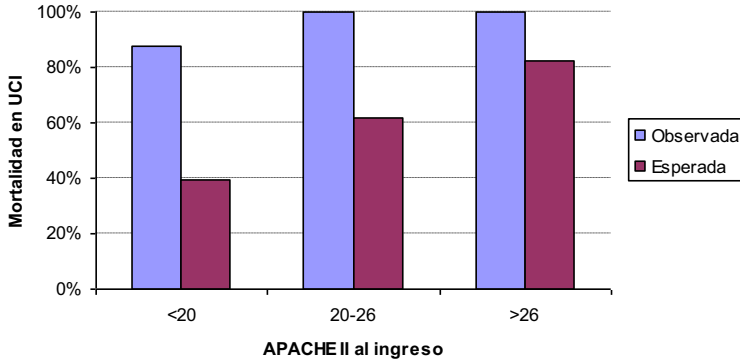


Figura 48. Mortalidad observada y pronosticada en UCI según APACHE II al ingreso para pacientes ingresados antes de 1998.

5.2.4 Comparativa curvas de supervivencia de ambas cohortes

La figura 49 muestra la supervivencia global de los pacientes ingresados antes de 1998 (en azul) y la comparación con los ingresados con posterioridad a 1997 (en verde). En este caso los resultados observados son consecuencia de los comentados en el apartado anterior, ya que la mortalidad en UCI es muy superior en los pacientes con un ingreso anterior a 1998, y como consecuencia lo mismo ocurre con la supervivencia global ($p = 0,002$ en la prueba de Mantel-Cox).

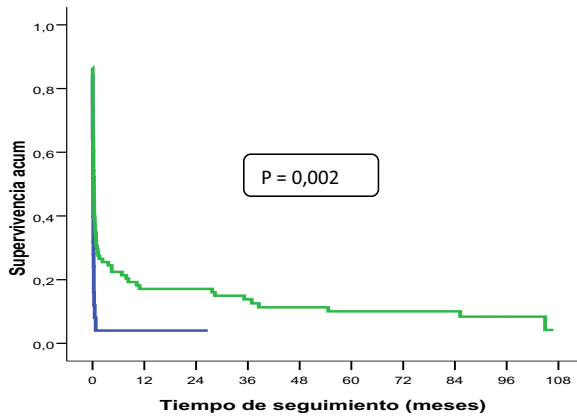


Figura 49. Supervivencia estimada según año de ingreso (en verde, los ingresados después de 1997 y en azul los ingresados antes de 1998).

6. DISCUSIÓN

El objetivo principal de esta Tesis Doctoral ha sido el de encontrar herramientas pronósticas que ayuden en la toma de decisiones en los EH con una complicación grave que plantee el ingreso en UCI. La idea surgió con la validación del índice pronóstico específico para pacientes con cáncer, ICCM, decidiéndose ampliar el estudio a otros dos índices, el ampliamente utilizado APACHE II, usado en poblaciones generales de pacientes críticos, y la escala SOFA de evaluación secuencial de disfunción orgánica. A la vez que se procedía a la validación de estos tres índices se recogieron múltiples variables para valorar su posible relación con el pronóstico. No se pretendía construir un modelo probabilístico propio, ya que, incluso con un período de recogida prolongado, el número de pacientes que podían ser incluidos en un solo centro era limitado; sin embargo, se intentaron detectar las variables relacionadas con la mortalidad de mayor peso, para conseguir un mejor conocimiento de la realidad en nuestro medio e intentar establecer conclusiones prácticas.

Con respecto al tipo de EH de esta serie, se trataba de pacientes con una gravedad extrema, tanto por su situación basal como por la patología médica por la que ingresaban. Prueba de ello es el elevado grado de inmunosupresión en el momento del ingreso, ya que a más de la mitad de los enfermos se les había administrado quimioterapia intensiva o habían recibido un TPH autólogo o alogénico, casi el 50 % estaban neutropénicos y más del 20 % tenían neutropenia profunda. Por otra parte, un 70 % de los pacientes requirieron ventilación mecánica y drogas vasoactivas durante su ingreso en UCI. De los 98 EH, 12 fallecieron en las primeras 12 horas y 4 ingresaron en el contexto de una parada cardiorrespiratoria. En más del 70 % de los casos se detectaron simultáneamente fracaso respiratorio y hematológico, y la mortalidad global en UCI fue alta (66 %). Los índices pronósticos registrados al ingreso fueron elevados: el APACHE II medio fue de 25, con más de un 35 % de pacientes alcanzando una puntuación por encima de 30, junto con un SOFA y un ICCM medio elevados (10 y 88 % respectivamente).

El diseño del estudio se planificó relacionando las variables recogidas en diferentes periodos de tiempo: al ingreso en UCI, a las 24, 72 horas y 5 días con la mortalidad de los EH en UCI y a largo plazo (seguimiento en algunos casos superior a 5 años). Finalmente, se realizó el mismo análisis de forma retrospectiva con una cohorte histórica para establecer comparaciones e investigar las relaciones existentes.

La *discusión* se desarrollará siguiendo el esquema empleado en *Resultados*, en relación con el tiempo de recogida de las variables, analizando por separado los dos grupos de pacientes estudiados (prospectivo y retrospectivo). Seguidamente comentaré las posibles *limitaciones* que puede presentar este estudio y propondré unas *conclusiones* finales que sinteticen el trabajo realizado y permitan una aplicación práctica futura.

Las variables recogidas en el momento del *ingreso* del enfermo en UCI podemos dividirlas en índices pronósticos: APACHE II, ICCM, SOFA y fallo de órganos, junto con variables individuales, muchas de ellas incluidas en las citadas escalas pronósticas y en los fallos orgánicos, que fueron analizadas de forma independiente a las escalas para evitar factores de confusión. La validación de las escalas pronósticas fue adecuada, con una correcta calibración y discriminación. Los tres índices resultaron significativos en el análisis univariado, sin embargo, al aplicar la regresión múltiple, tan sólo el APACHE II alcanzó significación estadística de forma independiente en el análisis comparativo de los tres índices. ¿Por qué un índice genérico de enfermos críticos es más preciso en nuestra serie que uno diseñado expresamente para pacientes con cáncer?. Pueden darse varias explicaciones: unas basadas en el diseño y en la metodología con la que se desarrolló cada escala pronóstica, y también por la bibliografía existente. El APACHE II se construyó con un mayor número de enfermos críticos (total de 5815 pacientes), con un porcentaje comunicado de enfermos con cáncer entre 1 a 11 % en cada una de las 13 unidades que intervinieron en el estudio (no especifican el número de EH); frente a 1483 pacientes con cáncer en el ICCM; entre los cuales 672 eran EH. Casi 300 pacientes de la cohorte del ICCM fueron pacientes quirúrgicos, sin diferenciar la cirugía urgente de la electiva, mientras que el APACHE II diferencia la cirugía programada de la urgente, esta última con un perfil de gravedad más próximo a la patología médica urgente de los 98 EH de nuestra

serie. Múltiples trabajos apoyan la idea de que el pronóstico a corto plazo de los pacientes con cáncer depende de la patología médica aguda que motiva el ingreso y no, por el contrario, de la patología de base de estos enfermos⁵⁷⁻⁵⁹, con la probable excepción de los TPH alogénicos; de ahí que un índice pronóstico específico como el ICCM puede que no sea tan efectivo como se presumía para predecir la mortalidad. En cuanto al SOFA, fue diseñado para realizar una valoración evolutiva de la disfunción orgánica a partir de unas variables elegidas por consenso por un grupo de expertos; aún cuando existe una clara asociación de la mortalidad con un SOFA elevado, éste no tiene ecuación de regresión logística predictiva de mortalidad, por lo que una determinación aislada podría ser más imprecisa¹¹².

Tres variables fueron significativas de forma independiente al ingreso: la *tensión arterial sistólica (TA)*, *ventilación mecánica (VM)* y *cifras de creatinina > 2mg/dl*; la VM al ingreso es la que de forma más clara ha sido relacionada con la mortalidad en múltiples trabajos^{7,10,59}. En nuestra cohorte de EH, la ventilación mecánica al ingreso se relacionó con un riesgo relativo de fallecer casi 20 veces mayor frente a los pacientes no intubados inicialmente (19 [6,4-56] IC 95 %); con una mortalidad del 85 % frente a poco más del 20 % en los pacientes no intubados. La gravedad de la inmunodepresión y la ausencia de protección de la barrera oronasal frente a la microbiota de UCI justificarían estos datos. Nuestros resultados apoyan la práctica habitual en la mayor parte de centros de Medicina Intensiva avanzados, consistente en un inicio precoz de VMNI con dos niveles de presión, en aquellos enfermos con insuficiencia respiratoria aguda que no tengan fracaso multiorgánico establecido, evitándose en algunos casos, la intubación orotraqueal y VM, que empeorarían el pronóstico. No se registraron los casos con VMNI debido al largo periodo de recogida, ya que la tecnología disponible fue inevitablemente cambiante y heterogénea, y las evidencias claras a favor de ésta aparecieron posteriormente al inicio de nuestro estudio^{13,23}. Se disponía inicialmente de sistemas de CPAP con caudalímetros de alto flujo continuo conectados a toma de oxígeno, que no cuentan con asistencia de soporte inspiratorio; los primeros aparatos de VMNI con dos niveles de presión no permitían la administración de una FIO₂ y flujo suficientes para una asistencia inspiratoria

adecuada de pacientes que en muchos casos estaban profundamente hipoxémicos; al final de la década del 2000 dispusimos de los modernos sistemas de VMNI (BiPAP Vision®), con posibilidades técnicas para la asistencia respiratoria precoz de éstos pacientes .

La elevación de las *cifras de creatina* por encima de 2 mg/dl en nuestra serie se ha mostrado con significación estadísticamente independiente relacionada con la mortalidad, tanto en UCI como a largo plazo. La disfunción renal, a partir de discretas elevaciones de creatinina de tan sólo 0,3 mg/dl ha demostrado tener impacto en la probabilidad de supervivencia de los pacientes críticos ¹⁵² . En los EH en los que se aplican TDE la mortalidad es superior frente a los que no requieren soporte renal ⁹¹. Recientemente, dado el importante impacto de la alteración renal sobre el pronóstico, han sido publicadas dos clasificaciones centradas en el fracaso renal agudo, el RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End stage) ¹²⁰ , y AKIN (Acute Kidney Injury Network) ¹⁵¹, que basados en las cifras de creatinina, el filtrado glomerular y el volumen de diuresis, correlacionan el empeoramiento de la función renal con mayor mortalidad; como en el caso de otras variables, no se incluyeron dichas clasificaciones en este trabajo al haber sido publicadas en fechas posteriores al inicio del estudio.

En el análisis univariado se encontraron diferencias significativas en los requerimientos de *drogas vasoactivas* y en la *tensión arterial sistólica*. En el análisis multivariado, sólo las cifras de tensión arterial mostraron significación, actuando como factor protector del éxito en UCI por cada unidad de incremento en el valor de la TAS, disminuyendo el riesgo medio de fallecer en UCI aproximadamente un 2 %. Que la variable TAS tenga una significación independiente sobre la supervivencia frente a los requerimientos de drogas vasoactivas puede ser explicado porque discrimina un grupo de pacientes de más gravedad, que han sido refractarios al tratamiento pautado con ellas.

En la presente serie, la mortalidad de pacientes tratados con trasplante alogénico o con quimioterapia intensiva ha sido superior frente al paciente que recibió quimioterapia convencional (70 y 50 % respectivamente), resultando estadísticamente significativa en el análisis univariado, con un p-valor de 0,08 en el análisis multivariante, cercano a la significación estadística; probablemente un número mayor de pacientes podrían haber

confirmado la mayor mortalidad de este grupo de enfermos, tal como informan otros autores⁸⁴⁻⁸⁷.

Al igual que en otras series, la *neutropenia* no fue un factor predictivo independiente de mortalidad^{10,60,81,83}. En un estudio con pacientes neutropénicos se identificó el fallo respiratorio y el fracaso multiorgánico como los únicos factores predictores de mortalidad; ni el recuento ni la duración de la neutropenia fueron variables independientes del pronóstico⁵⁵.

Tal como se muestra en otros trabajos, los resultados de esta serie apoyan la idea de que el pronóstico a corto plazo depende de la gravedad de la enfermedad aguda más que del proceso patológico de base⁵⁷, mientras que la mortalidad a largo plazo aunque también puede estar condicionada por las secuelas causadas tras la recuperación de una complicación aguda grave, dependen principalmente de la patología hematológica de base. El hecho de que la *progresión de la enfermedad* y el *estadio funcional* a diferencia de otras series no hayan sido significativos^{10,44,60,61,64}, puede deberse a varios factores: el limitado tamaño muestral de la serie, una distinta selección de los pacientes propuestos para ingreso en UCI por parte del Servicio de Hematología de nuestro centro o que, al existir una estrecha colaboración entre los Servicios de Hematología y UCI, el ingreso fuera precoz con el consiguiente beneficio para los enfermos.

Los *fallos orgánicos* más frecuentes al ingreso fueron el respiratorio, el hematológico y el cardiovascular, apreciándose de forma significativa un peor pronóstico en relación con el incremento del número de órganos afectados (40 % de mortalidad con el fallo de un solo órgano frente a casi del 90 % cuando son 4 los que fallan), de forma coincidente con otras series^{14,30,55,57}. Lamentablemente, no se pueden establecer relaciones definitivas con respecto a las combinaciones de determinados fallos orgánicos y el pronóstico, debido al escaso número de pacientes descritos con cada combinación: por ejemplo, el fallo respiratorio, cardiovascular y renal, aparecidos simultáneamente, se relacionaron con un 100 % de mortalidad; pero tan sólo 2 enfermos cumplían este criterio. En el análisis univariado resultaron significativos el fallo respiratorio y el cardiovascular, lo que resultó congruente con los resultados obtenidos en el análisis multivariado de las variables

ventilación mecánica y cifras de tensión arterial sistólica, por el contrario, no fue así para el fallo renal (definido por cifras de creatinina superiores a 3,5 mg/dl) frente a cifras de creatinina superior a 2 mg/dl, que sí fue significativa en el análisis multivariado, probablemente porque un criterio menos exigente con cifras más reducidas de creatinina permitió incluir un mayor número de enfermos incrementándose de esta forma el poder estadístico.

En el análisis de las variables recogidas a las 24, 72 horas y cinco días destaca el hecho de que el APACHE II sigue siendo un factor independiente de mortalidad en los pacientes analizados a las 24 horas y a los 3 días, perdiendo poder de predicción a los 5 días. La *variación* del índice SOFA $[(\text{SOFA final} - \text{SOFA ingreso}) / \text{SOFA final}] \times 100$ es una variable más robusta para la predicción de la mortalidad que la simple *evolución* de este índice (crecimiento/decrecimiento), ya que parece congruente que la valoración del porcentaje del incremento de una variable sea más precisa que la simple determinación cualitativa del aumento o decrecimiento de ésta. Se eligió el análisis del SOFA a los 5 días, al esperar, al igual que otros investigadores, que en determinados pacientes este periodo es suficiente para valorar de forma adecuada la evolución de su enfermedad y la respuesta al tratamiento pautado,⁹⁴ y, de esta forma, poder tomar una decisión razonada en la limitación del esfuerzo terapéutico (LET), o por el contrario, prolongar las medidas de soporte con la esperanza de un posible éxito terapéutico.

En cuanto al análisis del SOFA durante su estancia en UCI, comprobamos una relación, ya descrita en estudios previos, entre un valor de SOFA creciente y mayor mortalidad^{75,77,79,107,108,126,127,128}. Se observaron relaciones con significación estadística en el SOFA al ingreso, 24 horas, 3, 5 días, y al alta o éxitus. El hecho de que los SOFA de los días 7,9 y 11 no hayan presentado diferencias entre los supervivientes y los fallecidos se interpretó como debido a que el número de pacientes analizados se fue reduciendo se forma progresiva, por lo que no se pudo asegurar suficiente potencia estadística. Se encontró muy significativo el valor del último SOFA registrado (al alta o cuando el paciente fallece; mediana de 5 frente a 14), debido a que reflejaba la finalización del tratamiento: curación y supervivencia frente a fracaso terapéutico y muerte. De la misma forma, también se

observaron diferencias estadísticas entre el SOFA medio de los pacientes fallecidos y supervivientes (12 frente a 7). El *SOFA máximo* hallado durante el ingreso fue, no sólo mayor en los fallecidos con respecto a los supervivientes (13 frente a 9), sino que también apareció de forma más tardía en los éxitus (una media de medio día frente a 3,5 días), lo que puede hacer referencia a una falta de respuesta terapéutica y deterioro creciente del enfermo a pesar del tratamiento pautado.

Con respecto al análisis de la cohorte histórica (**1996-1997**): a pesar del reducido número de enfermos, el análisis descriptivo apreció claramente una mayor mortalidad con respecto a los pacientes ingresados posteriormente (1998-2007). Tan solo uno de estos enfermos sobrevivió a largo plazo de entre los 25 sujetos incluidos. Las diferencias estadísticas fueron significativas en todos los tramos temporales analizados excepto en la mortalidad inmediata, a las 12 horas, que no mostró diferencias, lo que puede estar en relación con la extrema gravedad con la que ingresaron los pacientes fallecidos precozmente, y que con las medidas de resucitación convencional empleadas los resultados obtenidos fueron similares. Todas las características demográficas, analíticas y patológicas de las dos cohortes resultaron comparables, apreciándose tan sólo diferencias en el análisis univariado con el número de linfocitos; característica, que no creemos pueda explicar las diferencias encontradas en la mortalidad. Cuando se comenzó el estudio, como ya se ha referido, en enero de 1998, se creó una comisión formada por intensivistas, oncólogos y hematólogos que comentaba los pacientes previamente al ingreso, por lo que la selección de los enfermos podría ser distinta con respecto al pasado y el ingreso se pudo realizar con mayor precocidad, lo que habría mejorado el pronóstico; también hay que tener en cuenta, como ya ha sido comentado en la introducción, los avances en los tratamientos hematológicos y los propios de los cuidados intensivos aparecidos de forma progresiva en la década del 2000.

Como *limitaciones* del presente estudio, destacamos el hecho de tratarse de un análisis realizado en un solo centro, con la limitación en el número de pacientes reclutados que supone, así como la lógica idiosincrasia en la selección de pacientes incluidos y en los protocolos terapéuticos de actuación, tanto en los servicios de Hematología como de la

UCI del Clínico de Valencia, que dificultan la extrapolación de los resultados a otros centros pero que pueden reforzar las conclusiones para una aplicación práctica en el nuestro. La recogida de los datos fue realizada por un solo investigador, el doctorando de esta tesis, lo que da homogeneidad en la interpretación a la hora de la recogida de las variables de cada índice, pero podría haberse añadido una valoración aleatoria por otro observador en al menos un 25 % de los casos para realizar una correlación y valorar así mejor el grado de fiabilidad en la recolección de los datos. El largo periodo de recogida traduce ventajas junto con inconvenientes: resulta lógico que se incremente el número de enfermos incluidos y su seguimiento si el periodo de tiempo es mayor (mediana de seguimiento de 6 años); el intentar relacionar factores pronósticos de los pacientes ingresados en largos intervalos temporales permite establecer comparaciones entre diversos periodos, pero a la vez dificulta la consideración de múltiples variables, como las variaciones a la hora de la selección de enfermos, los avances en la ciencia médica y en la ingeniería biomédica, que en ocasiones resultan difíciles de interpretar. No se recogieron datos de comorbilidad como en otras series^{64,68}, aunque en nuestro hospital, el Servicio de Hematología valora estas circunstancias así como el estadio funcional previo del paciente, antes de incluirlo en protocolos de quimioterapia o considerar una propuesta de ingreso en UCI.

7. CONCLUSIONES

1. Los EH que ingresan en UCI tienen una elevada mortalidad; a pesar de ello, hasta un 20 % de los enfermos ingresados pueden beneficiarse a medio/largo plazo del ingreso en cuidados intensivos; máxime teniendo en cuenta los mejores resultados obtenidos en relación con los avances en los tratamientos hematológicos y de UCI acompañados de una cuidada selección de los enfermos.
2. Los factores de riesgo más importantes a la hora de valorar la evolución son los requerimientos de *VM*, el *fracaso renal agudo* y el incremento de las cifras de *tensión arterial sistólica*, que actúa como factor de protección; mientras que el uso de drogas vasoactivas no predice de forma independiente la mortalidad.
3. Los índices pronósticos *ICCM* y especialmente el *APACHE II* pueden ayudar a predecir el pronóstico de los EH antes de su ingreso en UCI.
4. El índice *SOFA* obtenido evolutivamente, muestra una aceptable precisión pronóstica, y puede ser de ayuda a la hora de decidir sobre la continuación de tratamientos de soporte máximo o por el contrario tomar decisiones de LET, evitando sufrimientos y exceso de costes innecesarios.
5. La combinación de estos índices pronósticos acompañándose de un juicio clínico adecuado es probablemente la mejor herramienta disponible para determinar el pronóstico de los EH que ingresan en UCI.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Smith G, Nielsen M. ABC of intensive care. Criteria for admission. *Bmj* 1999; 318:1544-1547
- 2 Griner PF. Treatment of acute pulmonary edema: conventional or intensive care? *Ann Intern Med* 1972; 77:501-506
- 3 Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 1999; 27:633-638
- 4 Stolz D, Stulz A, Muller B, et al. BAL neutrophils, serum procalcitonin, and C-reactive protein to predict bacterial infection in the immunocompromised host. *Chest* 2007; 132:504-514
- 5 Azoulay E, Recher C, Alberti C, et al. Changing use of intensive care for hematological patients: the example of multiple myeloma. *Intensive Care Med* 1999; 25:1395-1401
- 6 Rabbat A, Chaoui D, Montani D, et al. Prognosis of patients with acute myeloid leukaemia admitted to intensive care. *Br J Haematol* 2005; 129:350-357
- 7 Rubenfeld GD, Crawford SW. Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: a case for evidence-based guidelines. *Ann Intern Med* 1996; 125:625-633
- 8 Estopa R, Torres Marti A, Kastanos N, et al. Acute respiratory failure in severe hematologic disorders. *Crit Care Med* 1984; 12:26-28
- 9 Brunet F, Lanore JJ, Dhainaut JF, et al. Is intensive care justified for patients with haematological malignancies? *Intensive Care Med* 1990; 16:291-297
- 10 Groeger JS, Lemeshow S, Price K, et al. Multicenter outcome study of cancer patients admitted to the intensive care unit: a probability of mortality model. *J Clin Oncol* 1998; 16:761-770
- 11 Thiery G, Azoulay E, Darmon M, et al. Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission: a hospital-wide prospective study. *J Clin Oncol* 2005; 23:4406-4413
- 12 Azoulay E, Afessa B. The intensive care support of patients with malignancy: do everything that can be done. *Intensive Care Med* 2006; 32:3-5
- 13 Azoulay E, Alberti C, Bornstain C, et al. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: impact of noninvasive mechanical ventilatory support. *Crit Care Med* 2001; 29:519-525
- 14 Darmon M, Thiery G, Ciroldi M, et al. Intensive care in patients with newly diagnosed malignancies and a need for cancer chemotherapy. *Crit Care Med* 2005; 33:2488-2493
- 15 Khassawneh BY, White P, Jr., Anaissie EJ, et al. Outcome from mechanical ventilation after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Chest* 2002; 121:185-188
- 16 Pene F, Percheron S, Lemiale V, et al. Temporal changes in management and outcome of septic shock in patients with malignancies in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2008; 36:690-696

- 17 Peigne V, Rusinova K, Karlin L, et al. Continued survival gains in recent years among critically ill myeloma patients. *Intensive Care Med* 2008
- 18 Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346:235-242
- 19 O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348:994-1004
- 20 Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352:2487-2498
- 21 Brenner H. Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: a period analysis. *Lancet* 2002; 360:1131-1135
- 22 Azoulay E, Schlemmer B. Diagnostic strategy in cancer patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2006; 32:808-822
- 23 Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 344:481-487
- 24 Adda M, Coquet I, Darmon M, et al. Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2008; 36:2766-2772
- 25 Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-1308
- 26 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-1377
- 27 van den Bergh G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-1367
- 28 Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *Jama* 2002; 288:862-871
- 29 Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36:296-327
- 30 Larche J, Azoulay E, Fieux F, et al. Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2003; 29:1688-1695
- 31 Azoulay E, Pochard F, Chevret S, et al. Compliance with triage to intensive care recommendations. *Crit Care Med* 2001; 29:2132-2136
- 32 Escher M, Perneger TV, Chevrolet JC. National questionnaire survey on what influences doctors' decisions about admission to intensive care. *Bmj* 2004; 329:425
- 33 Crawford SW. Intensive Care for Cancer patients. *Critical Care Alert* 1998; 6:21-23
- 34 Halpern NA, Pastores SM, Chou JF, et al. Advance directives in an oncologic intensive care unit: a contemporary analysis of their frequency, type, and impact. *J Palliat Med* 2011; 14:483-489
- 35 Schapira DV, Studnicki J, Bradham DD, et al. Intensive care, survival, and expense of treating critically ill cancer patients. *Jama* 1993; 269:783-786

- 36 Merz TM, Schar P, Buhlmann M, et al. Resource use and outcome in critically ill patients with hematological malignancy: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2008; 12:R75
- 37 Miranda DR, de Rijk A, Schaufeli W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items--results from a multicenter study. *Crit Care Med* 1996; 24:64-73
- 38 WHO. Active ageing: A policy framework. 2002
- 39 Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama* 1993; 270:2957-2963
- 40 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818-829
- 41 Ricou B, Merlani P. What limits for acute care in the elderly? *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21:380-385
- 42 Boumendil A, Guidet B. Elderly patients and intensive care medicine. *Intensive Care Med* 2006; 32:965-967
- 43 Garrouste-Orgeas M, Montuclard L, Timsit JF, et al. Predictors of intensive care unit refusal in French intensive care units: a multiple-center study. *Crit Care Med* 2005; 33:750-755
- 44 Soares M, Carvalho MS, Salluh JI, et al. Effect of age on survival of critically ill patients with cancer. *Crit Care Med* 2006; 34:715-721
- 45 Esteban A, Anzueto A, Frutos-Vivar F, et al. Outcome of older patients receiving mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2004; 30:639-646
- 46 Hamel MB, Teno JM, Goldman L, et al. Patient age and decisions to withhold life-sustaining treatments from seriously ill, hospitalized adults. SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment. *Ann Intern Med* 1999; 130:116-125
- 47 Boumendil A, Somme D, Garrouste-Orgeas M, et al. Should elderly patients be admitted to the intensive care unit? *Intensive Care Med* 2007; 33:1252-1262
- 48 Afessa B, Tefferi A, Hoagland HC, et al. Outcome of recipients of bone marrow transplants who require intensive-care unit support. *Mayo Clin Proc* 1992; 67:117-122
- 49 Benoit DD, Depuydt PO, Peleman RA, et al. Documented and clinically suspected bacterial infection precipitating intensive care unit admission in patients with hematological malignancies: impact on outcome. *Intensive Care Med* 2005; 31:934-942
- 50 Ferra C, Marcos P, Morgades M, et al. [Similar prognosis for transplanted and non-transplanted patients with hematological malignancy admitted to the intensive care unit]. *Med Clin (Barc)* 2008; 130:573-575
- 51 Lim Z, Pagliuca A, Simpson S, et al. Outcomes of patients with haematological malignancies admitted to intensive care unit. A comparative review of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation data. *Br J Haematol* 2007; 136:448-450
- 52 Pene F, Aubron C, Azoulay E, et al. Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a reappraisal of indications for organ failure supports. *J Clin Oncol* 2006; 24:643-649

- 53 Soubani AO, Kseibi E, Bander JJ, et al. Outcome and prognostic factors of hematopoietic stem cell transplantation recipients admitted to a medical ICU. *Chest* 2004; 126:1604-1611
- 54 Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL, et al. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. *Crit Care* 2009; 13:R15
- 55 Blot F, Guiguet M, Nitenberg G, et al. Prognostic factors for neutropenic patients in an intensive care unit: respective roles of underlying malignancies and acute organ failures. *Eur J Cancer* 1997; 33:1031-1037
- 56 Groeger JS, Glassman J, Niernan DM, et al. Probability of mortality of critically ill cancer patients at 72 h of intensive care unit (ICU) management. *Support Care Cancer* 2003; 11:686-695
- 57 Massion PB, Dive AM, Doyen C, et al. Prognosis of hematologic malignancies does not predict intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2002; 30:2260-2270
- 58 Kress JP, Christenson J, Pohlman AS, et al. Outcomes of critically ill cancer patients in a university hospital setting. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1957-1961
- 59 Staudinger T, Stoiser B, Mullner M, et al. Outcome and prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28:1322-1328
- 60 Groeger JS, White P, Jr., Niernan DM, et al. Outcome for cancer patients requiring mechanical ventilation. *J Clin Oncol* 1999; 17:991-997
- 61 Soares M, Salluh JI, Spector N, et al. Characteristics and outcomes of cancer patients requiring mechanical ventilatory support for >24 hrs. *Crit Care Med* 2005; 33:520-526
- 62 Karnofsky DA, Ellison RR, Golbey RB. Selection of patients for evaluation of chemotherapeutic procedures in advanced cancer. *Cancer Chemother Rep* 1962; 16:73-77
- 63 Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5:649-655
- 64 Soares M, Salluh JI, Ferreira CG, et al. Impact of two different comorbidity measures on the 6-month mortality of critically ill cancer patients. *Intensive Care Med* 2005; 31:408-415
- 65 Yancik R, Ganz PA, Varricchio CG, et al. Perspectives on comorbidity and cancer in older patients: approaches to expand the knowledge base. *J Clin Oncol* 2001; 19:1147-1151
- 66 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40:373-383
- 67 Sorrow ML. Comorbidities and hematopoietic cell transplantation outcomes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010:237-247
- 68 Moran JL, Solomon PJ, Williams PJ. Assessment of outcome over a 10-year period of patients admitted to a multidisciplinary adult intensive care unit with haematological and solid tumours. *Anaesth Intensive Care* 2005; 33:26-35
- 69 Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM, et al. Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication. *Crit Care Med* 2003; 31:104-112

- 70 Depuydt PO, Benoit DD, Vandewoude KH, et al. Outcome in noninvasively and invasively ventilated hematologic patients with acute respiratory failure. *Chest* 2004; 126:1299-1306
- 71 Benoit DD, Depuydt P, Vandewoude KH. Bacterial infection. *Crit Care Med* 2004; 32:307; author reply 307-308
- 72 Gruson D, Hilbert G, Portel L, et al. Severe respiratory failure requiring ICU admission in bone marrow transplant recipients. *Eur Respir J* 1999; 13:883-887
- 73 Finn R, Druri p. A guide to Intensive Therapy Unit. London: ButterWorths, 1974;
- 74 Evison J, Rickenbacher P, Ritz R, et al. Intensive care unit admission in patients with haematological disease: incidence, outcome and prognostic factors. *Swiss Med Wkly* 2001; 131:681-686
- 75 Cornet AD, Issa AI, van de Loosdrecht AA, et al. Sequential organ failure predicts mortality of patients with a haematological malignancy needing intensive care. *Eur J Haematol* 2005; 74:511-516
- 76 Silfvast T, Pettila V, Ihalainen A, et al. Multiple organ failure and outcome of critically ill patients with haematological malignancy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47:301-306
- 77 Lamia B, Hellot MF, Girault C, et al. Changes in severity and organ failure scores as prognostic factors in onco-hematological malignancy patients admitted to the ICU. *Intensive Care Med* 2006; 32:1560-1568
- 78 Gordon AC, Oakervee HE, Kaya B, et al. Incidence and outcome of critical illness amongst hospitalised patients with haematological malignancy: a prospective observational study of ward and intensive care unit based care. *Anaesthesia* 2005; 60:340-347
- 79 Cabre L, Mancebo J, Solsona JF, et al. Multicenter study of the multiple organ dysfunction syndrome in intensive care units: the usefulness of Sequential Organ Failure Assessment scores in decision making. *Intensive Care Med* 2005; 31:927-933
- 80 Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Am J Med* 2002; 112:406-411
- 81 Darmon M, Azoulay E, Alberti C, et al. Impact of neutropenia duration on short-term mortality in neutropenic critically ill cancer patients. *Intensive Care Med* 2002; 28:1775-1780
- 82 Azoulay E. Pulmonary infiltrates in patients with malignancies: why and how neutropenia influences clinical reasoning. *Eur Respir J* 2009; 33:6-8
- 83 Regazzoni CJ, Irrazabal C, Luna CM, et al. Cancer patients with septic shock: mortality predictors and neutropenia. *Support Care Cancer* 2004; 12:833-839
- 84 Crawford SW. Using outcomes research to improve the management of blood and marrow transplant recipients in the intensive care unit. *New Horiz* 1998; 6:69-74
- 85 Crawford SW, Petersen FB. Long-term survival from respiratory failure after marrow transplantation for malignancy. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:510-514
- 86 Crawford SW, Schwartz DA, Petersen FB, et al. Mechanical ventilation after marrow transplantation. Risk factors and clinical outcome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:682-687

- 87 Torrecilla C, Cortes JL, Chamorro C, et al. Prognostic assessment of the acute complications of bone marrow transplantation requiring intensive therapy. *Intensive Care Med* 1988; 14:393-398
- 88 Azoulay E, Thiery G, Chevret S, et al. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83:360-370
- 89 Rana S, Jenad H, Gay PC, et al. Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. *Crit Care* 2006; 10:R79
- 90 Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *Jama* 2005; 294:813-818
- 91 Benoit DD, Hoste EA, Depuydt PO, et al. Outcome in critically ill medical patients treated with renal replacement therapy for acute renal failure: comparison between patients with and those without haematological malignancies. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:552-558
- 92 Maschmeyer G, Bertschat FL, Moesta KT, et al. Outcome analysis of 189 consecutive cancer patients referred to the intensive care unit as emergencies during a 2-year period. *Eur J Cancer* 2003; 39:783-792
- 93 Soares M, Salluh JJ, Carvalho MS, et al. Prognosis of critically ill patients with cancer and acute renal dysfunction. *J Clin Oncol* 2006; 24:4003-4010
- 94 Lecuyer L, Chevret S, Thiery G, et al. The ICU trial: a new admission policy for cancer patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2007; 35:808-814
- 95 Darmon M, Thiery G, Ciroidi M, et al. Should dialysis be offered to cancer patients with acute kidney injury? *Intensive Care Med* 2007; 33:765-772
- 96 Gruss E, Bernis C, Tomas JF, et al. Acute renal failure in patients following bone marrow transplantation: prevalence, risk factors and outcome. *Am J Nephrol* 1995; 15:473-479
- 97 Letourneau I, Dorval M, Belanger R, et al. Acute renal failure in bone marrow transplant patients admitted to the intensive care unit. *Nephron* 2002; 90:408-412
- 98 Noel C, Hazzan M, Noel-Walter MP, et al. Renal failure and bone marrow transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2464-2466
- 99 Zager RA. Acute renal failure in the setting of bone marrow transplantation. *Kidney Int* 1994; 46:1443-1458
- 100 McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993; 118:255-267
- 101 Sprung CL, Geber D, Eidelman LA, et al. Evaluation of triage decisions for intensive care admission. *Crit Care Med* 1999; 27:1073-1079
- 102 Gruson D, Vargas F, Hilbert G, et al. Predictive factors of intensive care unit admission in patients with haematological malignancies and pneumonia. *Intensive Care Med* 2004; 30:965-971
- 103 Thiery G DM, Azoulay E. Deciding intensive care unit-admission for critically ill cancer patients. *Indian J Crit Care Med* 2007 2007; 11:11-18
- 104 Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 1953; 32:260-267
- 105 Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60:646-649
- 106 Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, et al. Objective early identification of severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1974; 61:443-451

- 107 Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26:1793-1800
- 108 Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Jama* 2001; 286:1754-1758
- 109 Timsit JF, Fosse JP, Troche G, et al. Calibration and discrimination by daily Logistic Organ Dysfunction scoring comparatively with daily Sequential Organ Failure Assessment scoring for predicting hospital mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30:2003-2013
- 110 Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23:1638-1652
- 111 Le Gall JR. The use of severity scores in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2005; 31:1618-1623
- 112 Strand K, Flaatten H. Severity scoring in the ICU: a review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52:467-478
- 113 Guiguet M, Blot F, Escudier B, et al. Severity-of-illness scores for neutropenic cancer patients in an intensive care unit: Which is the best predictor? Do multiple assessment times improve the predictive value? *Crit Care Med* 1998; 26:488-493
- 114 Sculier JP, Paesmans M, Markiewicz E, et al. Scoring systems in cancer patients admitted for an acute complication in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28:2786-2792
- 115 Soares M, Fontes F, Dantas J, et al. Performance of six severity-of-illness scores in cancer patients requiring admission to the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care* 2004; 8:R194-203
- 116 Soares M, Salluh JI. Validation of the SAPS 3 admission prognostic model in patients with cancer in need of intensive care. *Intensive Care Med* 2006; 32:1839-1844
- 117 Lemeshow S, Teres D, Klar J, et al. Mortality Probability Models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. *Jama* 1993; 270:2478-2486
- 118 Afessa B, Tefferi A, Dunn WF, et al. Intensive care unit support and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III performance in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Crit Care Med* 2003; 31:1715-1721
- 119 Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2:81-84
- 120 Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8:R204-212
- 121 Ala-Kokko T, Ohtonen P, Laurila J, et al. Development of renal failure during the initial 24 h of intensive care unit stay correlates with hospital mortality in trauma patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50:828-832
- 122 Berghmans T, Sculier JP. Is there any usefulness for a specific scoring system in assessing the prognosis of cancer patients admitted to the intensive care unit? *Intensive Care Med* 2004; 30:1849; author reply 1850
- 123 Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC, et al. Multiple-organ-failure syndrome. *Arch Surg* 1986; 121:196-208

- 124 Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, et al. The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *Jama* 1996; 276:802-810
- 125 Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22:707-710
- 126 Neumann F, Lobitz O, Fenk R, et al. The sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score is predictive for survival of patients admitted to the intensive care unit following allogeneic blood stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2008; 87:299-304
- 127 Afessa B, Gajic O, Keegan MT. Severity of illness and organ failure assessment in adult intensive care units. *Crit Care Clin* 2007; 23:639-658
- 128 Kajdacsy-Balla Amaral AC, Andrade FM, Moreno R, et al. Use of the sequential organ failure assessment score as a severity score. *Intensive Care Med* 2005; 31:243-249
- 129 Flaatten H. Prognostic scoring systems in the ICU. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50:1175-1176
- 130 Polderman KH, Christiaans HM, Wester JP, et al. Intra-observer variability in APACHE II scoring. *Intensive Care Med* 2001; 27:1550-1552
- 131 Carlet J, Thijs LG, Antonelli M, et al. Challenges in end-of-life care in the ICU. Statement of the 5th International Consensus Conference in Critical Care: Brussels, Belgium, April 2003. *Intensive Care Med* 2004; 30:770-784
- 132 Burns JP, Truog RD. Futility: a concept in evolution. *Chest* 2007; 132:1987-1993
- 133 Truog RD, Campbell ML, Curtis JR, et al. Recommendations for end-of-life care in the intensive care unit: a consensus statement by the American College [corrected] of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008; 36:953-963
- 134 Quill TE, Dresser R, Brock DW. The rule of double effect--a critique of its role in end-of-life decision making. *N Engl J Med* 1997; 337:1768-1771
- 135 Meisel A. Legal myths about terminating life support. *Arch Intern Med* 1991; 151:1497-1502
- 136 Cabre L, Casado M, Mancebo J. End-of-life care in Spain: legal framework. *Intensive Care Med* 2008
- 137 Wright AA, Zhang B, Ray A, et al. Associations between end-of-life discussions, patient mental health, medical care near death, and caregiver bereavement adjustment. *Jama* 2008; 300:1665-1673
- 138 Siegel MD. End-of-life decision making in the ICU. *Clin Chest Med* 2009; 30:181-194, x
- 139 Emanuel LL, von Gunten CF, Ferris FD. Advance care planning. *Arch Fam Med* 2000; 9:1181-1187
- 140 Loberiza FR, Jr., Zhang MJ, Lee SJ, et al. Association of transplant center and physician factors on mortality after hematopoietic stem cell transplantation in the United States. *Blood* 2005; 105:2979-2987
- 141 Joffe S, Mello MM, Cook EF, et al. Advance care planning in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13:65-73
- 142 Angus DC, Carlet J. Surviving intensive care: a report from the 2002 Brussels Roundtable. *Intensive Care Med* 2003; 29:368-377

- 143 Garcia Lizana F, Peres Bota D, De Cubber M, et al. Long-term outcome in ICU patients: what about quality of life? *Intensive Care Med* 2003; 29:1286-1293
- 144 Nelson JE, Meier DE, Oei EJ, et al. Self-reported symptom experience of critically ill cancer patients receiving intensive care. *Crit Care Med* 2001; 29:277-282
- 145 Yau E, Rohatiner AZ, Lister TA, et al. Long term prognosis and quality of life following intensive care for life-threatening complications of haematological malignancy. *Br J Cancer* 1991; 64:938-942
- 146 Ridley S. Severity of illness scoring systems and performance appraisal. *Anaesthesia* 1998; 53:1185-1194
- 147 den Boer S, de Keizer NF, de Jonge E. Performance of prognostic models in critically ill cancer patients - a review. *Crit Care* 2005; 9:R458-463
- 148 Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143:29-36
- 149 Lemeshow S, Hosmer DW, Jr. A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol* 1982; 115:92-106
- 150 Hoste EA, Clermont G, Kersten A, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006; 10:R73
- 151 Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11:R31
- 152 Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3365-3370