



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**DESARROLLO DE UN MODELO PREDICTIVO DE
SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER
AVANZADO**

Tesis Doctoral

Yolanda Vilches Aguirre

Madrid 2017



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**DESARROLLO DE UN MODELO PREDICTIVO DE
SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER
AVANZADO**

Tesis Doctoral

Yolanda Vilches Aguirre

Directores de Tesis

Prof. Jaime Feliu Batlle

Prof. Alberto Alonso Babarro

Madrid 2017

© Yolanda Vilches Aguirre, 2017
yolanda.vilches@salud.madrid.org
yolanda.vilches.aguirre@gmail.com

A mi familia

“La medicina es una ciencia de probabilidades y un arte de manejar la incertidumbre”

William Osler (1849-1919)

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas e instituciones que con su ayuda han permitido que esta tesis doctoral llegara a su término:

Al Profesor Jaime Feliu Batlle por sus consejos, sabiduría y confianza en este proyecto. Siendo un referente en el campo de la Oncología, ha seguido apoyando el desarrollo de los Cuidados Paliativos desde la docencia y la investigación y por ello, su respaldo en este trabajo y su valiosa colaboración ha supuesto un gran estímulo para mí.

Al Profesor Alberto Alonso Babarro, compañero y amigo, debería dedicarle varias páginas de agradecimiento. He tenido el privilegio de contar con su entusiasmo, dedicación y conocimientos para la realización de un trabajo tan arduo como este. En definitiva, ha iluminado mi largo recorrido de doctorando, en todos los momentos, incluidos los malos. Por eso, mi profundo agradecimiento.

A la Dra. Rosario Madero Jarabo del Servicio de Bioestadística de IdiPaz, por su gran profesionalidad, conocimientos e inestimable y paciente ayuda en el análisis estadístico de los datos.

Esta tesis se concibió en la Unidad de Cuidados Paliativos de uno de los grandes centros sanitarios de nuestro país como es el Hospital Universitario La Paz de Madrid. Quiero agradecer a la dirección de este hospital su decidido impulso para la creación en el año 2007 del equipo de cuidados paliativos. Desde entonces, y a lo largo de estos años nos hemos sentido muy apoyados por ellos.

Un agradecimiento muy especial a todos y cada uno de los compañeros de la Unidad de Cuidados Paliativos del Hospital La Paz, por su apoyo constante durante este tiempo. Gracias de corazón a la inestimable ayuda de la Doctora Mariant Lacasta, por sus ánimos y cuidados dirigidos hacia todo el equipo y hacia mí. Gracias a ella y a D^a Teresa Pérez Manrique, he podido recopilar muchos de los datos de esta tesis pero, además de eso, me he sentido muy apoyada y reforzada por ellas. La contribución de Leyre, María, Javier, Mamen y Mabela, así como de todo el equipo de enfermería de la planta, en la recogida de datos y en el tiempo que me han concedido para realizar este trabajo ha sido también fundamental. Gracias a todos por estar siempre ahí.

Al Servicio de Oncología del Hospital Universitario La Paz, donde inicié mis pasos en el campo de la Oncología y especialmente al que fue su jefe en aquellos años, el Profesor D. Manuel González Barón que, además de insistirme siempre en la importancia de hacer la tesis doctoral, entendió y apoyó mejor que nadie mi temprana vocación por los cuidados paliativos.

A D^a. Elia Pérez Fernández por su ayuda y oportunas recomendaciones sobre la mejor manera de transcribir los datos estadísticos.

A la Dra. Ruth Blanco Rojo por su inestimable ayuda en la confección de gráficas, figuras y en la edición final de este trabajo.

A D. Francisco Gayá Moreno por su ayuda en la elaboración de la base de datos, punto de partida de esta investigación.

A mis amigas de siempre, Ana y Paloma por sus consejos, cariño y comprensión, pero, sobre todo, por no olvidarse de mí en todo este tiempo en el que casi no las he visto.

A mi familia. En primer, lugar a mi padre por sus sabios consejos, a mi madre por su entrega y cariño y a mis hermanas por sus cuidados, aunque les costara comprender el tiempo dedicado a esta tarea. En segundo lugar a mis hijos, Jorge y Elena, que han llenado de alegría y optimismo los momentos más duros. Finalmente, y de manera muy especial, a mi marido por estar siempre ahí. Su enorme capacidad de trabajo es un ejemplo para mí. Además, sus palabras de ánimo y su estímulo constante han dado sentido a todo este esfuerzo.

Pero sobre todo, a los pacientes y familias que han pasado por la Unidad de Cuidados Paliativos. Ellos han sido la razón de ser y la motivación más importante para este arduo trabajo. Cada día tenemos la oportunidad y el privilegio de aprender mucho de ellos, de su experiencia, serenidad y entereza.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Predecir la supervivencia que tendrán los pacientes con cáncer avanzado ingresados en una Unidad de Cuidados Paliativos, es un aspecto de gran importancia desde el punto de vista asistencial y ético. Los profesionales que atendemos a estos pacientes, nos enfrentamos diariamente a la difícil toma de decisiones sobre la forma de utilizar de manera racional y beneficiosa para el paciente los recursos diagnósticos y terapéuticos que ofrece un hospital de tercer nivel. Además, tenemos que decidir, de acuerdo con la situación clínica y con el deseo del paciente y de su familia, el sitio más adecuado para la continuidad de cuidados. Por último, los pacientes y sus familiares pueden querer ser informados acerca del tiempo que les queda de vida, y esta previsión de supervivencia puede influir en muchas de las decisiones que tomamos de manera conjunta. Sin embargo, a pesar de que se han desarrollado y validado distintos modelos predictivos en éstas unidades, se utilizan poco en la práctica clínica, bien por su complejidad o por la dificultad en utilizar la información que aportan para la toma de decisiones. Por este motivo, acabamos utilizando únicamente nuestra propia estimación de esperanza de vida para tomar decisiones sobre los pacientes, con la subjetividad y dificultad que esto conlleva.

OBJETIVOS: Determinar cuáles son los factores predictivos de supervivencia en una cohorte de pacientes con cáncer avanzado ingresados en una Unidad de Cuidados Paliativos de un hospital de tercer nivel, construir un modelo pronóstico que además de ser lo más sencillo y objetivo posible, incluya variables con interés clínico y comparar su capacidad predictiva con otros modelos pronósticos existentes.

PACIENTES Y MÉTODO: Estudio observacional, de cohortes prospectivo realizado en la Unidad de Cuidados Paliativos Agudos del Hospital Universitario La Paz de Madrid. La selección de los participantes se realizó mediante una inclusión sistemática consecutiva de pacientes con cáncer avanzado y terminal que ingresaron en dicha unidad entre enero de 2012 y abril de 2015. La variable principal fue la supervivencia, establecida como el periodo de tiempo desde el ingreso hasta el fallecimiento. Se analizaron más de 60 variables de filiación y posibles predictoras. Con las variables significativas en el análisis univariante, se utilizó el modelo de regresión de Cox multivariante y mediante un método de selección de variables por pasos hacia adelante,

se ajustaron diversos modelos, seleccionando aquel con mejor ajuste a los datos (menor criterio de información de Akaike).

El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC).

RESULTADOS: Se incluyeron 959 pacientes. La mediana de supervivencia fue de 20 días. El modelo pronóstico presentado en forma de nomograma que hemos denominado LaPaz Score consta de 11 variables. Incluye una medida de valoración funcional (porcentaje de caída del Índice de Barthel), una medida de valoración nutricional con escala nutricional validada (Valoración Global Subjetiva), dos variables de evaluación de síntomas (severidad de la disnea y de la astenia), dos variables de signos clínicos (edemas y frecuencia cardíaca), una medida de valoración cognitiva (detección del delirium) y variables analíticas (leucocitos, PCR, sodio y LDH). La capacidad predictiva del modelo fue buena con un índice de concordancia de Harrell de 0,70. El modelo mostró una buena calibración, estableciendo cuatro grupos de riesgo bien definidos, con una mediana de 7, 18, 37 y 73 días de supervivencia. El área bajo la curva ROC (AUC) fue de 0,76; 0,78; 0,76 y 0,76 a los 15, 30, 60 y 90 días respectivamente.

Cuando se comparó con otros índices pronósticos se observó que su capacidad predictiva era mayor que la del Palliative Prognostic Index (PPI) y que la del Nomograma Pronóstico de Supervivencia (NPS) mostrando mayor AUC en todos los periodos de tiempo analizados. Cuando se añadió la estimación clínica de supervivencia a LaPaz Score, el índice de concordancia de Harrell fue de 0,77 y su capacidad predictiva resultó mayor que la de otros modelos que también incluyen la predicción clínica de supervivencia, como el Palliative Prognostic Score (PaP Score) y el Delirium Palliative Prognostic Score (Delirium PaP Score), con un AUC de 0,87; 0,86; 0,82 y 0,84 a los 15, 30, 60 y 90 días respectivamente. El peso de la predicción clínica de supervivencia sobre el total del índice fue sólo de un 25%.

CONCLUSIONES: Hemos identificado una serie de factores pronósticos que se relacionan con una menor supervivencia en pacientes con cáncer avanzado ingresados en una Unidad de Cuidados Paliativos Agudos. A partir de esas variables hemos construido un nomograma pronóstico que tiene en cuenta parámetros funcionales, nutricionales, clínicos y analíticos y es capaz de predecir correctamente la supervivencia

a 15, 30, 60 y 90 días. La inclusión de la predicción clínica de supervivencia como variable en el modelo mejora su capacidad predictiva. Este modelo pronóstico puede ser muy útil como ayuda para tomar decisiones en pacientes con cáncer avanzado al final de la vida.

ÍNDICES

INTRODUCCIÓN	1
1 Incidencia y mortalidad por cáncer	3
1.1 Incidencia y mortalidad en el mundo.....	3
1.2 Incidencia, prevalencia y mortalidad en España.....	3
2 La Medicina Paliativa	7
2.1 Definición de Cuidados Paliativos	7
2.2 Desarrollo histórico de la Medicina Paliativa.....	8
2.2.1 Desarrollo en el ámbito internacional.....	8
2.2.2 Desarrollo en España	9
2.2.3 Desarrollo en la Comunidad de Madrid	11
2.3 Modelos organizativos en Cuidados Paliativos	11
2.4 El enfermo en situación avanzada y terminal	14
3 Estimación de la supervivencia.....	16
3.1 Razones para realizar una estimación pronóstica en cáncer avanzado	17
3.2 Dificultad para establecer un pronóstico de supervivencia en cáncer avanzado.....	22
4 Factores pronósticos de supervivencia	24
4.1 Predicción clínica de supervivencia.....	25
4.2 Estado funcional.....	28
4.2.1 Escala o Índice de Karnofsky (IK)	28
4.2.2 Escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).....	29
4.2.3 Palliative Performance Scale (PPS).....	30
4.2.4 Escalas geriátricas.....	32
4.2.5 Otras escalas funcionales	33
4.2.6 Implicaciones en la supervivencia de los cambios de capacidad funcional.....	33
4.3 Síntomas y signos clínicos	35
4.3.1 Síntomas relacionados con el síndrome anorexia-caquexia	35
4.3.1.1 Valoración del estado nutricional.....	37
4.3.2 Síntomas respiratorios.....	39
4.3.3 Síntomas cognitivos.....	40
4.3.4 Otros síntomas.....	40
4.3.5 Implicación pronóstica de la carga y evolución sintomática.....	41

4.3.6 Síntomas referidos por el paciente	43
4.3.7 Signos clínicos	43
4.4 Parámetros biológicos	44
4.4.1 Leucocitosis y linfopenia	45
4.4.2 Proteína C Reactiva (PCR)	46
4.4.3 Albúmina	47
4.4.4 LDH	47
4.4.5 Sodio	48
4.4.6 Otros valores analíticos	48
4.5 Comorbilidad	50
4.6 Ingresos hospitalarios y procedencia del ingreso	51
4.7 Factores demográficos, sociales y psicológicos	52
4.8 Calidad de vida	53
4.9 Características del tumor y tiempo de evolución	54
5 Factores pronósticos combinados en índices pronósticos o modelos predictivos	57
5.1 Palliative Prognostic Score (PaP Score)	59
5.2 Palliative Prognostic Index (PPI)	62
5.3 Survival Prediction Score (SPS) y Número de Factores de riesgo (NFR)	64
5.4 Glasgow Prognostic Score y otras escalas relacionadas con respuesta inflamatoria y estado nutricional	65
5.5 Nomograma Pronóstico de Supervivencia (NPS)	68
5.6 Prognosis in Palliative Care Study (PIPS)	69
5.7 In-hospital Mortality Prediction	70
5.8 Modelos pronósticos desarrollados y validados en unidades de cuidados paliativos de agudos	70
5.9 Modelos y estudios pronósticos desarrollados en España	72
5.10 Índices pronósticos basados en resultados referidos por el paciente	74
5.11 Comparación de escalas pronósticas	81
5.12 Modelos predictivos desarrollados para ensayos en Fase I	84
5.13 Otros modelos pronósticos	86
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	87
1 Justificación de la hipótesis	89

2 Hipótesis de trabajo.....	92
3 Objetivos de la investigación	93
3.1 Objetivo principal.....	93
3.2 Objetivos secundarios	93
PACIENTES Y MÉTODOS.....	95
1 Diseño y ámbito del estudio	97
2 Pacientes.....	98
2.1 Criterios de inclusión.....	98
2.2 Criterios de exclusión	98
3 Desarrollo del estudio.....	99
4 Variables del estudio.....	100
4.1 Variable dependiente.....	100
4.2 Variables independientes.....	100
5 Análisis estadístico.....	112
5.1 Fallecimiento en el primer ingreso	112
5.2 Supervivencia global. Análisis univariante	112
5.3 Desarrollo del modelo pronóstico LaPaz Score.....	113
5.3.1 Parte objetiva del modelo	113
5.3.2 Parte subjetiva del modelo. Predicción clínica de supervivencia.....	114
6 Consideraciones éticas.....	116
RESULTADOS.....	117
1 Pacientes incluidos en el estudio.....	119
2 Variables analizadas.....	120
2.1 Características socio-demográficas.....	120
2.2 Variables relacionadas con el tumor.....	122
2.3 Variables de seguimiento	124
2.4 Variables clínicas	125
2.4.1 Motivo de ingreso.....	125
2.4.2 Valoración sintomática al ingreso	126
2.5 Variables relacionadas con la exploración clínica	129
2.6 Variables funcionales	130
2.7 Variables cognitivas y psicológicas.....	132

2.8	Variables nutricionales	134
2.9	Variables de comorbilidad	135
2.10	Variables analíticas	136
2.11	Variables terapéuticas	138
2.12	Predicción Clínica de Supervivencia	141
3	Índices pronósticos de supervivencia	142
3.1	Palliative Prognostic Score (PaP Score) y Delirium PaP Score	142
3.2	Palliative Prognostic Index (PPI)	143
3.3	Glasgow Prognostic Score modificado (GPSm)	143
3.4	Nomograma Pronóstico de Supervivencia (NPS)	144
4	Análisis de supervivencia	145
4.1	Supervivencia desde inicio de Cuidados Paliativos	145
4.2	Supervivencia desde ingreso en UCPA	145
5	Características de la serie de pacientes que fallece en el primer ingreso	147
5.1	Factores sociodemográficos, tipo de tumor y tiempo de evolución	148
5.2	Variables sintomáticas	150
5.3	Variables funcionales y cognitivas	151
5.4	Variables nutricionales y comorbilidad	152
5.5	Variables analíticas	153
5.6	Modelos o índices pronósticos	154
5.7	Estimación del riesgo de fallecimiento en el primer ingreso	155
5.8	Capacidad predictiva de mortalidad en el primer ingreso del PaP Score, Delirium PaP Score, PPI y NPS	157
6	Análisis univariante de factores pronósticos de supervivencia	159
6.1	Características socio-demográficas, tipo de tumor y tiempo de evolución	159
6.2	Características del tumor	161
6.3	Variables clínicas y de exploración	162
6.4	Situación funcional	165
6.5	Situación cognitiva y psicológica	167
6.6	Situación nutricional	169
6.7	Índice de comorbilidad	170
6.8	Valores analíticos	170

6.9 Capacidad predictiva de supervivencia del PaP Score, Delirium PaP Score, PPI y NPS	174
6.10 Predicción clínica de supervivencia.....	175
6.11 Comparación de los hallazgos encontrados al analizar el riesgo de fallecimiento en el primer ingreso y la supervivencia global	176
7 Elaboración de un modelo pronóstico de supervivencia	178
7.1 Análisis descriptivo de LaPaz Score.....	181
7.2 Grupos de riesgo definidos por LaPaz Score	182
7.2.1 Función de supervivencia para grupos de riesgo LaPaz Score	183
7.3 Capacidad predictiva de LaPaz Score	185
7.4 Comparación de LaPaz Score con otros índices pronósticos: PaP Score, Delirium PaP Score, PPI y NPS	186
7.4.1 Correlación entre los distintos índices	186
7.4.2 Capacidad predictiva de LaPaz Score frente a otros índices pronósticos ..	187
7.5 Utilidad de la predicción clínica subjetiva de supervivencia asociada a un modelo pronóstico	188
7.5.1 Comparación de LaPaz Score con PaP Score y Delirium PaP Score sin predicción clínica de supervivencia	189
7.5.2 Predicción clínica de supervivencia asociada a LaPaz Score	190
7.5.3 Comparación de los índices pronósticos que incluyen predicción clínica de supervivencia.	192
DISCUSIÓN	195
1 Importancia del lugar de estudio para valorar un índice pronóstico	198
1.1 Características socio-demográficas y tiempo de evolución.....	198
1.2 Frecuencia e intensidad de los síntomas	199
1.3 Situación funcional.....	200
1.4 Situación cognitiva y psicológica	201
1.5 Valoración del estado nutricional	202
2 Factores pronósticos de supervivencia y de fallecimiento en el ingreso	204
2.1 Características socio-demográficas, procedencia del paciente y tiempos de evolución.....	204
2.2 Características del tumor	205
2.3 Síntomas y signos clínicos	207

2.3.1 Relación de los síntomas y su severidad con la supervivencia.....	207
2.3.2 Relación de la carga sintomática con la supervivencia	213
2.3.3 Signos clínicos	213
2.4 Situación funcional	214
2.4.1 Relación entre la situación funcional al ingreso y la supervivencia	214
2.4.2 Influencia del cambio de la situación funcional en la supervivencia	219
2.5 Situación cognitiva y psicológica	221
2.5.1 Delirium y deterioro cognitivo.....	221
2.5.2 Depresión.....	223
2.5.3 CAGE	224
2.6 Situación nutricional.....	224
2.7 Valores analíticos	225
2.7.1 Variables del hemograma.....	225
2.7.2 Variables bioquímicas	226
3 Elaboración de un modelo pronóstico de supervivencia	229
3.1 Características del modelo pronóstico LaPaz Score.....	230
3.2 Comparación entre índices o modelos pronósticos.....	236
3.3 Predicción clínica de supervivencia (PCS)	242
3.4 Puntos fuertes del modelo predictivo LaPaz Score.....	245
4 Limitaciones del estudio	248
5 Aplicación práctica y líneas futuras de investigación	251
CONCLUSIONES.....	253
BIBLIOGRAFÍA	257
ANEXOS.....	297
ANEXO A: Trabajos producidos a partir de esta tesis.....	299
ANEXO B: Carta de aprobación del CEIC.....	300
ANEXO C: Hoja de recogida de datos	301
ANEXO D: Herramientas de evaluación y modelos pronósticos utilizados.....	304
ANEXO E: Otras escalas o índices pronósticos en cáncer avanzado	318

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Incidencia según tipo de tumor en España en 2012	4
Tabla 2. Recursos específicos de Cuidados Paliativos según necesidades y complejidad	13
Tabla 3. Factores pronósticos relacionados con supervivencia en cáncer avanzado según nivel de evidencia.....	24
Tabla 4. Índices o Modelos predictivos en pacientes con cáncer avanzado.....	75
Tabla 5. Comparación de índices o modelos predictivos en cáncer avanzado	82
Tabla 6: Índices o Modelos predictivos para ensayos en fase I en cáncer avanzado..	85
Tabla 7: Variables seleccionadas en el estudio	101
Tabla 8. Categorización de las variables analíticas.....	108
Tabla 9. Variables socio-demográficas	121
Tabla 10. Variables relacionadas con el tumor	123
Tabla 11. Variables de seguimiento.....	125
Tabla 12. Motivo de ingreso en UCPA	126
Tabla 13. Frecuencia y severidad de síntomas al ingreso	128
Tabla 14. Pacientes con sintomatología moderada o severa al ingreso	129
Tabla 15. Variables relacionadas con la exploración física.....	129
Tabla 16. Valoración de la situación funcional previa y al ingreso.....	132
Tabla 17. Valoración de la situación cognitiva y psicológica al ingreso	134
Tabla 18. Índice de comorbilidad de Charlson y corregido por edad.....	135
Tabla 19. Parámetros analíticos del hemograma	137
Tabla 20. Parámetros analíticos bioquímicos.....	138
Tabla 21. Tratamiento con quimioterapia previa y radioterapia administrada durante el ingreso.....	140
Tabla 22. Otros tratamientos administrados durante el ingreso	140
Tabla 23. Palliative Prognostic Score y Delirium PaP Score.....	142
Tabla 24. Palliative Prognostic Index	143
Tabla 25. Glasgow Prognostic Score modificado.....	143
Tabla 26. Nomograma Pronóstico de Supervivencia.....	144

Tabla 27. Clasificación de los Índices Pronósticos según categorías y porcentaje de pacientes en grupos de peor pronóstico.....	144
Tabla 28. Evolución de la supervivencia desde el ingreso.....	146
Tabla 29. Mediana de supervivencia de serie de pacientes que fallece en el primer ingreso	147
Tabla 30. Diferencias socio-demográficas y tipo de tumor de pacientes que fallecen en primer ingreso	149
Tabla 31. Diferencias entre tiempo desde diagnóstico y procedencia del ingreso de pacientes que fallecen en primer ingreso	150
Tabla 32. Diferencias en síntomas y signos físicos de pacientes que fallecen en primer ingreso	151
Tabla 33. Diferencias en situación funcional y cognitiva de pacientes que fallecen en primer ingreso	152
Tabla 34. Diferencias en situación nutricional y comorbilidad de pacientes que fallecen en primer ingreso	152
Tabla 35. Diferencias en valores analíticos de pacientes que fallecen en primer ingreso	154
Tabla 36. Diferencias en índices pronósticos de pacientes que fallecen en primer ingreso	154
Tabla 37. Estimación del riesgo de fallecimiento en primer ingreso: Síntomas, signos, funcionalidad, delirium y valoración nutricional.....	156
Tabla 38. Estimación del riesgo de fallecimiento en primer ingreso: Valores analíticos e índices pronósticos	157
Tabla 39. Área bajo la curva de los índices pronósticos en la serie de pacientes que fallece en primer ingreso.....	158
Tabla 40. Análisis univariante de factores pronósticos de supervivencia: características socio-demográficas y tiempo de evolución.....	160
Tabla 41. Análisis univariante de factores pronósticos de supervivencia: características del tumor	162
Tabla 42. Análisis univariante de factores pronósticos de supervivencia: síntomas y signos	164

Tabla 43. Análisis univariante de factores pronósticos de supervivencia: situación funcional	166
Tabla 44. Análisis univariante de factores pronósticos de supervivencia: situación cognitiva y psicológica	168
Tabla 45. Análisis univariante de factores pronósticos de supervivencia: situación nutricional.....	169
Tabla 46. Análisis univariante de factores pronósticos de supervivencia: Índice de comorbilidad.....	170
Tabla 47. Análisis univariante de factores pronósticos de supervivencia: valores analíticos.....	171
Tabla 48. Análisis univariante de factores pronósticos de supervivencia con SE	173
Tabla 49. Capacidad predictiva de supervivencia del PaP Score, Delirium PaP Score, PPI y NPS	174
Tabla 50. Diferencias entre la supervivencia estimada y la observada.....	176
Tabla 51. Variables del modelo pronóstico LaPaz Score	179
Tabla 52. Descripción del modelo pronóstico LaPaz Score	181
Tabla 53. Grupos de riesgo y cuantificación del riesgo de muerte de LaPaz Score ..	182
Tabla 54. Capacidad predictiva de fallecimiento de LaPaz Score.....	183
Tabla 55. Mediana de supervivencia para los grupos de riesgo LaPaz Score.....	184
Tabla 56. Función de supervivencia a 15, 30, 60 y 90 días para los grupos de riesgo LaPaz Score	185
Tabla 57. Área bajo la curva ROC de LaPaz Score.....	186
Tabla 58. Correlación lineal ρ de Spearman entre scores pronósticos.....	186
Tabla 59. Área bajo la curva de LaPaz Score vs PaP Score, Delirium PaP Score, PPI y NPS a 15, 30, 60 y 90 días	187
Tabla 60. Área bajo la curva de los scores sin PCS a 15, 30, 60 y 90 días.....	189
Tabla 61. Puntuación de predicción clínica de supervivencia asignada a LaPaz Score	191
Tabla 62. Área bajo la curva de LaPaz Score con dos combinaciones de predicción clínica de supervivencia a 15, 30,60 y 90 días	191
Tabla 63. Comparación de los scores con predicción clínica de supervivencia	193

Tabla 64. Estudios prospectivos que muestran asociación entre síntomas y supervivencia	210
Tabla 65. Estudios realizados en ámbito hospitalario con relación entre situación funcional y supervivencia	216
Tabla 66. Estudios que relacionan el cambio de la situación funcional con la supervivencia	221
Tabla 67. Variables incluidas en los modelos pronósticos comparados	238
Tabla 68. Características de los 5 modelos pronósticos comparados.....	239

NDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia de cáncer en España en ambos sexos en 2012 y predicción para 2020	4
Figura 2. Modelo de atención de pacientes con enfermedades que amenazan la vida	8
Figura 3. Modelo de trayectoria de un enfermo con cáncer avanzado	22
Figura 4. Modelo conceptual para formular un pronóstico en cáncer avanzado	27
Figura 5. Pacientes incluidos en el estudio.....	119
Figura 6. Procedencia de los pacientes	120
Figura 7. Localización del tumor primario	122
Figura 8. Número de localizaciones metastásicas	122
Figura 9. Distribución de pacientes desde el diagnóstico hasta el inicio de CP	124
Figura 10. Distribución de pacientes según el tiempo desde inicio de CP a fallecimiento	124
Figura 11. Variables de seguimiento	125
Figura 12. Severidad de los síntomas al ingreso.....	127
Figura 13. Distribución de los pacientes según la funcionalidad al ingreso.....	131
Figura 14. Distribución de los pacientes según Test de Pfeiffer	133
Figura 15. Distribución de los pacientes según estado nutricional.....	135
Figura 16. Tratamiento con quimioterapia previa al ingreso	139
Figura 17. Distribución de los pacientes según predicción clínica de supervivencia	141
Figura 18. Función de supervivencia desde inicio de CP mediante método de Kaplan-Meier.....	145
Figura 19. Función de supervivencia desde ingreso mediante método de Kaplan-Meier	146
Figura 20. Función de supervivencia de cohorte que fallece en primer ingreso mediante método de Kaplan-Meier.....	147
Figura 21. Curva ROC de índices pronósticos en serie de pacientes que fallece en primer ingreso	158
Figura 22. Curva de supervivencia en función del sexo	160
Figura 23. Curva de supervivencia en función de la procedencia al ingreso	161
Figura 24. Curva de supervivencia en función del diagnóstico	162

Figura 25. Curva de supervivencia en función de severidad de la disnea, de la astenia y de la carga sintomática	165
Figura 26. Curva de supervivencia según la funcionalidad al ingreso	167
Figura 27. Curva de supervivencia según el deterioro cognitivo (Test de Pfeiffer) y delirium.....	168
Figura 28. Curva de supervivencia en función de la situación nutricional (VGS)	169
Figura 29. Curva de supervivencia según cifra de leucocitos, PCR, sodio y LDH.....	172
Figura 30. Curva ROC de PaP Score, Delirium PaP Score, PPI y NPS a 15, 30, 60 y 90 días	175
Figura 31. Nomograma pronóstico LaPaz.....	180
Figura 32. Residuos de Cox-Snell de LaPaz Score	181
Figura 33. Histograma de LaPaz Score.....	182
Figura 34 A. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de los grupos de riesgo de LaPaz Score. Figura 34 B. Detalle de los primeros 100 días desde el ingreso	184
Figura 35. Curva ROC de LaPaz Score vs PaP Score, Delirium PaP Score, PPI y NPS a 15, 30, 60 y 90 días	188
Figura 36. Curva ROC de PaP Score y Delirium PaP Score sin PCS vs PPI, NPS y LaPaz Score a 15, 30, 60 y 90 días.....	190
Figura 37. Curva ROC de LaPaz Score con dos combinaciones de predicción clínica de supervivencia a los 15, 30, 60 y 90 días.....	192
Figura 38. Curva ROC de LaPaz score con PCS, PaP Score y Delirium PaP Score a los 15, 30, 60 y 90 días	194
Figura 39. Valoración de cinco áreas con capacidad predictiva de supervivencia....	235

ABREVIATURAS

- ABVD** Actividades básicas de la vida diaria
- AE** Atención especializada
- AECC** Asociación Española Contra el Cáncer
- AGP** alfa-1-glicoproteína ácida
- AIC** Criterio de información de Akaike
- AIVD** Actividades instrumentales de la vida diaria
- AP** Atención primaria
- AUC** Área bajo la curva
- BCI** B12/CRP Index
- BUN** Nitrógeno ureico en sangre
- CAM** Confusion Assessment Method
- CCS** Communication Capacity Scale
- CEIC** Comité Ético de Investigación Clínica
- ChPS** Chinese Prognostic Scale
- CP** Cuidados Paliativos
- CPS** Chuang o Cancer Prognostic Score
- CRIS** Cochin Risk Index Score
- D PaP Score** Delirium Palliative Prognostic Score
- DS** Desviación estándar
- DSM-IV** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition
- E** Especificidad
- EAPC** European Association for Palliative Care
- ECOG** Eastern Cooperative Oncologic Group
- EEUU** Estados Unidos
- EFAT** Edmonton Functional Assessment Tool
- ES** Error estándar
- ESAD** Equipo de Soporte de Atención Domiciliaria

- ESAS** Edmonton Symptom Assessment Scale
- ESH** Equipo de Soporte Hospitalario
- ESHCP** Equipo de soporte hospitalario de Cuidados Paliativos
- EVN** Escala Verbal Numérica
- FACT-G** Functional Assessment of Cancer Therapy-General
- FNT** Factor de necrosis tumoral
- GBU Index** Good, Bad, Uncertain Index
- GI** Gastrointestinal
- GPS** Glasgow Prognostic Score
- GPSm** Glasgow Prognostic Score modificado
- GUG** Timed Get Up and Go
- HR** Hazard Ratio
- HRCA-QL** Hebrew Rehabilitation Centre for Aged Quality of Life index
- HRV** Heart Rate Variability
- HS** Hammersmith Score
- IARC** International Agency for Research on Cancer
- IB** Índice de Barthel
- IC** Intervalo de confianza
- ICC** Índice de Comorbilidad de Charlson
- ICCE** Índice de comorbilidad de Charlson corregido por edad
- ICMRM** Intrahospital Cancer Mortality Risk Model
- IK** Escala o Índice de Karnofsky
- IL** Interleukina
- IMC** Índice de masa corporal
- IMPACT** In-hospital Mortality Prediction in Advanced Cancer Patients
- INE** Instituto Nacional de Estadística
- IQ** Intercuartílico
- JPOS-PI** Japan Palliative Oncology Study-Prognostic Index

LDH Lactato deshidrogenasa

MC Multicéntrico

MDAS Memorial Delirium Assessment Scale

MMSE Mini-Mental State Examination

MNA Mini Nutritional Assessment

MPI Multidimensional Prognostic Index

MSAS-SF Memorial Symptom Assessment Scale-Short Form

Mtx Metástasis

MV Multivariante

NCCN National Comprehensive Cancer Network

NHPCO National Hospice Organization

NLR Neutrophil Lymphocyte Ratio

NPS Nomograma Pronóstico de Supervivencia

NRF Number of Risk Factors

NS No significativo

OMS Organización Mundial de la Salud

OPS Objective Prognostic Score

OPSS Objective Palliative Prognostic Score

OR Odds ratio

P Prospectivo

Pap Score Palliative Prognostic Score

PCR Proteína C Reactiva

PCS Predicción Clínica de Supervivencia

PI Prognostic Index

PINI Prognostic Inflammatory and Nutritional Index

PiPS Prognosis in Palliative Care Study

PLR Platelet Lymphocyte Ratio

PMHI Prince Margaret Hospital Index

- PNI** Prognostic Nutritional Index
- PPI** Palliative Prognostic Index
- PPS** Palliative Performance Scale
- PR** Pronóstica
- PS** Performance Status o estado funcional
- QMT** Quimioterapia
- R** Retrospectivo
- RMH** Royal Marsden Hospital
- ROC** Curva operativa característica
- RPA** Recursive partitioning algorithm
- RT** Radioterapia
- RU** Reino Unido
- SE** Significación estadística
- SECPAL** Sociedad Española de Cuidados Paliativos
- SEGG** Sociedad Española de Geriátría y Gerontología
- SEMFYC** Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria
- SEOM** Sociedad Española de Oncología Médica
- SEOR** Sociedad Española de Oncología Radioterápica
- SG** Supervivencia global
- SIADH** Secreción inadecuada de hormona antidiurética
- SNC** Sistema nervioso central
- SNS** Sistema Nacional de Salud
- SPS** Survival Prediction Score
- SS** Sensibilidad
- SUPPORT** Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments
- Sv MI** Servicio Medicina Interna
- Sv Oncol** Servicio de Oncología

TCP score Terminal Cancer Prognostic Score

TI Técnicas Intervencionistas

TOD Tumor de origen desconocido

TTD Tiempo de diagnóstico a fase terminal

UC Unicéntrico

UCP Unidad de Cuidados Paliativos

UCPA Unidad de Cuidados Paliativos Agudos

UCPH Unidad de Cuidados Paliativos Hospitalaria

UCPMLE Unidad de Cuidados Paliativos de Media y Larga Estancia

UE Unión Europea

UV Univariante

VGS Valoración global subjetiva

VGS-GP Valoración global subjetiva generada por el paciente

VPN Valor predictivo negativo

VPP Valor predictivo positivo

INTRODUCCIÓN

1 INCIDENCIA Y MORTALIDAD POR CÁNCER

En la actualidad el cáncer constituye la segunda causa de muerte en la sociedad occidental, por detrás de las enfermedades cardiovasculares. Dado el marcado descenso de mortalidad en éstas, es esperable que el cáncer pueda convertirse en la primera causa en los próximos años. En muchos países, como en España, el cáncer constituye la primera causa de muerte en los hombres¹.

1.1 Incidencia y mortalidad en el mundo

En el mundo hay cerca de 14 millones de nuevos casos de cáncer por año, 8,2 millones de muertes por esta causa y 32,6 millones de personas que sobreviven 5 años después del diagnóstico. Un 57% de los nuevos casos de cáncer, el 65% de las muertes y el 48% de los cánceres más prevalentes a 5 años se produjeron en las regiones menos desarrolladas del planeta. Estos son los datos que aporta el informe GLOBOCAN 2012 de la Agencia Internacional para la investigación del Cáncer (IARC)².

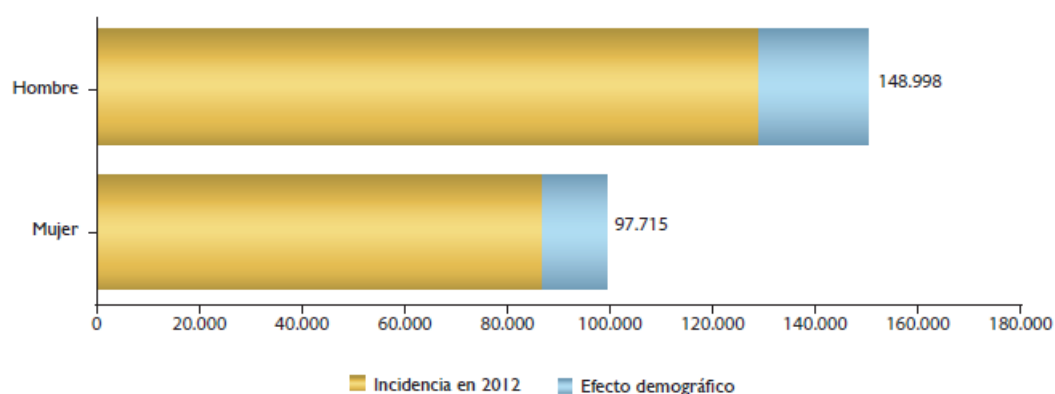
La incidencia global estandarizada por edad es un 25% mayor en hombres que en mujeres con tasas de 205 y 165 por 100.000 habitantes respectivamente.

La tendencia mundial en los países occidentales es la disminución de la mortalidad de los tumores de mayor incidencia. Sin embargo la OMS estima que en 2020 habrá 20 millones de personas con cáncer y que un 55% de los pacientes morirán por dicha enfermedad. Por lo tanto se calcula que 11 millones de pacientes en el mundo y más de 100.000 pacientes en España, requerirán una estrategia terapéutica paliativa durante la evolución de su enfermedad hasta la muerte.

1.2 Incidencia, prevalencia y mortalidad en España

En 2012 se registraron 215.534 casos nuevos de cáncer en España (2/3 partes en mayores de 65 años) con un riesgo de presentarlo antes de los 75 años del 25,1%; la predicción para 2020 es de 246.713 casos nuevos de cáncer, con un incremento a expensas de la población mayor de 65 años. El crecimiento de la población y su envejecimiento explicarían fundamentalmente este incremento. Por sexos la incidencia es mayor en hombres que en mujeres, así como también lo es el incremento previsto para 2020³. (Figura 1)

Figura 1. Incidencia de cáncer en España en ambos sexos en 2012 y predicción para 2020



Fuente: Ferlay J et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC².

Fuente: Las cifras del Cáncer en España, 2016. Sociedad Española de Oncología Médica³

Los 5 cánceres más frecuentes en España en 2012 se ven en la Tabla 1.

Tabla 1. Incidencia según tipo de tumor en España en 2012

	Hombre	Mujer	Ambos sexos
1º	Pulmón	Mama	Colorrectal
2º	Próstata	Colorrectal	Próstata
3º	Colorrectal	Pulmón	Pulmón
4º	Estómago	Cervix	Mama
5º	Hígado	Estómago	Vejiga

Adaptado de: Las cifras del Cáncer en España, 2016. Sociedad Española de Oncología Médica³

En cuanto a la incidencia global del cáncer en el mundo, España presenta una incidencia similar a los países de nuestro entorno más directo³.

La prevalencia de cáncer, o número de pacientes diagnosticados de un determinado tipo de tumor que continúan vivos a los 5 años, en 2012 era de 581.688 casos, con una tasa de 1.467,6 casos por 100.000 habitantes. Los tumores más prevalentes a los 5 años en la población general en España en 2012 fueron el cáncer de próstata, mama y colorrectal.

A nivel mundial, el cáncer con mayor incidencia y mortalidad es el cáncer de pulmón (13% y 19,4% respectivamente) y el cáncer de mama es el que presenta la mayor prevalencia a 5 años (19,2%). Por tanto, son datos similares a los observados en nuestro país^{2,4}.

Debido a su alta prevalencia y de acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), los tumores constituyen una de las principales causas de ingreso hospitalario¹. En 2014 los tumores fueron la cuarta causa de ingreso en varones, con 1.044 ingresos/100.000 habitantes (por detrás de las enfermedades del aparato circulatorio, digestivo y respiratorio) y la quinta causa en mujeres con 912 ingresos/100.000 habitantes (por detrás de los ingresos motivados por episodios de embarazo, parto y puerperio, las enfermedades del aparato circulatorio, digestivo y respiratorio). Los ingresos provocados por tumores se mantuvieron relativamente estables con respecto a años anteriores (aumento de un 0,4 %) ¹.

Con respecto a la mortalidad, el número de muertes en 2012 fue de 102.762 casos, 3/4 partes en pacientes mayores de 65 años, con una tasa estandarizada por edad de 98,1 casos por 100.000 habitantes año y un riesgo de fallecer por cáncer antes de los 75 años de 10,2%. De acuerdo con los datos del INE, la principal causa de muerte en los hospitales españoles en 2012 fueron los tumores (24,2%)¹.

La predicción para 2020 es de 117.859 muertes por cáncer en España, con un crecimiento mayor para la población de más de 65 años. Por sexos, la mortalidad es mayor en hombres que en mujeres, así como el incremento previsto para 2020.

La tendencia de la mortalidad tanto en hombres como mujeres ha ido disminuyendo a partir de los años 90, alrededor de un 13% encontrándose en tasas similares a las de los países más desarrollados^{3,5}. Aunque se ha observado esta reducción en el número de muertes tanto en USA como en Europa y en España, probablemente en relación con una menor exposición a factores ambientales (tabaco, alcohol, dieta), campañas de detección precoz y terapias más eficaces en las última dos décadas, todavía hay una alta tasa de mortalidad por cáncer, que se mantiene en torno al 50%⁶. Los avances en los tratamientos oncológicos permiten prolongar la supervivencia en pacientes con cáncer avanzado e incurable. Pero, inevitablemente, estos pacientes y aquellos diagnosticados en fases muy avanzadas de la enfermedad fallecerán a

consecuencia de la misma, a pesar de que apliquemos diversas líneas de tratamiento oncológico. Estos pacientes requieren, junto al tratamiento oncológico o en ausencia de este, de un tratamiento sintomático que permita la mejor calidad posible de vida mientras evoluciona la enfermedad.

2 LA MEDICINA PALIATIVA

2.1 Definición de Cuidados Paliativos

La definición de cuidados paliativos realizada por la OMS en 2002, establece que: «Los cuidados paliativos son un enfoque que mejora la calidad de vida de pacientes y familias que se enfrentan a los problemas asociados con enfermedades amenazantes para la vida, a través de la prevención y alivio del sufrimiento por medio de la identificación temprana e impecable evaluación y tratamiento del dolor y otros problemas físicos, psicológicos y espirituales»⁷.

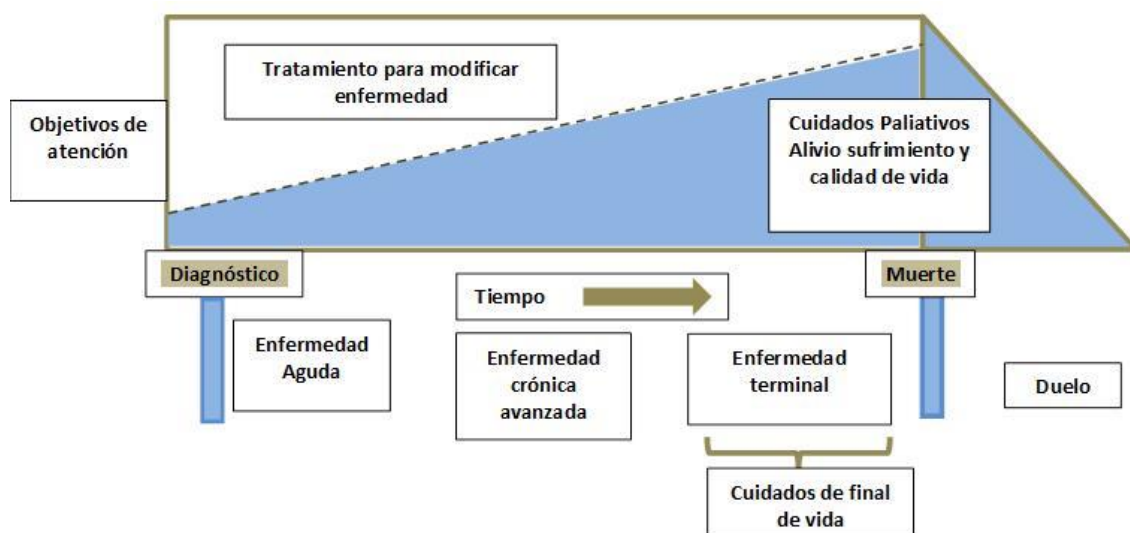
La definición se completa con los siguientes principios⁸:

- Proporcionan alivio del dolor y otros síntomas;
- Afirman la vida y consideran la muerte como un proceso normal;
- No intentan ni acelerar ni retrasar la muerte;
- Integran los aspectos espirituales y psicológicos del cuidado del paciente;
- Ofrecen un sistema de soporte para ayudar a los pacientes a vivir tan activamente como sea posible hasta la muerte y ayudan a la familia a adaptarse durante la enfermedad del paciente y en el duelo;
- Utilizan una aproximación de equipo para responder a las necesidades de los pacientes y sus familias, incluyendo soporte emocional en el duelo, cuando esté indicado;
- Mejoran la calidad de vida y pueden también influenciar positivamente en el curso de la enfermedad;
- Son aplicables de forma precoz en el curso de la enfermedad, en conjunción con otros tratamientos que pueden prolongar la vida, tales como quimioterapia o radioterapia e incluyen aquellas investigaciones necesarias para comprender mejor y manejar situaciones clínicas complejas.

De esta forma, la frontera entre tratamiento curativo y paliativo se difumina en aras de dar una respuesta a las necesidades de cada paciente y cada familia en el momento que éstas aparezcan. Así, el modelo dicotómico queda sustituido por un modelo progresivo que implica la atención desde estadios más precoces de la

enfermedad. Esta definición hace hincapié en la importancia de desarrollar una medicina más centrada en los problemas del paciente que padece enfermedades potencialmente incurables. Por lo tanto, parece claro que los tratamientos específicos, cuyo principal objetivo es alterar el curso natural de la enfermedad, y los paliativos, que tienen como finalidad fundamental mejorar la calidad de vida del paciente, no son excluyentes entre sí, sino que, en todo caso, constituyen una cuestión de énfasis. Así aplicaremos gradualmente un mayor número y proporción de medidas paliativas cuando avanza la enfermedad y el paciente deja de responder al tratamiento específico (Figura 2).

Figura 2. Modelo de atención de pacientes con enfermedades que amenazan la vida



Adaptado de Callaway M, Ferris FD. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33:483-59⁹

2.2 Desarrollo histórico de la Medicina Paliativa

2.2.1 Desarrollo en el ámbito internacional

Los Cuidados Paliativos modernos tienen su origen en el Reino Unido a partir de la fundación en 1967 por Cicely Saunders de *St Christopher's Hospice*, una unidad de atención hospitalaria en Londres. Dos años más tarde pone en marcha el *movimiento Hospice*, que daría lugar a lo que hoy se conoce como Cuidados Paliativos.

En el resto de Europa, algunos eventos significativos para el desarrollo de los cuidados paliativos han sido la publicación por la OMS de la Guía «Alivio del dolor por

cáncer» en 1986 y el documento «Protección de los derechos humanos y dignidad del enfermo terminal» desarrollado por el Consejo de Europa en 1999 que promovió la necesidad de Cuidados Paliativos en la Unión Europea¹⁰.

En Estados Unidos, los Cuidados Paliativos modernos comienzan a partir de la conferencia impartida por Cicely Saunders en la Universidad de Yale en 1963 y de los trabajos, sobre la muerte y los moribundos, publicados por Elisabeth Kübler-Ross, en 1969.

En Canadá, los Cuidados Paliativos se desarrollan en 1974 con la creación por Balfour Mount y David Skelton de las primeras unidades de cuidados paliativos en hospitales para enfermos agudos. Balfour Mount comienza a utilizar el término «cuidados paliativos» en lugar de «cuidados tipo *Hospice*» ya que describe mejor la filosofía del cuidado que se otorga a los pacientes en fase avanzada y terminal; En cambio, el concepto *Hospice* se relaciona más con la estructura física de una institución¹¹.

2.2.2 Desarrollo en España

En 1985 Sanz Ortiz, del Servicio de Oncología del Hospital Marqués de Valdecilla de Santander, publica un artículo pionero en España que aborda el tema de los enfermos en fase terminal «Los intocables de la medicina»¹². En 1987 se inicia la actividad de la Unidad de Cuidados Paliativos del Hospital Santa Creu de Vic (Barcelona) y en 1989 en el Hospital Cruz Roja de Lérida. En el mismo año, se crea una Unidad de Medicina Paliativa en el Hospital El Sabinal de las Palmas de Gran Canaria. En 1991 se promueve la creación de la Unidad de Cuidados Paliativos Agudos en el Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

Tras estas iniciativas personales y aisladas comenzaron a desarrollarse otras desde la Administración Sanitaria. La más importante fue el *Programa Piloto de Planificación e Implementación de Cuidados Paliativos en Cataluña 1990-1995*, dentro del *Programa Vida als Anys*¹³. Esto ha sido determinante para el desarrollo de los cuidados paliativos no sólo en Cataluña, sino también en España y en Europa, por ser un programa piloto de la OMS que integra los cuidados paliativos en el Sistema Público de Salud, tanto en atención domiciliaria como en los hospitales de la red pública.

En el año 1991 se crea la Cartera de Servicios de Atención Primaria, que incluye la atención a pacientes al final de la vida, en todo el territorio gestionado por el *INSALUD*. En el año 1998 se pone en marcha el proyecto *Programa de Atención Domiciliaria con Equipo de Soporte* (ESAD) y posteriormente la gestión de los equipos es asumida por las diferentes administraciones implicadas. En la actualidad todas las Comunidades Autónomas cuentan con Programas de Cuidados Paliativos, aunque con un desarrollo muy irregular de los mismos.

En el año 2001, se publica el *Plan Nacional de Cuidados Paliativos. Bases para su desarrollo*¹⁴ cuyo fin era «garantizar el derecho legal e individual de los enfermos en situación terminal a la asistencia, en cualquier lugar, circunstancia o situación». En el año 2006 se promulga el Real Decreto 1030/2006¹⁵ por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización que incluye la identificación, la valoración integral y frecuente de los síntomas, la información y la derivación a dispositivos especializados en casos de complejidad de los enfermos terminales.

En el año 2007 se publica la *Estrategia en Cuidados Paliativos del Sistema Nacional de Salud*¹⁶ que se ha actualizado en el periodo 2010-2014¹⁷.

Gracias a la puesta en marcha de esta estrategia, y como refleja el último Atlas de los Cuidados Paliativos en Europa publicado en 2013 por la Sociedad Europea de Cuidados Paliativos (EAPC)¹⁸, la situación ha mejorado en España, ya que muchas Comunidades Autónomas pusieron en marcha por primera vez, un plan regional de Cuidados Paliativos (Madrid, Galicia, Asturias, Cantabria, Baleares, Murcia, Aragón y Andalucía) que se unieron a los ya existentes en Cataluña y Extremadura. Esto ha supuesto que en estas comunidades se haya incrementado el número de servicios, pasando de 250 servicios en 2006 a los 284 recursos que existen actualmente en España¹⁹.

A pesar de tratarse de cifras importantes (8 programas por millón de habitantes) nuestro país estaría en un tercer nivel y lejos de alcanzar niveles de desarrollo equiparables a países de nuestro entorno, con un primer nivel en donde estarían Irlanda y Bélgica con casi 18-20 servicios por millón de habitantes y un segundo nivel con países como Reino Unido, Suecia, Holanda y Austria, con 12-16 servicios por millón de

habitantes¹⁸. Dentro de los 27 países de la Unión Europea analizados en función de los recursos de Cuidados Paliativos, España ocupa el séptimo lugar²⁰. Respecto a la situación a nivel mundial, de acuerdo con el último informe internacional, España ocupa el puesto 23 en un ranking de 80²¹.

2.2.3 Desarrollo en la Comunidad de Madrid

Gracias a la puesta en marcha del *Plan Integral de Cuidados Paliativos de la Comunidad de Madrid 2005-2008* se mejora y se hace más homogénea la atención paliativa²². Se dota de Equipos de Soporte de Atención Domiciliaria a todas las Áreas de Salud de la Comunidad, reforzando los ya existentes, se crean tres UCPA de referencia en tres hospitales universitarios, entre ellos el Hospital Universitario de La Paz, se crean Equipos de Soporte Hospitalario en el resto de hospitales de área y se aumentan las camas concertadas en Unidades de Cuidados Paliativos de media-larga estancia.

Este desarrollo se continúa con el *Plan Estratégico de Cuidados Paliativos 2010-2014* que promueve la coordinación de los recursos asistenciales y sociales, mejora la accesibilidad a los Cuidados Paliativos así como la continuidad asistencial tanto en domicilio como en el hospital e incluye la atención paliativa pediátrica²³. Gracias a todas estas iniciativas y al compromiso político, ha habido un gran desarrollo de estos programas en los últimos años. Sin embargo todavía quedan muchas áreas de mejora y una gran diferencia en el acceso a los Cuidados Paliativos a lo largo del mundo²¹.

2.3 Modelos organizativos en Cuidados Paliativos

Los equipos específicos de cuidados paliativos no están concebidos para atender a todos los pacientes en situación de enfermedad avanzada sino a los que precisan intervenciones más complejas. La mayor parte de los enfermos serán atendidos en los servicios habituales de Atención Primaria y Especializada.

No existe un único dispositivo asistencial más conveniente para la atención en Cuidados Paliativos; es más bien la combinación de los diferentes servicios en una Unidad Integrada la que satisface las distintas demandas de Cuidados Paliativos²⁴.

Las fórmulas organizativas más habituales son²⁵:

- Equipos de soporte de cuidados paliativos: Pueden intervenir a nivel domiciliario (Equipo de soporte de Atención domiciliaria, ESAD) u hospitalario (Equipo de Soporte Hospitalario, ESH) con distintos patrones, desde asesoramiento a intervenciones puntuales, intermitentes o responsabilidad compartida en la atención directa. Puede optarse también por fórmulas mixtas con intervención domiciliaria y hospitalaria.
- Unidades de Cuidados Paliativos (UCP o UCPH): Son unidades de hospitalización específicas de cuidados paliativos, atendidas por un equipo interdisciplinar. Pueden ubicarse en hospitales de agudos (Unidad de Cuidados Paliativos Agudos, UCPA) o de tipo sociosanitario (Unidad de Cuidados Paliativos de Media y Larga Estancia, UCPMLE).

Con frecuencia las UCPA realizan también labores de equipo de soporte hospitalario y consulta externa.

Estos recursos atienden pacientes con distintos niveles de complejidad, necesidades y apoyo psicosocial (Tabla 2).

Tabla 2. Recursos específicos de Cuidados Paliativos según necesidades y complejidad

	ESH	UCPA	UCPMLE	ESAD	Consultas externas
Síntomas	Moderados Severos	Moderados Severos	Moderados Severos	Leve Moderados	Leves
Complejidad/ Inestabilidad psicosocial	Moderada Severa	Moderada Severa	Moderada Severa	Leve Moderada	Leve moderada
Inestabilidad clínica	Inestable +++	Inestable +++	++	++	0
Dependencia funcional	Variable	Dependiente +++	Variable	++	0
Requiere tratamiento médico intensivo	+++	+++	0/+	0,0%	0
Grado de apoyo social	Bajo/Variable	Bajo/variable	Bajo/variable	Disponible	Disponible
Grado de cuidados de enfermería	Intermedio	Alto	Alto	Intermedio	Bajo

ESH: Equipo de soporte hospitalario; UCPA: Unidad de Cuidados Paliativos Agudos; UCPMLE: Unidad de Cuidados Paliativos de Media y Larga Estancia; ESAD: Equipo de Soporte de Atención Domiciliaria. Adaptado de: Doyle D. Getting Started: Guidelines and Suggestions for those Starting a Hospice / Palliative Care Service. 2nd Edition. IAHPC Press Houston. 2009²⁶.

Más del 50% de las muertes en la mayoría de los países occidentales desarrollados se producen en los hospitales, por lo que es esencial que en ellos existan equipos y camas de cuidados paliativos²⁷. En 2012 la principal causa de muerte en los hospitales españoles fueron los tumores (24,2%)¹. Por este motivo, se recomienda que un 30-40% de las camas de cuidados paliativos estén en hospitales de agudos²⁸.

En los hospitales de agudos los datos muestran, en todos los grupos de edad, una elevada frecuencia de síntomas mal controlados, un uso elevado de tecnología molesta

y sin beneficio en pacientes con enfermedad avanzada y terminal, importante sobrecarga para las familias y problemas de comunicación entre pacientes, familias y médicos sobre los objetivos asistenciales y las decisiones médicas²⁹. Estos datos contrastan con los estudios que señalan que entre las prioridades de los pacientes está el verse libres de angustia física y psíquica; tener control sobre las decisiones asistenciales; evitar tratamientos que prolonguen la agonía; no ser una carga para la familia y estrechar los lazos con sus seres queridos³⁰. La evidencia de los estudios sobre unidades de cuidados paliativos muestra la capacidad de éstas para ayudar a los pacientes a conseguir los objetivos mencionados³¹⁻³³.

La UCPA es una unidad de hospitalización específica de cuidados paliativos ubicada en un hospital de referencia, con un mínimo de 8-12 camas y un máximo de 24, atendida por un equipo experto multidisciplinar y con disponibilidad para utilizar todos los recursos diagnósticos o terapéuticos de dicho hospital. Se caracteriza por una estancia media corta (<15 días), atención a pacientes de máxima complejidad, inestabilidad de problemas físicos, más jóvenes (≤ 60 años) y tasa de mortalidad baja ($\leq 60-75\%$). Algunos de los beneficios que aportan estas unidades son: reducción de la estancia hospitalaria, con una tendencia ligeramente mayor de muerte en domicilio y derivación a UCPMLE, mejor manejo de síntomas (dolor, calidad de vida), menos visitas a Urgencias y reducción de costes sanitarios (coste < 40-50% al de otras unidades del hospital de agudos)³⁴⁻³⁷.

2.4 El enfermo en situación avanzada y terminal

Los programas de Cuidados Paliativos (CP) desarrollados en todo el mundo consideran como población diana al paciente en situación de enfermedad avanzada y terminal. En España, la *Estrategia de Cuidados Paliativos del Sistema Nacional de Salud*¹⁶ propone los siguientes criterios para la definición de los pacientes susceptibles de ser atendidos por Equipos de Cuidados Paliativos:

- Enfermedad incurable, avanzada y progresiva.
- Pronóstico de vida limitado.
- Escasa posibilidad de respuesta a tratamientos específicos.
- Evolución de carácter oscilante y frecuentes crisis de necesidades.
- Intenso impacto emocional y familiar.

- Repercusiones sobre la estructura cuidadora.
- Alta demanda y uso de recursos.

Aunque los primeros programas de CP se dirigieron al paciente oncológico avanzado, y sigue siendo mayoritaria su atención en gran parte de los recursos, actualmente también se incluyen pacientes con enfermedades crónicas evolutivas que se encuentren en situación avanzada y terminal.

La propia *Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud* contempla, dentro de sus objetivos, que «en los pacientes con cáncer en situación avanzada y terminal se realice una valoración de las necesidades del paciente y su familia, estableciéndose un plan interdisciplinar de cuidados paliativos en cualquier nivel asistencial»³⁸. La derivación a un recurso de cuidados paliativos debe ser asumida por especialistas cualificados recomendándose que sea el oncólogo responsable del paciente el que tome la decisión de su necesidad de cuidados paliativos.

3 ESTIMACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA

El arte de pronosticar ha sido siempre fascinante para la humanidad. Los primeros datos de los que se dispone sobre la importancia de pronosticar usando signos clínicos, se remontan a la antigua civilización Sumeria, en Mesopotamia ya en el año 2000 a.C.^{39,40}. En los papiros egipcios también se encontraron escritos sobre el pronóstico⁴⁰.

Hipócrates (460 a.C.-370 a.C.) avanzó en el campo del pronóstico usando combinaciones de síntomas y signos clínicos para predecir los resultados. También tuvo en cuenta ciertos factores ambientales y las características del paciente, pero no el diagnóstico. Durante la época de Hipócrates las competencias básicas de un médico consistían en el diagnóstico, la terapéutica y el pronóstico. Sin embargo, la escasez de modalidades diagnósticas y terapéuticas eficaces hizo de la capacidad de pronosticar el papel más importante de un médico. Conceptualmente, Hipócrates describió el pronóstico como un constructo de dos dimensiones: *quoad vitam* (predicciones sobre la supervivencia y la esperanza de vida) y *quoad sanationem* (predicciones acerca de la curación y la restauración de la función)⁴¹.

Durante el siglo pasado los grandes avances en el diagnóstico y tratamiento de muchas enfermedades llevaron a la marginación del pronóstico como una competencia básica, dando un mayor y casi exclusivo protagonismo a la curación. Las implicaciones para el paciente, la familia y la sociedad fueron inmensas, con una tendencia a ofrecer intervenciones excesivamente agresivas en las fases finales de la vida, más centradas en el paternalismo médico que en la situación clínica del paciente.

Afortunadamente en las últimas décadas, tras detectarse las deficiencias relacionadas con el pronóstico en la atención médica, ha habido un mayor interés en todos los aspectos relacionados con el mismo, buscando parámetros y escalas pronósticas objetivas que permitan adecuar los tratamientos a la situación clínica, expectativas y deseos del paciente. A esto también ha contribuido el desarrollo de los CP, la planificación anticipada de decisiones y la mejora en la formación médica sobre la atención al final de la vida.

El “imperativo tecnológico” es decir, el uso compulsivo de la tecnología para mantener la vida a toda costa y el “imperativo investigador” que tienen como objetivo erradicar la muerte enfermedad por enfermedad, debe dejar paso al “imperativo clínico”, es decir a la aceptación de la muerte como una realidad biológica inevitable en el contexto de una enfermedad terminal. El alivio del sufrimiento y conseguir una muerte en paz son uno de los objetivos de la medicina del siglo XXI⁴².

3.1 Razones para realizar una estimación pronóstica en cáncer avanzado

La posibilidad de estimar la supervivencia con el menor margen de error posible en pacientes con cáncer avanzado es importante desde el punto de vista clínico, organizativo y ético. En 2013 el Instituto Americano de Medicina publicó “*Delivering High-Quality Cancer Care: Charting a New Course for a System in Crisis*”⁴³ sobre la complejidad en la atención de pacientes con cáncer avanzado. El informe consideraba la predicción pronóstica como la mejor manera de establecer los beneficios y riesgos de los tratamientos, los costes de los mismos y la capacidad de los pacientes de tomar decisiones «informadas» en consonancia con sus preferencias. En consecuencia, la estimación de la supervivencia y su utilización en la toma de decisiones debe ser una tarea esencial para los profesionales que atienden pacientes al final de la vida.

Podríamos agrupar las principales razones para realizar una estimación pronóstica en los siguientes apartados:

1.- Permite la adecuada selección de pacientes para los programas de Cuidados Paliativos.

Actualmente, muchos de los centros oncológicos tienen programas de CP integrados, por lo que es importante poder decidir qué pacientes deben ser vistos en esos programas y cuándo. Sin embargo, hay muchas barreras que hacen que los pacientes con cáncer avanzado no lleguen a entrar en estos programas o lo hagan demasiado tarde. En un estudio realizado en la Clínica Mayo entre 2003 y 2008 se observó una derivación cada vez más tardía a los equipos hospitalarios de CP, con un tiempo entre la derivación y el fallecimiento que oscilaba entre 33 y 11 días respectivamente⁴⁴. También en EEUU, un 29-36 % de los pacientes se derivaron a un

Hospice en los últimos 7 días de vida⁴⁵. En otros países se manejan cifras similares, con una supervivencia media entre 11 y 38 días⁴⁶⁻⁵⁰. El tiempo transcurrido desde la derivación a CP y el fallecimiento se considera un indicador de calidad sobre la atención médica al final de la vida.

Algunos de los motivos para este retraso en la derivación son falta de recursos de CP, desconocimiento de la existencia de los mismos, no saber qué pueden aportar, cuándo derivarlos, cómo informar a los pacientes o rechazo por parte del Oncólogo⁵¹. En ocasiones son los propios equipos de CP los que rechazan pacientes en tratamiento con quimioterapia⁵².

Se ha demostrado un beneficio en la integración precoz de los pacientes con cáncer avanzado en programas de CP con un incremento en la supervivencia y una mejoría en calidad de vida^{53,54}. En muchos estudios realizados sobre la derivación a CP se observa por ejemplo, cómo se reduce el número de visitas a Urgencias e incluso hospitalizaciones al final de la vida^{35,55,56}.

Para intentar superar estas barreras, la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), recomienda que en su visita inicial y posteriormente a intervalos regulares, todos los pacientes con cáncer avanzado sean valorados por si requieren CP⁵⁷. Esta guía clasifica a los pacientes con cáncer avanzado en tres grupos, según la esperanza de vida, a pesar de reconocer la falta de precisión de los profesionales para estimar la expectativa de la misma:

- a) Pacientes con años o meses de vida en los que el objetivo fundamental es hacerles comprender la incurabilidad de su proceso oncológico;
- b) Pacientes con meses a semanas de vida en los que hay que replantear nuevamente el pronóstico y los objetivos del tratamiento oncológico, encaminado a prolongar la vida o a mejorar la calidad de la misma;
- c) Pacientes en sus últimas semanas o días de vida en los que debe plantearse la supresión del tratamiento y focalizar la atención en el control sintomático.

Además recomienda 7 aspectos a tener en cuenta para valorar la derivación a CP, como son: 1) El dolor y otros síntomas; 2) el sufrimiento psicológico; 3) la comorbilidad física y situación psicosocial; 4) diagnóstico de tumor sólido metastásico; 5) las preocupaciones del paciente y su familia acerca del curso de la enfermedad y la

toma de decisiones; 6) expectativa de vida de menos de 6 meses y 7) petición expresa por parte del paciente y familia.

2.-Permite planear estrategias diagnósticas y terapéuticas de acuerdo con la esperanza de vida, tanto a los profesionales como a los pacientes, en un momento en el que hay cada vez más disponibilidad de nuevos y costosos tratamientos con beneficios variables en la supervivencia.

De esta forma, se podría evitar la administración de tratamientos inadecuados o fútiles que provoquen disconfort a los pacientes más vulnerables o permitiría establecer estrategias de diagnóstico y tratamiento adecuadas en los pacientes con mayor supervivencia⁵⁸. La colocación de un stent biliar en un paciente con ictericia obstructiva⁵⁹, la indicación de nutrición parenteral o la administración de quimioterapia en cáncer avanzado⁶⁰ son algunos ejemplos de la importancia que la estimación pronóstica tiene en la toma de decisiones, no solo para evitar en ocasiones, intervenciones fútiles, sino también por el elevado gasto sanitario que suponen^{61,62}.

Por otro lado, los pacientes basan muchas de sus decisiones sobre el tratamiento en el pronóstico⁶³. Aquellos con una percepción pronóstica errónea muy optimista o que desconocen los objetivos del tratamiento pueden solicitar tratamientos agresivos e invasivos. Un estudio demostró que un 70 % de los pacientes con cáncer de colon metastásico y un 80% de los pacientes con cáncer de pulmón avanzado desconocían que la quimioterapia era “poco probable” que fuera curativa⁶⁴. Otro trabajo puso de manifiesto que un 64% de pacientes con cáncer de pulmón metastásico que recibían radioterapia desconocían el objetivo paliativo de la misma⁶⁵. Una revisión sistemática y un meta-análisis reciente mostró que solo la mitad de los pacientes con cáncer entendían con precisión su pronóstico⁶⁶. Los pacientes que desconocen su pronóstico tienen hasta 8,5 veces más posibilidades de recibir un tratamiento agresivo con la intención de prolongar la vida, y más posibilidades de ser reanimados y de morir en la UVI con ventilación mecánica que aquellos pacientes con percepción pronóstica más realista^{60,63,67}.

El estudio SUPPORT (*Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment*) demostró un aumento de las discusiones sobre

directrices avanzadas cuando a los pacientes se les comunicaba una probabilidad del 40% o inferior de sobrevivir 2 meses^{67h}.

A partir de los estudios realizados por Greer et al.⁶⁸ se ha visto que los pacientes que reciben CP precoces y tienen mejor conocimiento de su pronóstico, tienen más capacidad de participar en la toma de decisiones y, por tanto, menos posibilidades de recibir quimioterapia en sus últimos 60 días de vida.

3.- Permite dar una información adecuada al paciente y a la familia para poder resolver asuntos pendientes, organizar su tiempo y tomar decisiones al final de la vida de acuerdo con sus deseos.

Numerosos estudios muestran que un gran porcentaje de pacientes con cáncer desean conocer su pronóstico⁶⁹⁻⁷¹ y que éste se les transmita de modo sencillo, empático y compasivo, con un equilibrio entre la honestidad y el mantenimiento de la esperanza⁷⁰. Esta dificultad para conjugar estas necesidades en principio contrapuestas y la dificultad para establecer un pronóstico acertado⁷² es lo que hace que algunos profesionales comuniquen sólo la información positiva por lo que existe una gran discrepancia entre los pacientes y sus médicos en materia de pronóstico⁷³. Entre un 87% a 94% de los pacientes consideran muy importante poder dejar sus asuntos personales y financieros resueltos y estar “preparados” para el final de la vida⁷⁴. Muchos son conscientes de su pronóstico solo en estadios muy finales y carecen del tiempo suficiente para llevar a cabo estas decisiones⁷⁵. La mayoría de los pacientes consideran que, les es más útil tener información de lo peor y lo mejor que les puede pasar, así como de lo más habitual sobre su enfermedad, frente a una simple estimación de supervivencia media⁷⁶.

Los pacientes informados de su pronóstico tienen menores tasas de trastornos psicológicos y tasas más altas de planificación anticipada de decisiones que los no informados⁷⁷. Un estudio reciente demostró que el conocimiento del pronóstico no aumentaba la tristeza o ansiedad en el paciente y no empeoraba la relación terapéutica con el médico⁷⁷. Además, los pacientes conscientes del pronóstico tienen una muerte más apacible y menor riesgo de duelo complicado en los familiares⁷⁸.

4.-Permite la adecuada utilización de recursos sociales y asistenciales como puede ser la derivación a una UCPMLE o la posibilidad de alta a domicilio. En EEUU la decisión de derivación a un *Hospice* supone predecir un pronóstico inferior a 6 meses y un cambio en el acceso a los sistemas de salud en el programa Medicare. Es una decisión importante, ya que se trata de una renuncia explícita a tratamientos específicos a cambio de la gratuidad asistencial a través del sistema Medicare. Este aspecto y la dificultad de establecer un pronóstico exacto puede influir en la derivación tardía y en la supervivencia inferior a 3 semanas en dichos recursos ^{47,79}.

En Dinamarca, donde la identificación de un paciente con cáncer avanzado como terminal supone el acceso a una serie de beneficios económicos y sociales, un estudio demostró que sólo un 34% de los pacientes que fallecían por cáncer llegaban a ser identificados como terminales⁵⁵. La principal barrera identificada por el estudio para el reconocimiento de esa fase era la dificultad para establecer un pronóstico inferior a 6 meses.

Fromme et al.⁸⁰ realizaron un estudio en un ESHCP donde vieron que 2 de cada 3 pacientes se iban de alta del hospital. Sin embargo, la supervivencia media tras el alta fue de sólo 12 días y un 25% fallecieron en las primeras 72 h. La posibilidad de realizar un pronóstico más acertado puede ayudar en la decisión del alta hospitalaria.

5.- Permite identificar pacientes que pueden beneficiarse de participar en ensayos clínicos.

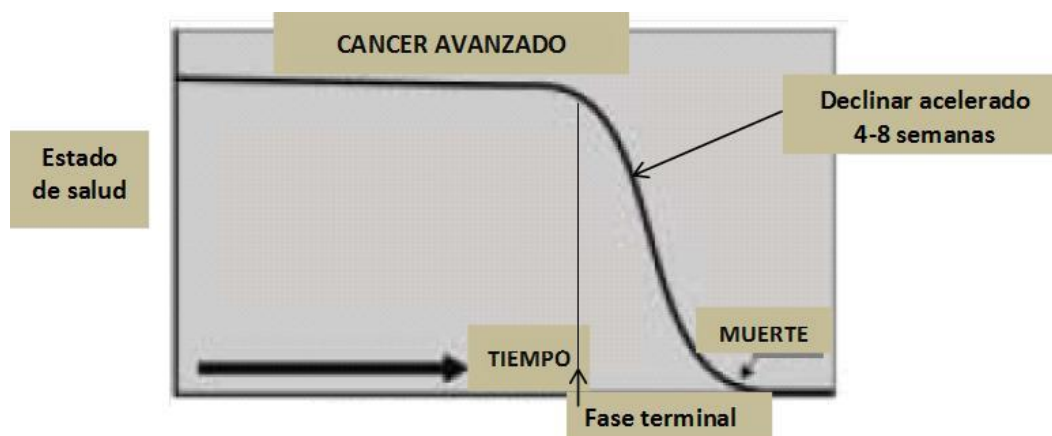
Hay pacientes con cáncer avanzado que han agotado las opciones de quimioterapia estándar, que podrían beneficiarse de cuidados paliativos, pero que desean participar en ensayos en Fase I. Estos ensayos están diseñados, para evaluar tolerabilidad, toxicidad y dosis de nuevos fármacos, pero el beneficio clínico puede ser limitado. La probabilidad global de respuesta (respuesta parcial) está en torno al 6%. Esta tasa de respuesta está muy lejos de las expectativas del paciente, que casi en un 85% de los casos espera al menos una estabilización de la enfermedad. Para intentar salvaguardar el bienestar de estos pacientes tan vulnerables, y evitar que los resultados del ensayo sean inconsistentes y afecten a la seguridad y tolerabilidad del fármaco en investigación, se establecen unos rigurosos criterios de inclusión que son, buen estado

general y funcional, no fallo orgánico y expectativa de vida de más de 3 meses. Numerosos estudios muestran que entre un 15 a 20% de los pacientes incluidos en ensayos fase I fallecen dentro de los 90 días de inicio del ensayo en relación, en la mayoría de casos, a progresión de la enfermedad y no a toxicidad⁸¹⁻⁸³. La posibilidad de realizar una predicción más exacta mediante distintos modelos pronósticos puede facilitar la adecuada inclusión de pacientes⁸¹⁻⁸⁵.

3.2 Dificultad para establecer un pronóstico de supervivencia en cáncer avanzado

En las fases tempranas del cáncer el pronóstico depende en gran medida del tipo de tumor, de la histología, de la extensión de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento. A medida que la enfermedad avanza, estos factores influyen menos, observándose un declinar progresivo durante meses o años. Este empeoramiento funcional y sintomático se hace más rápido en las últimas semanas de vida⁸⁶. El reto más importante para los médicos que tratan pacientes con cáncer avanzado es poder determinar en qué momento este rápido declinar es irreversible. (Figura 3)

Figura 3. Modelo de trayectoria de un enfermo con cáncer avanzado



Adaptado de Murray et al. *British Medical Journal* 2005;330:1007-11⁸⁶

Además de este declinar progresivo, que puede ser más o menos rápido, hay dos aspectos que dificultan más aun la predicción de supervivencia en los enfermos con cáncer avanzado. En primer lugar porque constituyen un grupo heterogéneo de pacientes que oscila entre los que son ambulatorios e independientes, los que realizan actividad cama-sillón y los que están en situación de últimos días. En segundo lugar

porque hay una gran variabilidad en la evolución clínica. La propia fragilidad les hace propensos a complicaciones agudas e inesperadas como infecciones, trombosis o hemorragias. Cerca de un 10% de pacientes ingresados en UCPA fallecen de manera súbita e inesperada^{87,88}.

A la dificultad de realizar una predicción de supervivencia se une la dificultad de comunicarla. Lamont y Christakis⁸⁹ consideran que el proceso de establecer un pronóstico debe tener dos componentes básicos: la predicción, en la que se estima la posible supervivencia y la comunicación, en la que se revela al paciente y su familia esa expectativa. El pronóstico puede ser visto como una ciencia (predicción) y un arte (comunicación), que resulta tan difícil a los médicos que en ocasiones se intenta evitar⁹⁰. Esto lleva a responder en ocasiones de manera vaga, imprecisa y a ser optimistas tanto en la predicción, de una manera involuntaria, como en la comunicación, de manera más consciente^{89,91-93}. El efecto neto de estas dos situaciones es que los pacientes, en la mayoría de los casos, reciben un pronóstico falso y doblemente optimista.

4 FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA

Se han realizado varias revisiones de los factores relacionados con la supervivencia en pacientes con cáncer avanzado^{91,94}. En la tabla 3 se muestran estos factores pronósticos según su nivel de evidencia. Algunos factores pronósticos tienen más relación con la supervivencia en las fases iniciales del cáncer que en la fase de enfermedad avanzada. Se puede decir que en el enfermo oncológico, cuando la enfermedad progresa, hay una vía final más relacionada con el individuo que con la enfermedad subyacente, donde aparecen parámetros que guardan una fuerte asociación con la mortalidad, como la desnutrición y el deterioro funcional.

Tabla 3. Factores pronósticos relacionados con supervivencia en cáncer avanzado según nivel de evidencia

FACTORES PRONÓSTICOS		
Correlación definitiva con pronóstico	Predicción Clínica de supervivencia	
	Estado funcional	
	Síntomas y signos de Síndrome Anorexia-Caquexia	Anorexia, Disfagia
		Xerostomía, Pérdida de peso
	Otros síntomas	Disnea, Delirium
	Factores Biológicos	Leucocitosis, Linfopenia, PCR, LDH
	Modelos pronósticos multidimensionales	
Probable correlación o datos contradictorios o en estadios tempranos de cáncer	Características del tumor	Localización, Metástasis
	Características del paciente	Edad, Sexo
	Síntomas	Dolor, Nausea, Depresión
	Signos	Taquicardia, fiebre
	Factores Biológicos	Anemia, trombocitosis, calcio, sodio, albúmina, hiperbilirrubinemia, vitamina B12, pseudocolinesterasa
Relación controvertida	Comorbilidad	
	Calidad de vida	

Adaptada de: Glare P. J Support Oncol 2005; 3:331-9⁹⁰

4.1 Predicción clínica de supervivencia

La predicción clínica de supervivencia (PCS) es la formulación subjetiva de supervivencia basada en la experiencia clínica del profesional, el conocimiento de la historia natural de la enfermedad y en la valoración general del paciente⁹⁵ (Figura 4).

El primer estudio sobre la PCS lo realizó Parkes en el año 1972⁹⁶ en el *St. Christopher's Hospice* con el objetivo de valorar el grado de exactitud existente entre el pronóstico estimado por los médicos que solicitaban el ingreso (médico de familia o especialista hospitalario) y el pronóstico estimado por médico y enfermera del *Hospice*. Los resultados del trabajo mostraron que más de la mitad de las predicciones fueron erróneas, en un 80% por sobrestimación de la supervivencia. La revisión sistemática publicada por Glare et al.⁹⁷ en 2003 demostró que la supervivencia se sobreestimaba en al menos 4 semanas en 27% de los casos y se infraestimaba en 4 semanas en un 12%, con una supervivencia real que era un 30% menor que la predicha. Por tanto, la PCS “acertaba” solo en un 20-40% de pacientes y en un 50-80% era demasiado optimista. Las predicciones realizadas a corto plazo eran más exactas que las previstas para un plazo más largo («efecto horizonte»)⁹⁷. Christaki y Lamont⁹⁸ en un estudio prospectivo con 504 pacientes terminales encontraron que la supervivencia se sobreestimaba en 5 veces la real. Una revisión sistemática reciente muestra resultados similares, observando una tendencia a la sobreestimación de casi el doble (44 días de supervivencia predicha frente a 25 días de supervivencia real) aunque la heterogeneidad de los estudios hacen difícil la comparación⁹⁹. A pesar del desarrollo de los CP, la capacidad de predicción de supervivencia no parece haber mejorado. En un estudio realizado en 2011, con 1.835 pacientes con cáncer atendidos por equipos de CP, sólo se realizó una predicción acertada en 34% de los casos, mientras que en 51 % las predicciones fueron sobreestimadas¹⁰⁰. Las predicciones que estimaban pronósticos menores de 24 horas y de 1 a 7 días tuvieron mucha más probabilidad de ser exactas que las de 1 a 12 meses¹⁰⁰. Un estudio prospectivo multicéntrico más reciente con más de dos mil pacientes atendidos por equipos de CP en domicilio y hospital, muchos de ellos en tratamiento con quimioterapia, obtuvieron resultados similares¹⁰¹. Algunos autores consideran que la precisión pronóstica del médico es mejor cuando el pronóstico es “muy bueno” o “muy malo”¹⁰².

Respecto a la capacidad de distintos profesionales en predecir la supervivencia con más exactitud, la mayoría de estudios no encuentran diferencias significativas^{96,99,103,104}. En el trabajo de *Christaki y Lamont*⁹⁸ se pretendía conocer qué aspectos de los enfermos y de los facultativos que los remitían a CP influían a la hora de estimar la supervivencia. El trabajo prospectivo se desarrolló sobre una muestra de 504 pacientes oncológicos y no oncológicos y 365 médicos diferentes. En el análisis multivariante se observaba que la mayoría de las características de los enfermos o sus médicos no se asociaban a un error en la supervivencia estimada. La tendencia al error era menor cuanto mayor era la experiencia clínica del médico y menor era el tiempo de seguimiento del enfermo. Lo cual parece apuntar que la implicación afectiva y la relación estrecha con un paciente resta objetividad al facultativo responsable. En otro estudio en el que participaron diferentes miembros del equipo asistencial, entre ellos auxiliares de enfermería, se observó como la proximidad al enfermo, y no tanto la cualificación profesional, mejoraba la capacidad de predecir la muerte cuando estaba próxima¹⁰⁵.

La observación repetida por los profesionales a intervalos fijos, la predicción por parte de un equipo multiprofesional¹⁰⁶, así como el aprendizaje pueden mejorar la precisión pronóstica^{94,96,105}.

La exactitud de la PCS también depende de cómo se realice la predicción. La predicción probabilística (probabilidad aproximada en porcentaje de sobrevivir un cierto tiempo) es más precisa que la temporal (tiempo de supervivencia del paciente)^{94,98,99,107}.

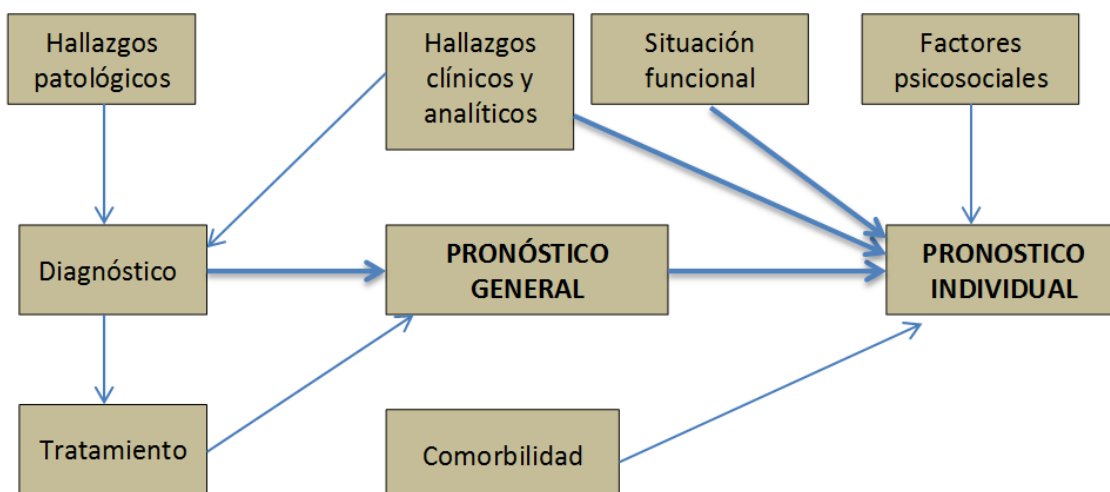
La capacidad para establecer un pronóstico por parte del propio paciente, no mejora la exactitud pronóstica, como se ha visto en algunos estudios^{63,106}. Ésta es, al igual que la PCS realizada por los clínicos, con más frecuencia optimista¹⁰⁶.

En los últimos años ha ido ganando adeptos la utilización de la pregunta sorpresa “¿Me sorprendería que este paciente falleciera en el próximo año?” para valorar de una forma sensible pero poco específica la probabilidad de supervivencia de los pacientes en un año. Esta pregunta, que constituye una forma de PCS, empezó a utilizarse por primera vez por médicos de atención primaria para identificar pacientes terminales en los cuales era apropiada la derivación a CP¹⁰⁸. También se ha utilizado asociada a otros factores, en pacientes con cáncer avanzado. Si la respuesta es “no” el paciente con cáncer tiene 7 veces más posibilidades de fallecer en el próximo año, lo que podría

favorecer el inicio de toma de decisiones con el paciente y su familia^{109,110}. Sin embargo, el valor predictivo positivo oscila entre 30-84% y el valor predictivo negativo entre 69 y 97%. Recientemente se ha utilizado también la pregunta sorpresa para predecir supervivencias más cortas, de 7 o 30 días mostrando una buena sensibilidad pero igualmente una alta tasa de falsos positivos¹¹¹.

A pesar de todas las limitaciones que hemos comentado anteriormente, fundamentalmente la subjetividad, la tendencia a la sobreestimación, la no reproductibilidad y las diferencias interobservador, la PCS aporta una información muy útil y demuestra una relación significativa con la supervivencia, sobre todo en manos de un equipo experto. La asociación con el estado funcional y con parámetros clínicos y analíticos mejora la capacidad pronóstica⁹². El grupo de trabajo sobre pronóstico de la EAPC considera que la PCS es una medida válida para obtener una evaluación general del pronóstico pero recomienda que no se utilice de manera aislada sino que se integre en modelos y escalas pronósticas⁹⁴.

Figura 4. Modelo conceptual para formular un pronóstico en cáncer avanzado



Adaptado de Mackillop. Prognostic factors in advanced cancer. 2nd ed. New York: Wiley-Liss;2001:3-14 ¹¹².

4.2 Estado funcional

El estado funcional representa una valoración global de la capacidad del paciente evaluando su actividad durante la vida diaria. Ha demostrado su utilidad en la práctica clínica para determinar el tratamiento antitumoral más adecuado, para medir la calidad de vida, como criterio de inclusión en ensayos clínicos y para estimar el pronóstico⁹⁴.

Desde los estudios más clásicos¹¹³ hasta la actualidad¹¹⁴, se ha reportado la asociación entre el estado funcional y la supervivencia, considerándose el estado funcional como el factor aislado que ha mostrado mayor capacidad predictiva en los pacientes con cáncer. Es además el que con más frecuencia ayuda a los profesionales a realizar la PCS^{92,104,115}. Maltoni et al.¹¹⁶ investigaron este punto en su trabajo observando que alrededor del 40% de las variaciones en la estimación clínica de la supervivencia dependían de cambios en el estado funcional del paciente.

Las escalas más utilizadas para la evaluación funcional de los pacientes oncológicos son:

4.2.1 Escala o Índice de Karnofsky (IK)

Fue desarrollada en 1948 por Karnofsky et al.¹¹⁷ para evaluar la situación de los pacientes que estaban recibiendo quimioterapia con mostaza nitrogenada como tratamiento del cáncer de pulmón.

Es una escala de 11 puntos que clasifica el estado funcional entre 100 (vida normal) a 0 (defunción). La evaluación incluye tres categorías: deambulación, actividad y evidencia de enfermedad, e independencia para los autocuidados y hace referencia a la necesidad de hospitalización (ANEXO D).

Uno de los primeros estudios que demostró una asociación entre el IK y la supervivencia fue realizado en 152 pacientes con cáncer avanzado¹¹³. En este estudio un IK<50 al ingreso se asoció con una supervivencia inferior a 6 meses. Sin embargo IK altos no aseguraban largas supervivencias¹¹³. En otros estudios se ha visto que cada incremento del IK supone un aumento de 2 semanas de supervivencia, pudiendo establecerse 3 grupos: IK 10–20, que equivaldría a una supervivencia media de 2 semanas; IK 30–40, que supondría una supervivencia de alrededor de 7 semanas e IK≥50, que implicaría una mediana de supervivencia de alrededor de 12 semanas¹¹⁶.

Comparando la capacidad predictiva de supervivencia del IK con la impresión clínica, Evans y Mc Carthy¹¹⁸ establecieron que el IK realizado en la primera visita se correlacionaba mejor con la supervivencia ($r = 0,56$) que la impresión clínica ($r = 0,42$). Esta correlación fue independiente del profesional que la realizaba. La capacidad predictiva del IK parece disminuir a medida que se repiten las evaluaciones y la supervivencia real es más corta¹¹⁸. Maltoni et al.¹¹⁶, por el contrario encontraron que la PCS tenía más exactitud pronóstica que el IK sólo ($r = 0,37$).

El IK se ha utilizado en muchos estudios demostrando validez, coherencia interna y fiabilidad moderada entre observadores^{113,119}. Sin embargo, otros estudios han expuesto fuertes críticas a la fiabilidad de la escala¹²⁰⁻¹²². Básicamente, estos estudios ponen de manifiesto tres grandes defectos. En primer lugar, que las categorías de que consta la escala no tienen entre ellas las mismas diferencias respecto a la capacidad funcional. Es decir, la diferencia existente en términos de capacidad funcional entre, por ejemplo, las categorías 70 y 80 no es la misma que la existente entre 30 y 40. Esto dificulta la categorización y, en consecuencia, la fiabilidad interobservador. En segundo lugar, a medida que los valores son más altos en la escala su fiabilidad disminuye. Por último, los resultados de la aplicación de la escala parecen depender bastante del tipo de profesional que haga de observador (enfermera, médico) y del lugar en que se realice la apreciación (domicilio, consulta o ingreso hospitalario). En este mismo sentido, se ha demostrado también la diferente percepción existente entre oncólogos y pacientes a la hora de juzgar su capacidad funcional. Los médicos parecen juzgar en mejor situación a sus pacientes de lo que ellos mismos sienten. Además también ha recibido críticas relativas a la ausencia de parámetros operacionales capaces de categorizar de forma gradual el trabajo y el autocuidado y la dificultad para ubicar dentro de la escala hasta el 35% de los pacientes, sobre todo en la zona más baja de la misma. Por otro lado, hace recomendaciones sobre necesidad de hospitalización por lo que la aplicabilidad está desfasada hoy en día.

4.2.2 Escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

La escala ECOG se desarrolló en 1982 para medir la repercusión funcional del cáncer en el paciente, como criterio de progresión del mismo¹²³. Está calibrada desde 0 (actividad normal sin ninguna restricción) hasta 5 (paciente moribundo). La

categorización de los pacientes se realiza de acuerdo a la limitación en la movilidad y actividades del paciente y la sintomatología del cáncer. El punto de corte más importante, situado entre las categorías 2 y 3 de la escala, se establece en función del tiempo de permanencia en cama del paciente durante el día, la realización o no de las actividades de autocuidado y la presencia de síntomas de la enfermedad. Así, la categoría 2 implicaría menos del 50% del tiempo en cama, posibilidad de realización de todas las actividades de autocuidado y escasa sintomatología, mientras la categoría 3 significaría más del 50% del tiempo en cama, necesidad de ayuda en las actividades de autocuidado y gran carga sintomatológica (ANEXO D).

Para algunos autores esta escala supera algunos de los defectos del IK ya que discrimina mejor a los pacientes con pronóstico diferente, tiene mayor capacidad predictiva y menos variabilidad interobservador¹²⁴.

Muchos estudios encuentran correlación del ECOG con la supervivencia aunque con resultados muy variados. Aunque se utiliza mucho en oncología para la toma de decisiones respecto al tratamiento oncológico, y tiene la ventaja de su sencillez, su utilización en CP tiene algunas limitaciones ya que no incluye factores como ingesta y nivel de conciencia que son relevantes para determinar el pronóstico al final de la vida y además discrimina poco las diferencias de supervivencia, ya que la mayoría de los pacientes en CP se incluyen en el grupo de peor PS.

Se ha demostrado una alta correlación entre la Escala ECOG y el Índice de Karnofsky con un coeficiente de correlación de 0,85 en el estudio de Loperinzi et al.¹²⁵ y de 0,87 en el estudio de Buccheri et al.¹²⁴. Este último trabajo aportó una tabla de conversión en tres grados entre las dos escalas. El grado 1 correspondería a IK de 80-100 y a ECOG 0-1, el grado 2 a IK 60-70 y ECOG 2 y el grado 3 a IK < 60 y ECOG 3-4.

4.2.3 Palliative Performance Scale (PPS)

Es una modificación del Índice de Karnofsky y ha llegado a considerarse de elección en CP. Se elaboró en el *Victoria Hospice Society* de Canadá en 1996 por Anderson et al.¹²⁶ tras realizar un estudio prospectivo con 213 pacientes en una UCP, como una nueva herramienta para medir el estado funcional. Fue revisado posteriormente en 2001 con algunos pequeños cambios en la redacción¹²⁷. Todas las

versiones, incluida la española, se pueden obtener de la web: <http://www.victoriahospice.org/health-professionals/clinical-tools>.

La escala tiene 5 parámetros (deambulaci3n, actividad y evidencia de enfermedad, autocuidado, ingesta y nivel de conciencia) seg3n los cuales se clasifica a los pacientes en las distintas categor3as. Va de 0% (muerte) a 100% (normal) con incrementos de 10% (ANEXO D). Esta escala permite situar mejor a los pacientes que el IK, ya que ofrece informaci3n sobre nivel de conciencia e ingesta. A diferencia del IK, el PPS no utiliza como ítem la necesidad o no de hospitalizaci3n del enfermo. La escala ha demostrado una buena fiabilidad inter-observador¹²⁸. Est3 validada en distintas poblaciones susceptibles de atenci3n en cuidados paliativos tanto en hospital ¹²⁹⁻¹³² como en domicilio y traducida a varios idiomas^{114,129,133-140}.

En el estudio inicial de desarrollo, el PPS mostr3 una excelente correlaci3n con la supervivencia, observ3ndose que si el PPS al ingreso en un *Hospice* era de 10% la supervivencia media era de 2 d3as, mientras que un 60% de los que ten3an un PPS de 40% ten3an una supervivencia media de 10 d3as. Posteriormente se ha confirmado el valor pron3stico del PPS en su validaci3n en distintas poblaciones^{129,130,132,133}. No hay consenso sobre si las distintas puntuaciones del PPS representan probabilidades distintas de supervivencia o si se pueden agrupar en categor3as, PPS 10-20%, PPS 30-50% y PPS 60-70% ya que por lo general, los pacientes de cuidados paliativos en estas categor3as tienen una mediana de supervivencia de alrededor de una semana, un mes y 3 meses respectivamente¹¹⁴.

Para facilitar la comunicaci3n entre los profesionales que utilizan distintas escalas funcionales en el 3mbito del paciente con c3ncer, se han hecho varios estudios con la intenci3n de encontrar una correlaci3n entre las mismas¹⁴¹⁻¹⁴³. En el estudio de Ma et al.¹⁴¹ con 1.385 pacientes con c3ncer avanzado, que comparaba las puntuaciones del IK y del PPS se encontr3 un alto nivel de acuerdo entre ambas puntuaciones, al igual que entre las puntuaciones del PPS y la escala ECOG. As3 mismo, Myers et al.¹⁴² encontraron una correlaci3n lineal significativa entre estas escalas. As3 un ECOG 0 se correlacion3 con PPS de 100%, ECOG 1 con un PPS de 80-90%, ECOG 2 con PPS de 60-70%, ECOG 3 con PPS de 40-50% y ECOG 4 con PPS de 10-30% (ANEXO D).

En un estudio realizado recientemente con 1.655 pacientes diagnosticados de cáncer avanzado, se comparó la validez pronóstica del ECOG, IK y PPS¹⁴⁴. Con cada escala la supervivencia media fue más corta a medida que empeoraba el PS, con una capacidad discriminativa muy similar (ECOG: 0,64; PPS e IK: 0,63). Por cada tramo de mejoría de la situación funcional, la supervivencia estimada fue el doble de la del nivel anterior. Los pacientes con ECOG 4 o PPS 10-30 tuvieron una supervivencia media estimada de 25 días, los pacientes con ECOG 3 o PPS 40-50, de 50 días, los pacientes con PPS de 60-70, de alrededor de 100 días y aquellos con un PPS de 80-100, de 200 días. La supervivencia estimada para los pacientes de este estudio fue mayor que la de otros, ya que se trataba de pacientes ambulatorios¹⁴⁴.

4.2.4 Escalas geriátricas

Los índices basados en las actividades básicas (ABVD) e instrumentales de la vida diaria (AIVD), utilizados para medir el estado funcional en Geriátrica, como los Índices de Katz¹⁴⁵, Barthel¹⁴⁶ y Lawton-Brody¹⁴⁷ han demostrado correlación con la supervivencia en distintos estudios¹⁴⁸⁻¹⁵². La dependencia en las ABVD y AIVD en pacientes hospitalizados con cáncer se asocia con mal pronóstico¹⁵². Schonwetter et al.¹⁴⁹ señalaron que, en el caso de enfermos oncológicos avanzados, variaciones específicas de distintos parámetros de las escalas de funcionalidad geriátricas como la capacidad para vestirse, bañarse, pasar de la cama al sillón y el grado de continencia se correlacionaban con la supervivencia de manera estadísticamente significativa. Posteriormente, este mismo autor publicó un trabajo en el que valoraba el grado de correlación entre la supervivencia y las ABVD medidas por las escalas de Katz y Barthel⁴⁹, observando relación entre un Índice de Barthel alto con una mayor supervivencia⁴⁹. Toscani et al.¹⁵⁰ mostraron en un estudio la clara asociación entre el Índice de Katz y la supervivencia en pacientes con cáncer avanzado. Otro trabajo realizado por Bennett et al.¹⁴⁸ con pacientes oncológicos ingresados en un *Hospice* mostró resultados parecidos utilizando el Índice de Barthel modificado (ANEXO D). Además, se observó que la variación en la función física con el tiempo, era un indicador de supervivencia más útil que las medidas absolutas en el momento de la inclusión en el programa. El instrumento podría resultar más sensible que otros índices para detectar cambios en pacientes avanzados.

Estas escalas funcionales se utilizan cada vez más en el contexto de la evaluación geriátrica integral, para ayudar en la toma de decisiones sobre el tratamiento oncológico en pacientes ancianos con cáncer^{153,154}. En un trabajo realizado por Repetto et al.¹⁵³ con 363 pacientes atendidos en un hospital, se demostró que la utilización de escalas de ABVD (Índice de Katz) y AIVD (Índice de Lawton y Brody) añadía información sustancial en la evaluación funcional del anciano con cáncer, facilitando la toma de decisiones terapéuticas y permitiendo un mejor seguimiento. Los pacientes que fueron dependientes para ABVD y AIVD tenían cinco veces más riesgo de tener un ECOG ≥ 2 y un 9-38% de pacientes con buen ECOG (<2) tenían limitaciones detectadas mediante ABVD y AIVD. Una revisión sistemática posterior sobre la valoración geriátrica en oncología confirmó en parte estos hallazgos, aunque constataba una evidencia limitada en este sentido¹⁵⁵. En esta revisión, que incluía 73 estudios, 8 relacionaban la dificultad para las ABVD con mayor riesgo de fallecimiento. Giantin et al.¹⁵⁶ validaron el “Multidimensional Prognostic Index (MPI)” una escala que valoraba entre otros aspectos la situación funcional, cognitiva, social y nutricional, en pacientes mayores de 70 años ingresados en un servicio de oncología, encontrando relación con la supervivencia en el análisis multivariante, con un riesgo de muerte 5 a 6 veces mayor a los 6 y 12 meses.

4.2.5 Otras escalas funcionales

Hay otras escalas desarrolladas para su utilización en el ámbito de los Cuidados Paliativos como la Edmonton Functional Assessment Tool (EFAT)¹⁵⁷. Se desarrolló inicialmente para facilitar la valoración global de los pacientes que recibían rehabilitación a partir del estado físico, mental y social. Esta escala recoge diez aspectos relativos al nivel de alerta y comunicación, estado sensorial, movilidad, balance muscular, actividad y ABVD así como la presencia de dolor. Ha demostrado buena correlación con otras escalas funcionales como el IK ($r = -0,79$) y el ECOG ($r = 0,85$) y validez en su construcción interna.

4.2.6 Implicaciones en la supervivencia de los cambios de capacidad funcional

Los cambios en la capacidad funcional y en las ABVD que se producen durante la trayectoria de la enfermedad oncológica parecen predecir la supervivencia de una manera más exacta. Bennett y Ryall¹⁴⁸ encontraron correlación entre los cambios semanales que se producía en el Índice de Barthel modificado al ingreso en un *Hospice*

y la supervivencia. Establecieron tres categorías: enfermedad estable si no había pérdida de puntos, deterioro moderado (pérdida de 1-9 puntos por semana) y deterioro marcado (pérdida de 10 o más puntos por semana). La mitad de los pacientes con cáncer avanzado que bajaban 10 o más puntos por semana, fallecían en dos semanas y tres cuartas partes de los pacientes habían fallecido a las tres semanas. En cambio, un 50% de los pacientes en los que no se deterioraba el índice, sobrevivían 2 meses. Teno et al.¹⁵⁸ mostraron que los pacientes con cáncer tenían un deterioro rápido de su situación funcional en los 5 meses previos al fallecimiento. Solo un 14% de los pacientes tenían dificultad para levantarse de la silla o la cama durante el año previo al fallecimiento. Esta incapacidad aumentaba al 63% en los últimos 5 meses de vida. En pacientes con otras patologías avanzadas el deterioro funcional fue más severo en el año previo (35% tenían dificultad para levantarse de la silla o la cama) y el declinar fue más gradual. Downing et al.¹⁵⁹ realizaron un estudio retrospectivo de más de 3.000 pacientes ingresados en una UCP para determinar si el deterioro funcional abrupto podía tener significación pronóstica. Se realizó el PPS al ingreso en la unidad y posteriormente de forma diaria. Se definió deterioro funcional brusco o abrupto como una caída de 10% o más del PPS dentro de los tres días del ingreso. Se concluyó que una caída brusca y marcada del PPS implicaba menor supervivencia. Seow et al.¹⁶⁰ en un estudio retrospectivo de más de 7.000 pacientes ambulatorios con cáncer en sus últimos 6 meses de vida, refirieron que la tasa de transición hasta la muerte aumentaba cuatro veces a medida que el PPS disminuía. El riesgo relativo de muerte aumentaba de 1 a 1,7 cuando se tenía en cuenta este declinar progresivo del PPS en lugar de una valoración puntual. El primer estudio prospectivo en este sentido se realizó por Chan et al.¹⁶¹ en un hospital de agudos. Analizaron 400 pacientes oncológicos y no oncológicos con criterios de enfermedad avanzada. Establecieron tres intervalos: $\leq 10\%$, que significaba que no había cambio en la funcionalidad o que éste era ligero, 11-30% que suponía un cambio funcional moderado y $> 30\%$ que equivalía a un gran deterioro funcional. Los resultados de este trabajo mostraron que un cambio del PPS al ingreso y en las dos primeras semanas mayor del 30% predecía una supervivencia más corta. En este estudio se vio que las curvas de supervivencia para pacientes con PPS entre 30-60% no eran muy distintas entre sí y por tanto no discriminaban bien la supervivencia, en comparación con la supervivencia de pacientes con PPS ≤ 20 y ≥ 70 . Este descenso de la funcionalidad y por

tanto, el cambio de trayectoria de la enfermedad, permite predecir mejor el pronóstico que el PPS medido de manera aislada. Otros estudios recientes, que miden el cambio de funcionalidad mediante el PPS, mostraron resultados similares^{162,163}.

Algunas de las limitaciones de las escalas funcionales son que en ocasiones se utilizan distintas versiones, así como distintos puntos de corte o categorías en los modelos predictivos. Si además las evaluaciones se realizan por varios profesionales, el grado de asociación con la supervivencia puede ser más bajo¹⁶⁴. El lugar donde se atiende al enfermo también puede influir a la hora de valoración del estado funcional. Así, en el estudio de Chow et al.⁹² se vio que para un mismo nivel funcional, los pacientes evaluados en domicilio obtenían menor puntuación que los pacientes ambulatorios y lo mismo sucedía con pacientes hospitalizados respecto a los atendidos en atención primaria¹²⁵.

Sin embargo, a pesar de las limitaciones comentadas anteriormente, hay una amplia evidencia de la influencia que la funcionalidad tiene sobre la supervivencia. Esto justifica su evaluación por parte de los profesionales a la hora de hacer una estimación de supervivencia en los pacientes con cáncer avanzado y su inclusión como variable en la gran mayoría de modelos predictivos.

4.3 Síntomas y signos clínicos

La prevalencia de los síntomas en pacientes con cáncer avanzado varía mucho entre los distintos trabajos publicados. Esto se debe en ocasiones a que se recogen en poblaciones heterogéneas, en distintos ámbitos, a la ausencia de definiciones consensuadas y a la utilización de distintas escalas de medida y de puntuación.

La importancia de los síntomas y signos clínicos en predecir la supervivencia se reconoció ya hace casi 50 años¹⁶⁵. Estudios realizados posteriormente¹⁶⁶ han confirmado la importancia pronóstica de los síntomas tanto aislados como agrupados¹⁶⁶⁻¹⁶⁹. A pesar de la heterogeneidad de los estudios, hay una serie de síntomas que han demostrado su valor pronóstico como son:

4.3.1 Síntomas relacionados con el síndrome anorexia-caquexia

Este síndrome, que a menudo se asocia con náusea crónica, disfagia, saciedad precoz, xerostomía y alteración del sentido del gusto, así como con edemas, ascitis y

derrame pleural, es uno de los problemas más frecuentes y devastadores que sufren los pacientes con cáncer. La prevalencia de anorexia, disfagia, disnea, xerostomía y pérdida de peso, junto a un $IK < 50$ en pacientes con cáncer de distinto origen, apoyan la idea de una vía final común en el cáncer avanzado, el llamado «síndrome terminal de cáncer». Vigano et al.¹⁷⁰ confirman la teoría sobre la «vía final del cáncer» en su revisión sistemática sobre predicción de supervivencia. Una revisión sistemática posterior sobre la relación de los síntomas con la supervivencia mostró que, de los síntomas de la esfera nutricional, la anorexia aparecía en un 86% de los estudios, la caquexia en 75% y la disfagia y xerostomía en un 60%. En el análisis multivariante se mantuvo la importancia pronóstica de la caquexia en 50%, anorexia en 40% y disfagia en 33% de los estudios¹⁶⁷. La caquexia es responsable de cerca de un 22% de las muertes en los pacientes con cáncer avanzado^{171,172}. Varios modelos pronósticos como el PaP Score¹⁷³, el PPI¹⁷⁴ y el PiPS¹⁷⁵ incluyen la anorexia como síntoma con valor pronóstico independiente.

El valor pronóstico de la pérdida de peso involuntaria se vio por primera vez en el estudio de Dewys et al.¹⁷¹ del Eastern Cooperative Oncology Group donde se evaluaron más de 3.000 pacientes que iban a recibir quimioterapia. La supervivencia media fue más corta y la respuesta a la quimioterapia peor en los pacientes con pérdida de peso. La importancia pronóstica de la pérdida de peso fue mayor en pacientes con buen estado funcional y tumores oligometastásicos. Es decir, que la extensión de la enfermedad tuvo menos valor pronóstico que la pérdida de peso. En la misma línea, autores posteriores han reflejado estos hallazgos^{48,176,177}. Reuben et al.⁴⁸ encontraron que la presencia de xerostomía, anorexia, adelgazamiento, disfagia y disnea tenían valor pronóstico independiente. Por su parte, Bruera et al.¹⁷⁷ vieron que la disfagia, la pérdida de peso superior al 10% y el deterioro cognitivo también se relacionaban de manera independiente con la supervivencia. La coexistencia de estos síntomas permitía establecer una supervivencia inferior a 4 semanas con una exactitud del 74%. En la revisión sistemática¹⁶⁷ comentada anteriormente, la pérdida de peso mostró relación con la supervivencia en 71% de los estudios y relación independiente con la supervivencia, en un 56% de los mismos. En el estudio de Martin et al.¹⁷⁸ realizado con 1.164 pacientes con cáncer avanzado atendidos en un Programa de Cuidados Paliativos y validado en una cohorte externa de 627 pacientes se vio que, además del cambio de peso (tanto pérdida como ganancia), la anorexia y la disfagia tenían capacidad predictiva

independientemente del estado funcional del paciente, aunque su capacidad pronóstica fue mayor si aparecían en pacientes con buen estado funcional. Sin embargo, en este estudio seguía teniendo más peso pronóstico el estado funcional y la localización tumoral que estos parámetros nutricionales, a diferencia del estudio de Dewys et al.¹⁷¹. Algunos modelos pronósticos como el PiPS-A incluyen la pérdida de peso entre sus variables¹⁷⁵.

Las náuseas, aunque se han señalado ocasionalmente, no parecen guardar relación con la supervivencia⁹¹.

La astenia es uno de los síntomas más comunes en pacientes con cáncer avanzado¹⁷⁹ y se relaciona con la supervivencia en numerosos estudios^{167,180}. La EAPC define la astenia como “una sensación subjetiva de cansancio, debilidad o falta de energía”¹⁷⁹. Es un síntoma multidimensional con una dimensión física, relacionada con la actividad y una dimensión cognitiva, relacionada con la motivación. Su fisiopatología no está muy clara. Puede haber factores que contribuyen como la anemia, el tratamiento, la escasa actividad, la malnutrición, la depresión, el insomnio, las enfermedades intercurrentes y el cáncer en sí mismo, se cree que mediante la liberación de citoquinas proinflamatorias, serotonina y activación vagal. La astenia puede ser una consecuencia de la caquexia¹⁷². Podemos decir que la anorexia, la astenia y la pérdida de peso son la “marca” de la caquexia del cáncer, habiéndose demostrado su asociación con otros síntomas (“Cluster Symptom”) como anorexia y pérdida de peso^{168,169}. Vígano et al.¹⁸¹ consideran que la aparición de náuseas y vómitos, disnea y astenia, así como la caquexia oncológica avanzada, como reflejo de la depleción progresiva de energía y de proteínas, pueden ser claves pronósticas en pacientes con cáncer terminal. El trabajo de Forster y Lynn¹⁸² realizado en un *Hospice*, encontró que la desorientación, la astenia, un bajo IK y la hiponatremia tenían valor pronóstico en el análisis univariante. El análisis de regresión logística sólo atribuyó carácter predictivo de mortalidad inferior a 3 meses al IK bajo y a la astenia. Algunos modelos pronósticos más recientes incluyen la astenia como variable con valor pronóstico independiente¹⁷⁵.

4.3.1.1 Valoración del estado nutricional

Ya hemos visto anteriormente el valor pronóstico de la pérdida de peso en el paciente con cáncer avanzado. En la mayoría de estudios, los parámetros para

considerar el porcentaje de pérdida de peso como significativa son variables, lo que dificulta la comparabilidad de los mismos. Algunos estudios consideran pérdida de peso a una pérdida >5% durante el último mes o >10% durante los últimos 6 meses o >15% del peso de antes del diagnóstico, al igual que sucede con el índice de masa corporal (IMC) que puede variar entre <18,5; <21 o <23 kg/m²¹⁷². Además, la pérdida de peso y el índice de masa corporal (IMC) pueden ser mal interpretados en el paciente oncológico por el efecto de la retención de líquidos y el edema sobre el peso corporal. De hecho, el aumento de peso puede ser un signo de progresión de la enfermedad y de aumento de carga tumoral por edema, ascitis o visceromegalias¹⁷⁸. El sobrepeso y la obesidad son también más frecuentes hoy en día en los pacientes oncológicos. Por este motivo, escalas nutricionales como la Mini Nutricional Assessment (MNA)¹⁸³ o la Valoración Global subjetiva (VGS)¹⁸⁴ pueden dar más información sobre la situación nutricional del paciente oncológico.

La VGS se desarrolló por Destky et al.¹⁸⁴ en 1987 para hacer una estimación del estado nutricional mediante la historia clínica y la exploración física. Se desarrolló y validó inicialmente en pacientes hospitalizados de forma previa a la cirugía. Clasifica al paciente en buen estado nutricional (categoría A), malnutrición moderada o sospecha de malnutrición (categoría B) y malnutrición severa (categoría C). Valora la pérdida no intencionada de peso, ingesta, síntomas digestivos de enfermedad, capacidad funcional, estrés metabólico, pérdida de grasa subcutánea o masa muscular, edema y ascitis (ANEXO D). Esta escala muestra una buena correlación con parámetros antropométricos y de laboratorio¹⁸⁴. Ha habido varias modificaciones para pacientes oncológicos. Una de ellas fue desarrollada por Ottery et al.¹⁸⁵, quienes pensaron que podía ser más útil para los oncólogos y lograr una mayor adhesión, si el paciente completaba parte de la VGS, y así crearon la VGS-GP (Valoración global subjetiva generada por el paciente) en la que los pacientes completan el 60% de la VGS. La VGS-GP tiene una sensibilidad del 96-98% y una especificidad del 82-83%, según los estudios, en pacientes con cáncer¹⁸⁶⁻¹⁸⁸. Se considera el método de referencia para realizar la valoración nutricional en estos pacientes¹⁸⁶. La malnutrición moderada o severa (VGS B o C) se relaciona con el deterioro funcional, la calidad de vida y con síntomas como anorexia, astenia, disnea y diarrea y, por tanto, con mal pronóstico^{178,186,189}.

Recientemente, se ha establecido que la depleción muscular medida por TAC puede tener más valor pronóstico y más objetividad que la pérdida de peso de manera aislada. Los signos que se aprecian por TAC son la reducción en el tamaño o depleción del músculo y el aumento en la proporción de grasa intramuscular, con baja atenuación del mismo^{172,190}.

Otra manera de medir la composición del cuerpo y el estado nutricional en pacientes con cáncer es mediante el análisis de la impedancia bioeléctrica, que se cuantifica mediante el ángulo de fase. El ángulo de fase se interpreta como un indicador de integridad de la membrana y de la distribución de agua intra y extracelular. Un valor elevado sugiere integridad de la membrana y por el contrario, un valor bajo sugiere muerte celular. Recientemente, se ha visto que éste parámetro puede ser un factor pronóstico de supervivencia en pacientes con infección VIH, cirrosis hepática, hemodiálisis, así como en pacientes oncológicos¹⁹¹. En las personas sanas, el ángulo de fase oscila entre 5 y 7°. A pesar de la falta de valores estandarizados, en algunos estudios se considera que los pacientes con un ángulo de fase mayor de 5,3-5,8° sobreviven más que los que tienen un valor inferior^{189,192}. En el estudio de Hui et al.¹⁹¹ realizado con 222 pacientes oncológicos ingresados en una UCPA, los pacientes con un ángulo de fase de 2-3, 4-5 y $\geq 6^\circ$ tenían una supervivencia media de <3 meses, 3 a 6 meses y > 6 meses respectivamente. Este mismo grupo, ha encontrado recientemente en una cohorte de pacientes oncológicos ambulatorios, relación significativa del ángulo de fase con la supervivencia en el análisis multivariante, con un *HR* de 0,85 por cada grado de aumento de éste ángulo¹⁹³.

4.3.2 Síntomas respiratorios

La disnea aparece en 70% de los pacientes en las últimas 6 semanas de vida. En esta fase, la disnea puede estar más relacionada con la debilidad, la caquexia y el deterioro funcional que con la posible afectación pleuro-pulmonar¹⁹⁴, aunque no hay un consenso claro sobre este aspecto. Es frecuente la asociación con otros síntomas como somnolencia y astenia¹⁹⁵. La aparición de disnea y la intensidad de la misma se relaciona con corta expectativa de supervivencia en numerosos estudios^{48,167,173,194,196-199}. En el estudio del National Hospice Study, la disnea fue el síntoma más relacionado con una disminución significativa de la supervivencia⁴⁸. Heyse-Moore et al.¹⁹⁹ observaron una

media de supervivencia de 3 días en los pacientes que tenían disnea severa frente a los 11 días del resto de la serie. En el estudio de Hardy et al.¹⁹⁶ y Maltoni et al.¹⁹⁷ la presencia de disnea y úlceras por presión, así como la disnea y la anorexia respectivamente, fueron indicadores de mal pronóstico. La disnea se incluye como variable independiente en alguno de los modelos pronósticos más utilizados en cuidados paliativos como el PaP Score¹⁷³, Delirium PaP Score²⁰⁰, PPI¹⁷⁴ y PiPS-A¹⁷⁵.

4.3.3 Síntomas cognitivos

El delirium es un problema común al final de la vida y se asocia con mal pronóstico en numerosos estudios, incluso más que el IK y que otros síntomas^{201,202}. En un estudio multicéntrico realizado por Caraceni et al.²⁰¹ con pacientes ingresados en UCPA, se vio que los pacientes con delirium tenían una curva de supervivencia distinta cuando se comparaban con los pacientes sin delirium. La supervivencia media fue de 39 días frente a 21 días. El impacto pronóstico del delirium fue mayor en los pacientes que aparentemente tenían mejor pronóstico^{201,203}. Si la edad es avanzada, la causa del delirium es la insuficiencia orgánica, el delirium es severo y la etiología del mismo irreversible, es mayor el impacto en la supervivencia^{204,205}, que se mantiene incluso durante los meses siguientes al diagnóstico²⁰⁶. Por su importancia pronóstica, el delirium se incluye en modelos predictivos como el Delirium PaP Score²⁰⁰ y PPI¹⁷⁴ mientras que otros modelos pronósticos como el PiPS-A y B¹⁷⁵ incluyen el deterioro cognitivo. Se ha descrito la asociación de deterioro cognitivo con agitación e incontinencia urinaria (“Cluster Symptom”)¹⁶⁹.

4.3.4 Otros síntomas

En el caso del dolor, los datos son más controvertidos. Varios de los trabajos ya mencionados, no encontraron que el dolor tuviera capacidad predictiva independiente de mortalidad^{48,119,165,177,194}. Hardy et al.¹⁹⁶ refirieron que los enfermos que tenían dolor presentaban una supervivencia superior a la de los pacientes con otros síntomas. Sin embargo, otros autores como Morris et al.²⁰⁷ observaron que la intensidad del dolor, al igual que ocurría con la disnea, aumentaba conforme el paciente se encontraba más próximo a su muerte. Su trabajo analizó 1.753 pacientes, el 25% de los cuales presentaban dolor severo dos días antes de la muerte, frente al 17% que referían este tipo de dolor 6 días antes de la muerte.

La asociación entre depresión y supervivencia en pacientes con cáncer sigue siendo controvertida. Un meta-análisis de 31 estudios prospectivos realizado por Satin et al.²⁰⁸ encontró que la tasa de mortalidad era un 25% más alta en pacientes con síntomas depresivos y un 39% más alta en pacientes con diagnóstico de depresión mayor, una vez que se excluyeron otros factores pronósticos. El aumento global en el riesgo de muerte en pacientes con depresión fue de 1,25–1,39. Sin embargo, los estudios incluidos en el meta-análisis eran heterogéneos, realizados en distintos tumores y estadios evolutivos. Es posible que la depresión pueda tener más relación con la supervivencia en estadios precoces de la enfermedad. En tumores más avanzados o con mayor agresividad como el cáncer de pulmón o páncreas es menos probable que la depresión pueda influir en el curso esperado de la enfermedad²⁰⁸. En un meta-análisis posterior de 76 estudios, aunque se observó una mayor relación entre depresión y supervivencia en pacientes con cáncer en estadio precoz que en avanzado, no se alcanzó la significación estadística posiblemente por el pequeño número de estudios específicos incluidos²⁰⁹. Algunos estudios realizados en el ámbito de cuidados paliativos, encontraron que la depresión era un factor pronóstico independiente de corta supervivencia^{210,211} mientras que, en otros, perdió su significación en el análisis multivariante^{205,212}. Se ha descrito la asociación de depresión con ansiedad (“Cluster Symptom”) con¹⁶⁹ o sin insomnio¹⁹⁵.

4.3.5 Implicación pronóstica de la carga y evolución sintomática

Dado el valor pronóstico que tienen los síntomas en el cáncer avanzado, la valoración sintomática mediante escalas como la Edmonton Symptom Assessment System (ESAS)²¹³, el Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS)²¹⁴ o su versión abreviada (MSAS-SF)²¹⁵ para determinar la severidad, carga de síntomas y la evolución de los mismos, permite entre otras cosas, ayudar en la predicción del pronóstico.

El ESAS fue desarrollado por Bruera et al.²¹³ en 1991. Es una herramienta validada en muchos idiomas, entre ellos español²¹⁶, y se utiliza tanto en el ámbito hospitalario^{217,218}, como en consultas externas²¹⁹ y domicilio²²⁰. Evalúa la severidad de 10 síntomas, con una puntuación que va del 0 al 10. Desde su desarrollo inicial ha tenido diversas modificaciones²²¹.

En algunos estudios se utiliza el ESAS Global Distress Score para cuantificar la carga sintomática²¹³. Abarca una subescala física con 6 síntomas (dolor, disnea, náuseas-vómitos, astenia, anorexia, somnolencia), una subescala psicológica, con 2 síntomas (ansiedad y tristeza) y un ítem global (malestar general). Es, por tanto, la suma de todos los síntomas del ESAS excepto el insomnio. Una mayor puntuación y en consecuencia, una mayor carga sintomática, se traduce en una supervivencia más corta, como se ha visto en estudios realizados tanto en pacientes oncológicos hospitalizados^{222,223} como ambulatorios²²⁴.

La aparición de síntomas de difícil control o bien el agravamiento de aquellos que estaban controlados coincide con el final de la vida y posee un cierto significado pronóstico²²⁵. Esto ya se observó en estudios antiguos realizados en domicilio, como el de Ventafridda et al.²²⁵ en donde se vio que un 52,5% de los pacientes tenían disnea, dolor, delirium y vómitos, que en el 96% de los casos estos síntomas aparecían la semana previa a la muerte y en el 58% de los pacientes el día previo a la muerte. En trabajos más recientes se ha confirmado este dato, demostrando que la valoración repetida de síntomas durante la evolución del paciente mejora la capacidad pronóstica en comparación con una valoración sintomática aislada. Algunos autores constataron el empeoramiento de la subescala física del ESAS, sobre todo anorexia, astenia, disnea y somnolencia, a medida que se acercaba la muerte a diferencia de la estabilidad de la subescala psicológica²²⁴. Posteriormente, un estudio longitudinal realizado durante los últimos 6 meses de vida de pacientes ambulatorios con cáncer, con cerca de 57.000 valoraciones sintomáticas mediante ESAS, mostró como la trayectoria en la media de los síntomas seguía dos patrones: los síntomas que no aumentaban más de un punto a lo largo del tiempo y aquellos que aumentaban, especialmente en el último mes de vida. En el primer grupo estarían la depresión, la ansiedad, la náusea, y el dolor y en el segundo grupo estarían la disnea, somnolencia, malestar, anorexia y astenia¹⁶⁰. Un trabajo muy reciente que ha evaluado la trayectoria de síntomas del ESAS en 55.883 pacientes ambulatorios con cáncer, con cerca de 280.000 valoraciones, encontró que sobre todo, la astenia y el malestar general se deterioraban rápidamente al final de la vida²²⁶. Otros estudios confirman que el aumento en la severidad de la astenia, anorexia, disnea, somnolencia y confusión se asocian con la progresión de la enfermedad, el deterioro del estado funcional y anuncian una muerte más cercana²²⁷⁻²²⁹.

4.3.6 Síntomas referidos por el paciente

Dada la inexactitud por parte de los clínicos para predecir la supervivencia y la subjetividad a la hora de evaluar los síntomas, se han realizado numerosos estudios en los que es el propio paciente el que refiere sus síntomas, su funcionalidad y su calidad de vida, sin la interpretación de los mismos por parte de un médico o profesional de la salud. Se ha demostrado el valor predictivo de supervivencia de los síntomas referidos por el paciente en algunos de estos estudios²³⁰⁻²³².

Podemos concluir, dada la amplia evidencia disponible, que los síntomas, no solo su presencia, sino sobre todo su intensidad y evolución hacia el final de la vida pueden ayudar en gran medida en la predicción de supervivencia. Por el empeoramiento de la astenia, anorexia, disnea, somnolencia, malestar general y confusión a medida que la enfermedad avanza, podemos considerar que estos síntomas tienen más capacidad predictiva que otros.

4.3.7 Signos clínicos

Algunos de los signos clínicos asociados con desnutrición como edemas, ascitis y derrame pleural, han mostrado relación con la supervivencia en diversos estudios y, por este motivo, han sido incluidos en varios modelos pronósticos^{174,233-238}. En la mayoría de estos modelos, no se hace referencia a la severidad de los mismos para su categorización, lo que hace que tengan cierto grado de subjetividad^{174,237,238}. Además, en ocasiones, tanto los edemas como la ascitis, pueden ser iatrogénicos y estar más relacionados con la hidratación artificial excesiva²³³ o con el desbalance electrolítico y ácido base que presentan algunos pacientes con cáncer avanzado²³⁷.

Se ha visto que, hasta un 80% de los pacientes con cáncer avanzado, sobre todo los que tienen peor estado funcional y malnutrición, pueden tener disfunción autonómica manifestada en distintos sistemas (cardiovascular, gastrointestinal, genitourinario, ocular). La disfunción del sistema nervioso autónomo producida por el estrés se ha relacionado con el inicio y la progresión del cáncer. Además, puede producir síntomas como astenia, náusea, estreñimiento, disfunción eréctil, aumentar el nivel de citoquinas proinflamatorias e incrementar el riesgo de muerte súbita. Se cree que puede ser secundaria a fármacos, escasa actividad, estrés, respuesta sistémica inflamatoria o tratarse de un síndrome paraneoplásico^{239,240}. La disfunción autonómica cardiovascular

es un factor de riesgo de mortalidad en la población general y en algunas enfermedades como el cáncer. En algunos estudios, la taquicardia ≥ 100 lpm tuvo valor predictivo de supervivencia^{220,241,242}, junto al deterioro funcional (PPS ≤ 50), la dependencia para actividades de la vida diaria y la anorexia^{149,243} o junto a valores analíticos²⁴⁴. La variabilidad del ritmo cardiaco (*Heart Rate Variability*, HRV) que es la variación en el intervalo entre latidos o intervalo RR en el electrocardiograma, es un marcador de la actividad del sistema nervioso autónomo. El HRV es un factor pronóstico significativo en pacientes con infarto agudo de miocardio, diabetes tipo 2 o nefropatía diabética por lo que se ha estudiado su valor pronóstico en otras enfermedades que pueden tener disautonomía como el cáncer. El HRV es inferior en los pacientes con cáncer más avanzado que en la población general y puede ser un marcador de mal pronóstico²⁴⁵. Es decir, que a menor actividad vagal, que se manifiesta por un HRV bajo, más riesgo de fallecimiento. Sin embargo, este dato necesita de más estudios, ya que muchos son retrospectivos y heterogéneos, incluyen distintos tipos de tumores y en distintas fases de la enfermedad.

4.4 Parámetros biológicos

Hay numerosos estudios que han examinado el valor pronóstico de las alteraciones analíticas en el paciente con cáncer avanzado^{92,94}. Dado su valor predictivo se han incluido en algunos de los modelos pronósticos más utilizados en CP. Aunque son más objetivos que la PCS o los síntomas, pueden estar alterados por eventos médicos agudos tales como infecciones o fármacos.

Los que más se han estudiado son los iones en sangre, los parámetros relacionados con el estado nutricional y los datos obtenidos del hemograma. Los que han demostrado relación en más de un estudio han sido la leucocitosis^{173,175}, la linfopenia^{151,173,175}, la elevación de la proteína C reactiva (PCR)^{94,246}, la hipoalbuminemia^{175,247} y la elevación de la lactato deshidrogenasa (LDH)^{151,212}. Otros valores citados ocasionalmente o con resultados contradictorios han sido la hiperbilirrubinemia, la hiponatremia, la hipercalcemia, la proteinuria, la hiperuricemia, el aumento de la vitamina B12²⁴⁶, los niveles bajos de pseudocolinesterasa y los de prealbúmina²⁴⁸. Analizaremos brevemente la importancia de cada uno de los factores mencionados:

4.4.1 Leucocitosis y linfopenia

Se considera que la leucocitosis se produce por causas asociadas al propio tumor (necrosis, inflamación) o por estímulo indirecto en la médula ósea o en el pool marginal de leucocitos, entre otros. También la respuesta del organismo a la extensión de la enfermedad mediante la secreción de catecolaminas o esteroides puede influir. Muchos estudios demuestran relación estadísticamente significativa de la leucocitosis con la supervivencia²⁴⁹⁻²⁵¹. El primer estudio que demostró esta relación, fue el realizado por Shoenfeld et al.²⁴⁹ en 252 pacientes con neoplasias no hematológicas. La incidencia de leucocitosis alcanzó al 30% de los pacientes estudiados, con cifras entre 13.000 y 15.000 cel/mm³. La supervivencia media de los pacientes con leucocitosis fue de 5,3 meses frente a 16,6 meses en los que no la presentaron ($p < 0,007$). También encontraron relación significativa entre la presencia de leucocitosis, neutrofilia y metástasis ($p < 0,005$ y $p < 0,02$ respectivamente). En la misma línea, otros autores²⁵¹ señalaron que el 80% de los pacientes oncológicos presentaron un aumento de las cifras de leucocitos en sangre del 40% en los últimos 15 días de vida, con un aumento del porcentaje de neutrófilos del 85-95% durante las 48 horas antes de la muerte y una reducción simultánea del recuento de linfocitos al 13%. Sin embargo, cuando el fallecimiento fue secundario a un problema agudo (p.ej., embolismo pulmonar o accidente cerebrovascular) no se detectaron estos cambios. Maltoni et al.²⁵⁰ realizaron un estudio prospectivo multicéntrico con 519 pacientes oncológicos en fase terminal. Analizaron la capacidad pronóstica de 11 variables séricas, así como los niveles de proteinuria en orina de 24 horas. Las variables que mostraron valor pronóstico independiente fueron la leucocitosis, linfopenia y los niveles bajos de pseudocolinesterasa. A partir de estos datos se puede afirmar que la actividad de síntesis hepática, medida con la pseudocolinesterasa, así como el sistema inmunitario están estrechamente implicados en el pronóstico del enfermo con cáncer avanzado y terminal.

La causa de la linfopenia en pacientes con cáncer avanzado no está clara. Se ha sugerido que puede ser una consecuencia del síndrome anorexia-caquexia y de la malnutrición. El déficit de linfocitos disminuye la respuesta inmune antitumoral.

La ratio neutrófilos/linfocitos (NLR) y plaquetas/linfocitos (PLR) o combinación del número total de neutrófilos, plaquetas y linfocitos circulantes se ha asociado con

menor supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón, colorrectal, ovario y páncreas²⁵². Ambas ratios son marcadores de la respuesta sistémica inflamatoria que juega un importante papel en el desarrollo y progresión del cáncer, independientemente del estadio y tipo histológico²⁵². Un NLR elevado refleja neutrofilia y linfopenia secundarias a la liberación de citocinas inflamatorias por las células tumorales o por la respuesta inmune antitumoral. Este desequilibrio en la respuesta inmune, aumenta el riesgo de recurrencia e invasión tumoral. Una revisión sistemática realizada en pacientes con cáncer, tanto metastásico como no metastásico, que incluyó 100 estudios (40.559 pacientes), ha demostrado una menor supervivencia (HR=1,8) en pacientes con elevación de NLR²⁵³. La relación de la elevación del NLR con la supervivencia fue mayor en los tumores metastásicos²⁵³. El límite que establece la mayoría de los estudios para la NLR es ≥ 5 ²⁵³. La relación de NLR con la supervivencia también se ha visto en trabajos de investigación realizados en el ámbito de los Cuidados Paliativos^{85,254–257}.

Hay estudios que demuestran que las plaquetas pueden contribuir a la diseminación metastásica a través de la liberación de factores de crecimiento que protegen a las células tumorales de la respuesta inmune y facilitan el crecimiento y “movilidad” del tumor²⁵⁸. El PIPS-B¹⁷⁵ es uno de los pocos modelos pronósticos que incluyen la cifra de plaquetas entre sus variables. Una elevación de la ratio plaquetas/linfocitos por encima de 300 se considera el límite por encima del cual puede tener relación con supervivencia⁸⁵.

4.4.2 Proteína C Reactiva (PCR)

La PCR es un reactante de fase aguda poco específico pero muy sensible, que refleja inflamación sistémica. Se sintetiza en los hepatocitos a partir de la Interleukina 6 (IL-6), la 1(IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT) liberados por el tumor. Ha demostrado su valor pronóstico tanto en pacientes con cáncer avanzado como terminal^{259–263}. Se correlaciona con la pérdida de peso, síndrome anorexia-caquexia, con la extensión de la enfermedad y con la recurrencia del cáncer avanzado. El aumento de IL-6 y del FNT se relaciona también con corta supervivencia en distintos tumores. Además, junto a la IL-1, contribuye a la caquexia asociada con la ingesta escasa y se relaciona también con el deterioro funcional del paciente con cáncer avanzado. Algunos modelos

pronósticos como el Glasgow Prognostic Score²⁶⁴, el BCI²⁴⁶ o PiPS-B¹⁷⁵ incluyen la PCR como una variable con valor pronóstico independiente.

4.4.3 Albúmina

Se relaciona con la supervivencia tanto en estudios realizados en pacientes con cáncer avanzado^{81,265}, como en estudios sobre mortalidad hospitalaria de pacientes con o sin cáncer^{176,266,267}. En uno de los primeros estudios, se vio que la hipoalbuminemia (< 3,4 g/dl) se asociaba con una mayor probabilidad de fallecer independientemente de la edad, el estado evolutivo y el tipo de tumor²⁶⁶. Una revisión sistemática reciente encontró que, los niveles bajos de albúmina antes del tratamiento con quimioterapia, se relacionaban con un aumento de la tasa de mortalidad para distintos tipos de neoplasias²⁶⁸. Dado su peso en el análisis multivariante de algunos estudios realizados en pacientes con cáncer avanzado, los niveles de albúmina se han incluido en distintas escalas pronósticas como la Glasgow Prognostic Score²⁶⁴, PiPS-B¹⁷⁵ o el Nomograma Pronóstico de Supervivencia¹⁵¹.

No obstante, convendría establecer hasta qué punto la información que aporta la hipoalbuminemia es o no dependiente del estado nutricional del enfermo ya que, como se ha comentado previamente, la anorexia y la subsiguiente pérdida de peso son factores pronósticos reconocidos en este grupo de pacientes. En este sentido, en una revisión sobre el tema, Glare et al.⁹⁰ reflejan que la albúmina y prealbúmina parecen ser un importante factor pronóstico en pacientes con cáncer avanzado pero pierden significación como factor pronóstico en cáncer terminal y en el análisis multivariante. La razón para esta disminución de la significación estadística no está clara pero, puede deberse, a la presencia de interacciones con otras variables del síndrome anorexia-caquexia como la anorexia, pérdida de peso y el deterioro funcional.

4.4.4 LDH

La LDH es un marcador tumoral no específico que revela no sólo la masa tumoral sino también la agresividad potencial del tumor. Se eleva en enfermedades que afectan el miocardio, pulmones, hígado, eritrocitos y en estados de shock, y quizás esta combinación de afectación de órgano por el cáncer y de complicaciones como shock séptico y fallo orgánico múltiple es la que produce su aumento en el cáncer. Se asocia con mala respuesta al tratamiento y recurrencia del tumor. Se ha demostrado que es un

factor pronóstico de supervivencia en distintos tumores (linfomas, pulmón, próstata, páncreas y cáncer testicular)²⁶⁵, en cáncer avanzado⁸¹, en pacientes terminales^{151,176,212,269} y como marcador de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con cáncer avanzado²⁷⁰. Por su valor predictivo, la LDH se ha incluido en distintos índices pronósticos^{151,271,272}.

4.4.5 Sodio

El sodio es uno de los iones más asociados con el pronóstico, no sólo en el paciente con cáncer en cualquier estadio^{273,274} sino también, en la fase terminal^{237,275,276} y en la población hospitalizada en general²⁷⁷. La hiponatremia puede ser interpretada como un signo de progresión de la enfermedad de base. En un estudio realizado en nuestro medio, se estableció la capacidad pronóstica del sodio junto con las cifras de proteínas totales en sangre y albúmina sérica concluyendo que el pronóstico puede estar más relacionado con parámetros biológicos nutricionales que con parámetros biológicos indicadores de carga tumoral²⁷⁶. También se ha encontrado relación en algunos estudios entre la hipernatremia y la supervivencia^{241,278}.

4.4.6 Otros valores analíticos

Algunos de los parámetros analíticos con significación pronóstica en diferentes estudios son:

- **Vitamina B12:** Se encuentran niveles altos en síndromes mieloproliferativos, hepatocarcinoma, metástasis hepáticas y enfermedades hepáticas como hepatitis o cirrosis^{259,279}. Algunos autores consideran que la elevación de los niveles de vitamina B12 puede ser secundaria a la elevación de las transcobalaminas circulantes, que ocurre en pacientes con neoplasia o inflamación, combinado con la existencia de enfermedad hepática pre-existente o por invasión metastásica²⁵⁹. Puede decirse que es un marcador de inflamación y tiene valor predictivo de mortalidad. El BCI es un modelo pronóstico que incluye vitamina B12 y PCR²⁴⁶.
- **Anemia:** Se asocia con una supervivencia más corta en pacientes con distintas neoplasias sólidas. En un meta-análisis se observó que la anemia aumentaba el riesgo de muerte en un 65%²⁸⁰. Sin embargo, en este estudio se incluyeron todo tipo de tumores y estadios, así como estudios retrospectivos y prospectivos, de

carácter observacional y algunos de ellos no específicamente diseñados para evaluar este dato, por lo que podemos decir que el valor pronóstico de la anemia es contradictorio²⁸⁰.

- **Hiperbilirrubinemia:** Es un indicador de enfermedad avanzada y de mal pronóstico²⁸¹. Algunas escalas predictivas de supervivencia incluyen la bilirrubina como variable pronóstica^{237,272,282}.
- **Creatinina:** El aumento de creatinina podría reflejar insuficiencia orgánica, enfermedad metastásica diseminada y muerte inminente. Algunos modelos pronósticos la incluyen como factor pronóstico, e incluso junto con otros valores analíticos, puede predecir una supervivencia inferior a una ²⁸² o tres semanas²⁷².
- **Ácido úrico:** Es un marcador de daño celular e hipoxia. Es un factor pronóstico de mortalidad cardiovascular y de morbilidad en la población general. Un estudio ha demostrado que podría ser útil en predecir la expectativa de vida en pacientes con cáncer terminal²⁸³.
- **Colinesterasa sérica:** Se denomina pseudocolinesterasa para distinguirla de la colinesterasa real o de la acetilcolinesterasa del tejido nervioso. Es una alfa-glicoproteína sintetizada en el hígado y es un indicador de la capacidad de síntesis del hígado. Como factor pronóstico se ha estudiado más en pacientes quirúrgicos, identificando a aquellos de más alto riesgo, aunque también se ha estudiado en cáncer terminal, mostrando valor predictor independiente de supervivencia junto a la cifra de leucocitos y el porcentaje de linfocitos²⁵⁰.
- **Hipercalcemia:** Puede ocurrir en estadios avanzados del cáncer y se considera un factor de mal pronóstico^{284–286}. En un trabajo realizado con pacientes con cáncer e hipercalcemia, se mostró que la supervivencia en el caso de la hipercalcemia estaba asociada al tratamiento de la enfermedad oncológica que la precipitaba²⁸⁷. Así, los pacientes que no recibieron tratamiento sobre su neoplasia vivieron de media 30 días frente a los 135 días que vivieron los que seguían tratamiento específico. Por otro lado, la mortalidad también estaba asociada a cifras de calcio sérico elevadas, ya que el 50% de los pacientes había fallecido al mes y el 75% a los 3 meses independientemente del tratamiento hipocalcemiante empleado. Un estudio reciente, ha demostrado que el tratamiento de la hipercalcemia con bifosfonatos mejoraba la supervivencia,

pero que la aparición de episodios repetidos, la refractariedad al tratamiento y la edad avanzada implicaban mal pronóstico²⁸⁸.

- **Estado de hipercoagulabilidad:** La hipercoagulabilidad reflejada por elevación en el porcentaje de plaquetas o niveles de dímero-D se asocia en algunos estudios con supervivencias cortas. Además se ha visto que los pacientes oncológicos que se diagnostican tras un episodio de trombosis venosa profunda tienen menor supervivencia²⁸⁹.

En resumen, podemos decir que mientras que hay parámetros analíticos que han demostrado una clara correlación con la supervivencia como la leucocitosis, linfopenia, LDH y PCR, para otros parámetros la relación es más controvertida o se modifica dependiendo de la fase evolutiva en la que se encuentra el cáncer, como es el caso de la hipoalbuminemia, elevación de pseudocolinesterasa, elevación de vitamina B12, hiperbilirrubinemia, hipercalcemia, hiponatremia y anemia.

4.5 Comorbilidad

El impacto de la comorbilidad sobre la supervivencia del paciente oncológico se conoce desde hace más de 30 años. Su importancia se ha demostrado claramente cuando se formula un pronóstico en las fases iniciales del cáncer. Sin embargo, en el paciente con cáncer avanzado y terminal la influencia de la comorbilidad en el pronóstico es más controvertida⁹⁰.

Hay numerosos estudios realizados en distintos tipos de tumores en donde se confirma la asociación estadísticamente significativa de la comorbilidad con la supervivencia^{176,290,291}, incluso de manera independiente¹⁷⁶. Muchos pacientes con cáncer, sobre todo los mayores de 60 años, pueden tener hasta 3 condiciones comórbidas que pueden influir más en el estado funcional que el propio cáncer²⁹⁰. El peso de la comorbilidad depende del tipo y estadio del tumor. En tumores de mejor pronóstico, en estadio precoz y más indolentes como el cáncer de próstata o de mama la comorbilidad puede tener más impacto en la supervivencia global que en tumores más agresivos como el cáncer de pulmón o de ovario diseminado, en los que la muerte se produce más por la progresión del tumor que por la comorbilidad²⁹². Esta influencia negativa puede deberse a varios mecanismos: el mayor riesgo de muerte en relación

con la propia enfermedad concomitante, contraindicaciones para el tratamiento oncológico, necesidad de reducir dosis y mayor tasa de complicaciones del tratamiento como infecciones y eventos cardiovasculares, aunque en algunos estudios no se ve esta relación del tratamiento con la supervivencia²⁹¹. Sin embargo, la situación funcional se sigue mostrando como un mejor predictor de mortalidad que la comorbilidad.

Una de las escalas más utilizadas para medir la comorbilidad es el Índice de comorbilidad de Charlson (ICC)²⁹³ (ANEXO D). Este índice se publicó en 1987. Se basó inicialmente en un estudio prospectivo con 559 pacientes ingresados en un hospital de agudos y correlacionaba comorbilidad con mortalidad a un año. Su capacidad pronóstica se estudió en una cohorte de pacientes con cáncer de mama y posteriormente, se validó en diferentes grupos de pacientes y zonas geográficas. Con cada aumento del ICC hubo un aumento en la mortalidad atribuible a la comorbilidad²⁹⁴. Más tarde, se realizaron adaptaciones para usarlo en bases administrativas de datos con códigos CIE-9-MC²⁹⁵. Este índice tiene una fuerte validez de contenido y alta reproductibilidad²⁹⁶. Debido a que la edad se asocia con la supervivencia global, este índice fue modificado por Charlson en 1994. El Índice de comorbilidad de Charlson corregido por edad (ICCE) incluye la edad del paciente y se calcula añadiendo un punto por cada década de edad por encima de los 40 años²⁹⁷.

4.6 Ingresos hospitalarios y procedencia del ingreso

Los pacientes con cáncer en fase avanzada tienen una tasa de hospitalización mayor del 60% y permanecen ingresados un gran número de días en los últimos meses de vida⁵⁶. Una de las causas más frecuentes de ingreso es el mal control sintomático. Los pacientes con buen estado funcional y síntomas mal controlados pueden ser manejados de manera ambulatoria, a diferencia de los pacientes con deterioro funcional que en ocasiones requieren ingreso. En estos pacientes, el ingreso hospitalario puede predecir una supervivencia corta y una alta mortalidad. Podemos decir que la hospitalización puede representar un “evento centinela” en la vida de un paciente con cáncer avanzado. En un estudio realizado por Rocque et al.²⁹⁸ se observó que el ingreso no programado de un paciente oncológico avanzado en el Servicio de Oncología, predecía fuertemente una supervivencia inferior a 6 meses. Esta corta supervivencia fue independiente del tipo de tumor primario²⁹⁸. Los autores realizaron un estudio descriptivo en 2 fases, la

primera en el año 2000 y la segunda en 2010. En el año 2000 encontraron que la mediana de supervivencia de los pacientes al alta era de 4,7 meses, con un 73,5% de pacientes fallecidos durante el primer año, mientras que en el 2010 se mantenía la tendencia, con una mediana de supervivencia al alta de 3,4 meses y casi un 75% de pacientes que fallecía durante el primer año.

En esta misma línea, algunos autores encontraron que los pacientes que ingresaban en UCPA procedentes de otras plantas de hospitalización de oncología tenían menor supervivencia y más posibilidades de fallecer en el ingreso que los que procedían del servicio de urgencias^{241,299}. Esto puede ser debido a la refractariedad de los síntomas que motivan la derivación a UCPA. En otros estudios, por el contrario, se consideró que el ingreso procedente de urgencias suponía un mayor riesgo de fallecimiento indicando probablemente un curso más agresivo de la enfermedad y complicaciones agudas^{205,270,300}. Recientemente, Mercadante et al.³⁰⁰ observaron que los pacientes con un ingreso no programado en UCPA (tanto procedentes de urgencias, como de otras unidades de oncología o desde servicios de otros hospitales) tenían más riesgo de fallecer en el ingreso y más posibilidades de requerir traslado a otros centros al alta.

Otro factor que puede estar relacionado con un mal pronóstico son los reingresos. Un estudio reciente realizado en pacientes ancianos con cáncer demostró que, un reingreso a los 30 días del alta, suponía un factor independiente de mal pronóstico¹⁵².

4.7 Factores demográficos, sociales y psicológicos

Los factores demográficos relacionados con el paciente como la edad y el sexo pueden ser importantes en estadios tempranos de la enfermedad pero tienen menos valor predictivo de supervivencia en el cáncer avanzado^{90,94}. Respecto a la edad, la mayoría de estudios realizados en CP no encontraron relación entre la edad y el riesgo de fallecimiento^{174,197}. Respecto al sexo, los estudios realizados en pacientes en CP mostraron resultados contradictorios. En algunos estudios se observó que los varones tenían más riesgo de fallecimiento^{136,272,299,301,302}, mientras que en otros no se encontró relación significativa^{233,237,241,244}.

Aunque en la población general hay estudios prospectivos que consideran los factores sociales y psicológicos como predictores independientes de longevidad, esta relación o no se ha visto u ofrece resultados contradictorios en pacientes oncológicos³⁰³. En el estudio de Cassileth et al.³⁰⁴ que incluía 359 pacientes, se analizaron distintos factores como las relaciones sociales, estado civil, satisfacción con el trabajo, uso de fármacos ansiolíticos, nivel de satisfacción con la vida, percepción subjetiva de salud, desesperanza y grado de esfuerzo requerido para afrontar el diagnóstico. El estado funcional y la extensión de la enfermedad al diagnóstico fueron los factores pronósticos que más influyeron, mientras que los aspectos psicosociales no influyeron en el intervalo libre de enfermedad ni en la supervivencia. Un meta-análisis posterior realizado por Chow et al.³⁰⁵ con algunas limitaciones porque incluía pocos estudios y con pocos pacientes, concluyó que la intervención psicosocial no prolongaba la supervivencia en el cáncer. Un estudio realizado en pacientes con cáncer avanzado ingresados en un hospital de tercer nivel y diseñado para desarrollar un modelo pronóstico de supervivencia, incluyó las preferencias del paciente respecto al tratamiento como una variable más³⁰⁶. Se observó en el análisis univariante que aquellos pacientes que deseaban un tratamiento más activo y agresivo vivían más que aquellos que deseaban tratamiento paliativo y aunque realizaban algunas matizaciones al respecto (como la posibilidad de tener tumores menos agresivos o más posibilidades terapéuticas), concluían que el deseo de vivir y luchar podía ser un factor que influyera en la supervivencia³⁰⁶. Este aspecto perdió valor pronóstico en el análisis multivariante, a favor de otras variables como el IK, la LDH, las localizaciones metastásicas y la albúmina.

4.8 Calidad de vida

El hallazgo de que algunos síntomas afectan de manera adversa a la supervivencia, ha llevado a considerar la calidad de vida como un factor pronóstico. Aunque el impacto de la calidad de vida sobre la supervivencia está clara en estadios tempranos de la enfermedad (no se sabe si es porque los pacientes con mejor calidad de vida tienen mayor supervivencia per se o porque toleran mejor el tratamiento) los resultados son contradictorios en cáncer avanzado y terminal^{307,308}. El peso de la funcionalidad y de algunos síntomas físicos como las náuseas, astenia y disnea son los que tienen más valor predictivo en el paciente con cáncer avanzado y terminal y son los

que mantienen la significación estadística en el análisis multivariante de muchos estudios sobre calidad de vida^{150,181}. Toscani et al.¹⁵⁰ compararon la capacidad pronóstica de distintas variables clínicas y de calidad de vida y concluyeron que, en pacientes terminales, las variables clínicas predecían mejor la supervivencia.

La mayoría de los estudios se han realizado en el momento del diagnóstico de tumores en distintos estadios, antes y durante el tratamiento oncológico, por lo que la extrapolación a pacientes al final de la vida puede ser difícil^{309,310}. Por otro lado, los estudios prospectivos de calidad de vida al final de la vida, tienen un elevado número de pérdidas y resulta difícil poder recopilar datos a intervalos regulares dado el deterioro físico y cognitivo de los pacientes. Todo ello, hace muy complicado generalizar los datos y aumenta el riesgo de sesgo. Una ventaja de las escalas de calidad de vida es que es el propio paciente el que juzga su estado, lo que podría mejorar su capacidad predictiva²³².

En relación a los últimos apartados, podemos concluir que la edad, el sexo, la comorbilidad y la calidad de vida parecen tener más relación con el pronóstico en etapas tempranas de la enfermedad, mientras que la posible influencia de otros factores sociales y psicológicos sobre la supervivencia es más escasa.

4.9 Características del tumor y tiempo de evolución

Hay un acuerdo general sobre la escasa influencia en el pronóstico del tipo de tumor (localización, tamaño, grado), el intervalo libre de enfermedad y las localizaciones metastásicas en las fases finales de la vida^{90,94,311,312}, aunque sí influyen en la enfermedad menos avanzada^{313,314}. En pacientes con expectativa de vida inferior a 3 meses, la histología del tumor tiende a perder su significado pronóstico en el análisis multivariante, a favor de otros factores⁹⁰. Sin embargo, algunos modelos pronósticos realizados en pacientes atendidos por equipos de CP, incluyen la existencia de metástasis a distancia o la localización del tumor primario, como factores relacionados de manera independiente con la supervivencia^{175,233,306,315}.

En algunos estudios, se ha medido el tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de fase terminal (TTD), para valorar su posible influencia en el pronóstico. El estudio de Rosenthal et al.³¹⁶ fue el primero que estableció este tiempo como una variable de interés pronóstico aunque, no resultó significativa en el análisis. En este estudio

realizado en un *Hospice*, la mediana del TTD fue de 10,5 meses (rango 1 semana-171 meses). El primer estudio en el que se relacionó este tiempo de manera independiente con la supervivencia en pacientes con cáncer avanzado fue el de Feliu et al.¹⁵¹. En este trabajo, realizado en pacientes con cáncer avanzado atendidos en domicilio y hospital, la mediana del TTD fue de 8 meses (rango 0-129 meses). Esta variable se incluyó en el modelo pronóstico final con un *HR* de 0,99. En un estudio posterior realizado por Kim et al.²⁵⁷ el TTD (mediana de 8,4 meses) tuvo un *HR* de 2,35 en el análisis multivariante. En este trabajo el 84% de los pacientes tenían un TTD < 24 meses y de estos un 64% tenían un TTD inferior a 12 meses. En un estudio reciente sobre los pacientes diagnosticados de cáncer avanzado en un servicio de urgencias y por tanto, con un TTD corto, se observó que cerca de un 27% no estaban en condiciones siquiera de hacer una biopsia, teniendo una mediana de supervivencia de sólo 3 meses, frente a los 14 meses de aquellos susceptibles de biopsia y tratamiento³¹⁷. Otro estudio mostró resultados similares, encontrando que el diagnóstico en un servicio de urgencias era altamente predictivo de mortalidad en el año siguiente al diagnóstico, y especialmente en el mes siguiente³¹⁸. Muchos de estos pacientes en los que el TTD es corto, que no tienen opción de tratamiento con quimioterapia tras valoración oncológica, que tienen una elevada carga sintomática, edad avanzada y un gran impacto emocional son, en ocasiones, susceptibles de ingresar directamente en una UCPA.

En el modelo pronóstico de Bozcuk et al.²⁷⁰ desarrollado para evaluar el riesgo de fallecimiento durante el ingreso, se midió el tiempo desde el diagnóstico del cáncer a la necesidad de hospitalización. Este tiempo, con una mediana de 6 meses, tuvo relación independiente con la supervivencia. Cuanto menor fue este tiempo, el riesgo de fallecimiento durante el ingreso fue mayor, indicando probablemente un tumor más agresivo y con menor respuesta al tratamiento.

El tiempo desde el inicio de CP al ingreso también se ha relacionado con la supervivencia, en el estudio de Rosenthal et al.³¹⁶. Estos autores, describieron cómo los pacientes que requirieron ingreso en un *Hospice* en el momento de la primera derivación a un servicio de CP, tenían más riesgo de fallecer, independientemente del PS u otras variables, con un OR de 0,33.

Hay estudios, la mayoría retrospectivos, que miden el tiempo desde el inicio de CP hasta el fallecimiento, como una manera de valorar la derivación temprana o tardía a un recurso de CP, encontrando relación con la supervivencia³¹⁹⁻³²². Algunos autores, consideran que la derivación a CP es tardía cuando se produce en los últimos 90 días de vida del paciente³²³. En un trabajo realizado por Good et al.³¹⁹ se consideraba que era más adecuado medir el porcentaje de tiempo que pasaba el paciente en programa de cuidados paliativos desde el diagnóstico que los días, ya que, este tiempo, podía variar en función del tipo de tumor. En el estudio de Lee et al.³²¹ este tiempo se relacionó de manera independiente con la supervivencia, observando un elevado riesgo de fallecimiento cuando este tiempo era inferior a 10 días, un riesgo moderado si era de 11 a 30 días y un riesgo algo menor si estaba entre 31 y 90 días.

En definitiva, aunque hay evidencia de la escasa influencia sobre el pronóstico al final de la vida de factores relacionados con las características o extensión del tumor, parece que los tiempos de evolución que, de alguna manera identifican tumores más agresivos, con poca respuesta a la quimioterapia y sintomáticos, sí pueden tener más relación con la supervivencia.

5 FACTORES PRONÓSTICOS COMBINADOS EN ÍNDICES PRONÓSTICOS O MODELOS PREDICTIVOS

En las últimas décadas, se han desarrollado distintos índices, escalas o modelos predictivos para estimar la supervivencia en pacientes con cáncer avanzado^{94,324-326}. Estos índices incorporan diversas variables que han demostrado valor pronóstico independiente en el análisis multivariante, asignándoles un valor según su importancia, de forma que la suma de todos los parámetros permita clasificar a los pacientes en grupos de riesgo con distinta supervivencia.

Estos modelos predictivos mejoran la capacidad pronóstica en relación con cada variable por separado. Además, los factores subjetivos o con menor valor pronóstico “mejoran” al combinarse con otros más objetivos.

El comité directivo de la EAPC establece que, para que un índice pronóstico sea “relevante”, el estudio en el que se diseña debe reunir al menos 5 de los siguientes criterios de calidad: diseño prospectivo; cohorte de pacientes bien definida; menos de un 20% de pérdidas en el seguimiento; una ratio de 10:1 o mayor entre el número de eventos y el número de predictores; variables pronósticas bien definidas y disponibles en una alta proporción de pacientes; medición fiable de los resultados y una selección aleatoria de pacientes⁹⁴. La validación externa y la comparación de las escalas son también, algunas de las recomendaciones más recientes^{326,327}.

En relación a estas recomendaciones y a otros aspectos, algunos de los problemas de estos modelos predictivos^{326,328,329} son:

- Su capacidad predictiva se refiere a la población en la que se desarrollan y puede no ser generalizable en otra cohorte de pacientes,
- No tienen en cuenta la existencia de factores potencialmente reversibles,
- Utilizan demasiadas variables subjetivas,
- Algunas de las variables analíticas pueden estar alteradas por eventos médicos agudos, como infecciones,
- En ocasiones, utilizan fórmulas de cálculo complejas,
- Su uso no está estandarizado, porque muchas de estas escalas “no hablan el mismo lenguaje” y no se aplican en el mismo momento,

- No están validados en cohortes externas e independientes,
- No hay demasiados estudios que comparen los distintos modelos pronósticos existentes en poblaciones homogéneas, lo que hace difícil elegir el más adecuado.

Sin embargo, aportan información importante sobre la supervivencia de los pacientes con cáncer avanzado y por este motivo, el grupo de trabajo de la EAPC recomienda la utilización de estas escalas junto a la PCS⁹⁴.

Uno de los índices pronósticos más antiguos, se desarrolló de manera prospectiva a partir de los datos de 1.592 pacientes oncológicos de la National Hospice Organization (NHPCO)⁴⁸. El modelo combinaba el estado funcional y distintos síntomas para determinar un pronóstico probabilístico. El estado funcional fue el factor clínico más importante para estimar la supervivencia. De los 14 síntomas estudiados, 5 fueron predictivos de corta supervivencia cuando el IK fue > 50. Estos fueron, anorexia, boca seca, pérdida de peso, disnea y disfagia. En pacientes sin ninguno de estos síntomas, la supervivencia media fue de 6 meses. Si todos estaban presentes, la supervivencia fue de solo 6 semanas. La edad, sexo o localización del tumor primario no tuvieron relación con la supervivencia. Se construyó una tabla para poder consultar la mediana de supervivencia en días y la posibilidad de estar vivo un determinado periodo de tiempo. Este índice no ha sido nunca validado externamente y no se utiliza en la actualidad.

Otro modelo pronóstico antiguo se desarrolló con el estudio SUPPORT⁶⁷. Aunque solo un 25% de los participantes en este estudio tenían cáncer y el estudio se realizó sólo en pacientes graves hospitalizados, se pueden extraer datos importantes sobre pronóstico. El cáncer, como primera enfermedad o como comorbilidad, fue una variable pronóstica importante en el modelo. El modelo pronóstico SUPPORT combinaba factores del paciente con un score fisiológico más complejo similar al APACHE III, para indicar gravedad de la enfermedad. El modelo final incluyó, en orden decreciente de contribución lo siguiente: el score fisiológico, la escala de coma de Glasgow, la edad, el tipo de enfermedad, la duración de la estancia y el cáncer como comorbilidad. El modelo fue capaz de predecir qué pacientes estaban vivos a los 180 días con una exactitud del 78%, muy cercana a la PCS de los médicos tratantes que fue del 77%. Combinando la

PCS con los datos del modelo SUPPORT la precisión pronóstica aumentaba al 82%. Este modelo no ha sido validado en una cohorte independiente.

A pesar de que se han desarrollado hace más de 15 años, los dos modelos predictivos más utilizados, validados y, por este motivo, recomendados por la EAPC, son el Palliative Prognostic Score (PaP Score) y el Palliative Prognostic Index (PPI).

Las características fundamentales de los modelos predictivos más importantes figuran en la Tabla 4, ANEXO D y E. A continuación, se comentan algunos de estos modelos pronósticos.

5.1 Palliative Prognostic Score (PaP Score)

Se desarrolló por Maltoni et al.¹⁹⁷ en 1995. Estos autores, realizaron un estudio prospectivo multicéntrico, en unidades de cuidados paliativos tipo *Hospice* italianas. Se incluyeron 530 pacientes con tumores sólidos en fase terminal. Los pacientes incluidos tenían cáncer avanzado en el que se había desestimado el tratamiento específico (aunque se permitió tratamiento hormonal antianorexígeno o tratamiento con radioterapia paliativa). Se excluyeron leucemias, cáncer renal, linfomas y mieloma múltiple por la posible interferencia con valores de laboratorio. La supervivencia media fue de solo 32 días.

En el análisis multivariante, la PCS, la situación funcional medida con el IK, la anorexia, la disnea, el tratamiento con corticoides y la necesidad de hospitalización, fueron predictores independientes de supervivencia. Este grupo posteriormente realizó un estudio con parámetros bioquímicos²⁵⁰. En el análisis de regresión múltiple los valores predictores de supervivencia fueron la cifra de leucocitos, el porcentaje de linfocitos y los niveles de pseudocolinesterasa. Posteriormente, Pirovano et al.¹⁷³ los integraron en un score mediante un modelo de regresión exponencial, en el que sólo la PCS, el IK, la disnea, la anorexia, la cifra de leucocitos y el porcentaje de linfocitos tuvieron valor pronóstico independiente. El modelo desarrollado por este grupo adjudica un valor a cada variable. La suma de todos los valores, con un rango de 0 a 17,5 puntos, estratifica a los pacientes en tres grupos con distinta probabilidad de supervivencia a las cuatro semanas (ANEXO D). Los tres grupos se clasifican de la siguiente manera:

- Grupo A: si PaP Score oscila entre 0 y 5,5 la probabilidad de supervivencia a 30 días es superior al 70%. Mediana de supervivencia de 64 días
- Grupo B: si PaP Score oscila entre 5,6 y 11,0 la probabilidad de supervivencia a 30 días oscila entre el 30 y 70%. Mediana de supervivencia de 32 días
- Grupo C: si PaP Score oscila entre 11,1-17,5 la probabilidad de supervivencia a 30 días es inferior al 30%. Mediana de supervivencia de 11 días.

La probabilidad de sobrevivir un mes fue del 82,0% para el grupo A, 52,7% para el grupo B, y 9,6% para el grupo C. La capacidad de discriminación del score fue de 0,853.

Posteriormente, este score se validó por el mismo grupo, en una cohorte independiente de 451 pacientes que entraron consecutivamente en un programa *Hospice* en distintos centros Italianos³³⁰. Los autores concluyen que el PaP Score es un instrumento simple que permite una cuantificación más exacta de la supervivencia en pacientes con cáncer avanzado y terminal. Esta escala pronóstica se ha validado prospectivamente en distintas cohortes de pacientes demostrando gran aplicabilidad independiente del tipo y ubicación del paciente³³¹⁻³³⁵. El primer estudio de validación externa lo realizó Glare et al.³³¹ en Australia, en 100 pacientes terminales oncológicos y no oncológicos, remitidos para atención por un equipo de soporte hospitalario de cuidados paliativos. En este estudio, el porcentaje de supervivencia a los 30 días para los tres grupos de riesgo fue 66%, 54% y 5% respectivamente³³¹. Esto indica que, aunque el PaP Score fue bueno para predecir qué pacientes tenían la menor supervivencia, no fue tan bueno para separar grupos de pronóstico bueno e intermedio. Posteriormente, el mismo grupo³³² validó el PaP Score en 98 pacientes en tratamiento oncológico activo y, por tanto, con enfermedad menos avanzada y en 95 pacientes terminales no oncológicos³³³. Más recientemente, se han publicado nuevos estudios de validación del PaP Score en Servicios de Oncología³³⁶ y en pacientes en tratamiento activo para facilitar la toma de decisiones respecto a una nueva línea de quimioterapia paliativa³³⁴, en pacientes oncológicos y no oncológicos atendidos por un equipo de soporte hospitalario²⁰³, en pacientes atendidos en consultas externas de cuidados paliativos^{335,337} y en niños y adolescentes oncológicos atendidos en CP pediátricos³³⁸. En el estudio retrospectivo de Mendis et al.³³⁷ que incluyó 644 pacientes atendidos en una consulta de CP precoces, la PCS se realizaba por el equipo multidisciplinar y no por un

único profesional, para intentar mejorar la capacidad predictiva. Uno de los pocos trabajos en los que se ha utilizado el PaP Score para predecir supervivencia en pacientes atendidos por equipos de CP domiciliarios, es un estudio reciente, diseñado para comparar el PaP Score con otros índices pronósticos en distintos ámbitos de atención paliativa, tanto domiciliaria como hospitalaria³³⁹. Aunque en el estudio inicial de desarrollo del PaP Score y en algunos estudios de validación externa^{330,336} se excluyeron los tumores hematológicos, el mieloma múltiple y el cáncer renal, en otros estudios o no se especificó la exclusión de estos tumores^{203,332,337} o se incluyeron³³¹.

Aunque se ha validado en distintas poblaciones de pacientes, uno de los problemas de esta escala es que la predicción clínica de supervivencia, con la subjetividad y margen de error que conlleva entre diferentes observadores, tiene demasiado peso, casi un 50%, sobre la puntuación final obtenida⁴⁸. Los mismos autores reconocen que la PCS realizada por un médico con falta de experiencia en oncología o cuidados paliativos disminuye la capacidad pronóstica de la escala^{173,330}. Una de las características de esta escala es que no contempla el delirium ni otra medida de capacidad cognitiva, como síntoma con valor pronóstico, lo que puede suponer una desventaja respecto a otros modelos predictivos que lo incluyen. Caraceni et al.²⁰¹ en el año 2000 realizaron una validación posterior del PaP Score con un subgrupo de 393 pacientes de la cohorte original incluyendo delirium como parámetro pronóstico. Se diagnosticó el delirium mediante el algoritmo Confusion Assessment Method (CAM)³⁴⁰. Se observó que los pacientes con delirium (109 pacientes, 27,7% del total) tenían una supervivencia más corta cuando se comparaba con los pacientes sin delirium, 21 días para los pacientes con delirium y 39 días para los pacientes sin delirium. En el modelo de análisis multivariante posterior, incluyendo el PaP Score y el CAM, la existencia de delirium se asoció de manera independiente con la supervivencia y permitió predecir correctamente supervivencia de 30 días en más de un 70% de los casos. El impacto del delirium fue mayor en los pacientes que aparentemente tenían mejor pronóstico. Un trabajo posterior no encontró relación significativa entre delirium o deterioro cognitivo y supervivencia, pero sí confirmó que la influencia del delirium era menor cuando la supervivencia era más corta²⁰³. Más recientemente se desarrolló y validó el Delirium-PaP Score (D-PaP Score) en 361 pacientes, añadiendo la variable delirium al PaP Score²⁰⁰. El D-PaP Score tuvo capacidad discriminativa de 0,860, lo cual mejoró levemente la

capacidad discriminativa del PaP Score inicial. La puntuación del D-PaP Score va de 0 a 19,5 y clasifica a los pacientes en tres grupos: grupo A (score $\leq 7,0$), con probabilidad de supervivencia de 30 días $>70\%$; grupo B (score 7,1–12,5), probabilidad de supervivencia de 30 días del 30% – 70% y grupo C (score $>12,5$), probabilidad de supervivencia de 30 días $<30\%$. (ANEXO D).

Por último, otra característica del PaP Score, es que requiere datos analíticos lo que puede suponer una desventaja para su utilización en el ámbito domiciliario.

Pese a estas limitaciones, y que aún está por demostrar su valor para la toma de decisiones, la Asociación Europea de Cuidados Paliativos, en sus recomendaciones sobre pronóstico, ha calificado al PaP Score como el sistema más fácilmente disponible de entre los que incluyen varios factores pronósticos⁹⁴.

5.2 Palliative Prognostic Index (PPI)

Fue desarrollado y validado en Japón por el equipo de Morita. Realizaron un estudio prospectivo inicial con 150 pacientes con cáncer muy avanzado, incurable y con expectativa de vida de menos de 6 meses, ingresados en un *Hospice*³⁴¹. Se identificaron como factores pronósticos independientes, el estado funcional medido por la Palliative Performance Scale (PPS) y algunos síntomas clínicos como la pérdida de apetito, edemas, disnea en reposo y delirium según criterios diagnósticos del DSM-IV. En una segunda fase, se validó en 95 pacientes de la misma UCP, estableciendo grupos con expectativa de vida de 3 ó 6 semanas y valores para cada uno de los síntomas¹⁷⁴. El PPS se separó en 10–20, 30–50 y 60 o más y la reducción en ingesta oral se categorizó en severa, moderada y normal. La existencia de edemas, disnea o delirium fue categorizada como ausente o presente. En el caso del delirium se excluyó si éste estaba producido por un fármaco y, por tanto, era potencialmente reversible y con poca influencia en el pronóstico. El PPI se calculó sumando los scores parciales, con rango de 0 a 15. Se establecieron tres grupos con distintas supervivencias: grupo A (PPI <5), de buen pronóstico, con supervivencia mayor de 6 semanas, grupo B (PPI 5-6) con pronóstico intermedio, con supervivencia menor de 6 semanas y grupo C (PPI >6) de mal pronóstico, con supervivencia menor de 3 semanas. Un índice mayor de 6 predecía una supervivencia de menos de 3 semanas, con una sensibilidad del 80% y una especificidad

del 85%. Un índice mayor de 4, predecía una supervivencia de 6 semanas, con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 77%.

El primer estudio de validación independiente del PPI en una cohorte externa geográfica y culturalmente distinta a la del PPI original, fue realizado por Stone et al.³⁴². Se incluyeron 194 pacientes en tratamiento con quimioterapia o radioterapia paliativa, tanto en domicilio como en hospital, separando tres grupos de pacientes con distinta supervivencia, similar a la de la cohorte inicial. Posteriormente, ha sido validado en domicilio³⁴³, en Servicios de Oncología³⁴⁴, en UCPA^{102,345}, en pacientes atendidos por ESHCP³⁴⁶⁻³⁴⁹, en *Hospice*³⁵⁰, en pacientes con neoplasias hematológicas^{351,352} y en pacientes no oncológicos³⁴⁶.

Una de las características del PPI es que no necesita datos analíticos ni incluye la PCS. De hecho, un estudio diseñado por Morita et al.³⁵³ observó que, el PPI mejoraba la capacidad pronóstica frente a la PCS, lo que podía ser una ventaja para profesionales con poca experiencia en oncología y cuidados paliativos. La correlación entre la supervivencia real y la predicha fue de 0,74 cuando se asoció el PPI y la PCS y de 0,62 cuando se usó sólo la PCS.

Uno de los problemas en utilizar el PPI, además de la subjetividad de algunas variables, es la dificultad para diagnosticar el delirium sobre todo por personal poco entrenado. Algunos autores proponen un PPI simplificado, sustituyendo el delirium por alteración del nivel de conciencia³⁵⁴ o por la escala de capacidad de comunicación³⁵⁵ (Communication Capacity Scale, CCS). Según concluyen estos investigadores, la capacidad predictiva del PPI simplificado es prácticamente la misma que la del PPI original.

Para facilitar la utilización del PPI en pacientes en tratamiento con quimioterapia paliativa y por oncólogos, más familiarizados con el ECOG que con el PPS, se ha realizado recientemente un estudio prospectivo, multicéntrico con 2.426 pacientes atendidos en CP, algunos de ellos en tratamiento con quimioterapia³⁵⁶. Este PPI-PS mostró un capacidad discriminativa superior a 0,78 a 3 y 6 semanas, pero también en intervalos más prolongados (30, 60, 90, 120, 150 y 180 días) y muy similar al PPI³⁵⁶.

En algunos estudios, se ha observado que el PPI era excesivamente pesimista en predecir supervivencia inferior a 3 semanas y excesivamente optimista en predecir

supervivencias de más larga duración^{345,347}, así como cierta dificultad para discriminar entre el grupo de mal pronóstico y el intermedio³⁴⁵. Una posible explicación para esta discrepancia en el tiempo de supervivencia es que el PPI se realiza en el momento en el que el paciente entra en el programa de CP, pudiéndose producir cambios posteriores en su situación. Por ello, el cálculo del PPI, no solo en el momento de la valoración inicial sino a los 3-7 días, cuando se han producido cambios en la situación del paciente, puede ofrecer más precisión pronóstica que el PPI inicial. En este sentido, Kao et al.³⁴⁸ realizaron un estudio con 2.392 pacientes atendidos por un ESHCP, cumplimentando el PPI al ingreso y a los 7 días. Observaron que la combinación del PPI inicial con la magnitud de cambio del score, permitía identificar a los pacientes con peor pronóstico dentro del grupo de buen pronóstico y a los pacientes con mejor resultado dentro del grupo de peor pronóstico. Otros autores han obtenido resultados similares^{349,357}. En uno de estos estudios, se observó que, un 34% de los pacientes tenían un empeoramiento del score y un 16% una mejoría del mismo a la semana del ingreso³⁴⁹.

Sin embargo, a pesar de la amplia validación en distintas cohortes y las distintas modificaciones con el fin de facilitar su uso, algunas de las críticas realizadas a esta escala se basan en que, el proceso por el cual se desarrolló el PPI, no fue tan riguroso como el del PaP Score. En la primera fase se incluyeron sólo 150 pacientes para testar 22 variables potenciales, lo que es metodológicamente cuestionable. Se circunscribió inicialmente a población hospitalizada en un único centro con una serie de variables subjetivas, que podían limitar su reproductividad de un paciente a otro.

Pese a estas limitaciones, supone un avance importante que permite predecir de una manera aceptable supervivencias de 3-6 semanas en pacientes con cáncer avanzado, siendo recomendado por el grupo de trabajo de la EAPC como herramienta pronóstica.

5.3 Survival Prediction Score (SPS) y Número de Factores de riesgo (NFR)

En los servicios de radioterapia, casi un 50% de la actividad, es la paliación de síntomas en pacientes con cáncer avanzado. El fraccionamiento de la dosis administrada depende de la supervivencia estimada del paciente, por lo que es importante que ésta sea lo más acertada posible. Chow et al.³¹³ desarrollaron un modelo pronóstico para pacientes que precisaban radioterapia paliativa atendidos en la consulta externa de un

hospital oncológico. A partir de un estudio prospectivo realizado con 395 pacientes, construyeron un modelo pronóstico de supervivencia a 3, 6 y 12 meses. Las variables utilizadas fueron: tumor primario, localización metastásica, IK, astenia, anorexia y disnea. La estratificación en grupos de riesgo se desarrolló mediante un score de predicción de supervivencia (SPS) y por el número de factores de riesgo (NFR). Se observó buena capacidad de discriminación entre los grupos tanto con el SPS como con el NFR. (ANEXO E).

Posteriormente, simplificaron el modelo pronóstico de 6 a 3 variables (localización de tumor primario, localización metastásica e IK) y lo validaron en una cohorte temporal y externa de características similares³⁵⁸. El primer trabajo de validación en pacientes de otras características, atendidos en consultas de cuidados paliativos, se realizó en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York³⁴⁴. En este estudio, se observó que aunque el modelo pronóstico estaba bien calibrado, le faltaba capacidad discriminativa, con un rango amplio de supervivencias observadas en cada subgrupo. En otro estudio posterior, se ha observado mayor capacidad predictiva en pacientes mayores de 65 años, que en pacientes jóvenes³⁵⁹.

5.4 Glasgow Prognostic Score y otras escalas relacionadas con respuesta inflamatoria y estado nutricional

Hay varios scores pronósticos que incluyen parámetros biológicos relacionados con la respuesta sistémica inflamatoria y con el estado nutricional:

- Glasgow Prognostic Score (GPS)²⁶⁴, que combina PCR y albúmina,
- Prognostic Index (PI)³⁶⁰, que incluye PCR y número de leucocitos,
- Prognostic Nutritional Index (PNI)³⁶¹ que combina albúmina y número de linfocitos,
- Prognostic Inflammatory and Nutritional Index (PINI)³⁶² que incluye α 1 glicoproteína ácida (AGP), PCR, albúmina y prealbúmina,
- B12/PCR Index (BCI)²⁵⁹, que incluye vitamina B12 y PCR.

Estos índices han demostrado relación con la supervivencia en pacientes con cáncer avanzado, independientemente del estadio del tumor²⁸⁴.

El Glasgow Prognostic Score (GPS) de Forrest et al.²⁶⁴ se desarrolló en 161 pacientes con cáncer de pulmón inoperable atendidos en un Servicio de Oncología de Glasgow (RU). Se observó que, tanto la elevación de la PCR como la hipoalbuminemia, tenían relación estadísticamente significativa con la supervivencia, con peso similar al del estadio tumoral y al PS. El GPS puntuaba de 0 a 2 en función de las alteraciones de la PCR y de la albúmina de manera que, si había elevación de PCR (>10 mg/l) e hipoalbuminemia (<35 g/l), la puntuación era 2. Si solo había una alteración, puntuaba 1 y si no había ninguna alteración, puntuaba 0. El score 1, era más frecuente que se debiera a elevación de PCR. En una investigación posterior realizada en pacientes con cáncer colorrectal, el GPS fue modificado (GPSm), para reflejar que era poco frecuente que hubiera hipoalbuminemia sin una PCR elevada y que la hipoalbuminemia por sí sola, no se asociaba con corta supervivencia³⁶³. El GPS y el GPSm se asocian con pérdida de peso, de masa muscular y con mal estado funcional en pacientes con cáncer avanzado y es un manera de hacer más objetivos los síntomas del síndrome anorexia-caquexia³⁶⁴. (ANEXO D y E). Desde el estudio inicial, hace más de una década, el GPS ha demostrado valor pronóstico independiente en pacientes con cáncer. Muestra de ello es que hay más de 10 trabajos, que incluyen alrededor de 5.000 pacientes que han examinado y validado el uso tanto del GPS como del GPSm en distintos escenarios^{364,365}, incluso en pacientes atendidos por equipos de CP^{352,366-368}.

Uno de los estudios más recientes realizado con el GPSm, fue un trabajo prospectivo realizado con 237 pacientes con cáncer avanzado, con ECOG 0 a 2, antes del primer ciclo de quimioterapia paliativa³⁶⁵. Los pacientes con GPSm de 2 tenían una supervivencia más corta estadísticamente significativa que los que presentaban un GPSm 0 (4,5 meses vs 19,3 meses). También observaron relación entre el GPSm elevado, elevación de PCR, malnutrición (VGS C), NLR ≥ 5 y una menor supervivencia³⁶⁵.

Entre los trabajos realizados en CP, cabe destacar un estudio prospectivo, multicéntrico con más de 1.000 pacientes con cáncer avanzado sin tratamiento con quimioterapia atendidos por equipos de cuidados paliativos hospitalarios y domiciliarios³⁶⁷. Éste estudio, confirma la utilidad del GPS, con sensibilidad y VPN altos y especificidad y VPP moderados para predecir pronóstico de 3 semanas³⁶⁷. Otro estudio, utilizó el GPSm en pacientes con cáncer avanzado en el momento de la primera

valoración en una consulta de CP precoces. Un 60% de estos pacientes estaban en tratamiento con quimioterapia. El GPSm identificaba tres grupos con supervivencia de 1, 3 y 6 meses cuando tenían un GPSm de 2, 1 ó 0 respectivamente³⁶⁸. En pacientes atendidos por equipos de CP, se ha visto que la asociación del GPSm con la funcionalidad medida por ECOG³⁶⁹ o mediante IK³⁶⁸, mejora la capacidad pronóstica. La supervivencia oscilaba entre un 88% si tenían GPSm 0 y ECOG 0-1 a un 10% si tenían GPSm 2 y ECOG 4.

Un trabajo que comparaba GPSm, PI, PNI, la ratio neutrófilos/linfocitos (NLR) y plaquetas/linfocitos (PLR) en pacientes con cáncer avanzado de reciente diagnóstico, observó que, los scores basados en la PCR (GPSm y PI) discriminaban mejor entre grupos de buen pronóstico y mal pronóstico, en comparación con aquellos basados en células sanguíneas circulantes (NLR, PLR) o en albúmina (PNI)²⁵². El GPSm tenía capacidad pronóstica similar al PI.

El Prognostic Nutritional Index (PNI) fue desarrollado por Onodera et al.³⁶¹ para definir el riesgo de complicaciones y mortalidad postoperatoria, en base a la situación nutricional, de pacientes con tumores digestivos que iban a ser intervenidos. También vieron su relación con el pronóstico en pacientes con cáncer terminal.

El Prognostic Inflammatory and Nutritional Index (PINI) se ha utilizado para evaluar el estado nutricional y el pronóstico en pacientes críticos (quemados, con traumatismos, infecciones y con problemas cardiacos graves)³⁷⁰. El primer estudio realizado en cáncer avanzado mostró también su relación con la supervivencia³⁶². El PINI se calcula mediante una ecuación (ANEXO E) que incluye dos reactantes de fase aguda que son alfa-1-glicoproteína ácida (AGP) y PCR y dos proteínas viscerales (albúmina y prealbúmina). En personas sanas su valor es inferior a 1, viéndose valores superiores a 100 en pacientes con cáncer avanzado y terminal, superiores incluso a los que se ven en pacientes críticos en cuidados intensivos. La ventaja del PINI es que es un índice pronóstico objetivo. La principal desventaja es que utiliza parámetros analíticos que no se solicitan de manera rutinaria, como la AGP y la prealbúmina.

El BCI es un modelo sencillo y objetivo que incluye PCR y vitamina B12. Se desarrolló en un estudio realizado inicialmente con 161 pacientes ingresados en un centro de CP geriátricos en Suiza²⁵⁹ y posteriormente validado con 329 pacientes

ingresados en UCPA, *Hospice* y atendidos por ESHCP de Reino Unido, con una mediana de supervivencia de 42 días²⁴⁶. Permite predecir supervivencia a 90 días. En el estudio de validación, el BCI no fue capaz de diferenciar el grupo de buen pronóstico del intermedio. Por ello, los autores consideraron que el BCI podía ayudar a identificar a los pacientes con mal pronóstico, pero su capacidad predictiva fue insuficiente para pacientes con mejor pronóstico, aconsejando su utilización junto a la PCS u otros factores predictivos. Otro problema que ha hecho que este índice no se utilice de manera habitual, es que la vitamina B12 no se pide de manera rutinaria.

5.5 Nomograma Pronóstico de Supervivencia (NPS)

En nuestro medio, Feliu et al.¹⁵¹ desarrollaron en 2011 el primer nomograma pronóstico para predecir supervivencia en pacientes con cáncer terminal. Realizaron un estudio prospectivo multicéntrico con 974 pacientes. La cohorte inicial fueron 406 pacientes oncológicos terminales del Servicio de Oncología del Hospital Universitario La Paz, de la UCP del Hospital San Rafael y de una residencia geriátrica de Madrid³⁷¹. El criterio de terminalidad se estableció objetivando la existencia de un cáncer avanzado y progresivo, sin expectativas de tratamiento que pudiera prolongar la supervivencia, sin indicación de quimioterapia o que ésta se hubiera suspendido y con una expectativa de vida de menos de 6 meses. En esta cohorte inicial se analizaron 24 síntomas, 21 parámetros analíticos y distintas escalas para evaluar el estado funcional, la calidad de vida y la influencia de estas variables en el pronóstico. En el análisis multivariante, los factores que más influyeron en la supervivencia fueron la valoración funcional medida por ECOG, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico del tumor hasta el inicio de la fase terminal (TTD), LDH, albúmina y número de linfocitos. Posteriormente, el nomograma se validó en una cohorte externa de 474 pacientes oncológicos terminales de 5 servicios de Oncología, de dos ESAD y de una residencia geriátrica de Madrid¹⁵¹. El Nomograma Pronóstico de Supervivencia (NPS) asigna una puntuación a cada paciente en la cohorte de validación, mostrando buena correlación con la supervivencia, con capacidad predictiva del 68%. Hay una buena discriminación del nomograma a 15, 30 y 60 días. (ANEXO D)

Una de las ventajas de los nomogramas es que predicen mejor la supervivencia de un paciente individual que los modelos que clasifican a los pacientes en amplios grupos.

5.6 Prognosis in Palliative Care Study (PiPS)

Modelo pronóstico desarrollado por Gwillian et al.¹⁷⁵ para identificar pacientes con cáncer avanzado atendidos por equipos de CP, con pronóstico de días, semanas o meses y para aplicar tanto en pacientes sin analítica (PiPS-A) como con ella (PiPS-B) y en pacientes tanto competentes como incompetentes. Realizaron un estudio prospectivo observacional de cohortes multicéntrico, sobre 1.018 pacientes atendidos en 18 servicios de cuidados paliativos (UCPA/*Hospice*, ESHCP y domicilio) de Reino Unido. Compararon su validez pronóstica frente a la estimación clínica de supervivencia de un solo profesional o de un equipo de profesionales, demostrando que estos modelos pronósticos eran, al menos, tan buenos como la PCS realizada por un equipo multiprofesional experto y el PiPS-B, significativamente mejor, que la valoración de un único profesional experto. El PiPS-A, que incluyó 13 variables clínicas, obtuvo un AUC de 0,86-0,79 para predecir supervivencia a 14 y 56 días respectivamente. El PiPS-B, incluyó 9 variables clínicas y 8 analíticas y obtuvo un AUC de 0,85-0,80 para predecir supervivencia a 14 y 56 días. Puede calcularse a través de una página web: www.pips.sgul.ac.uk. (ANEXO E). El primer estudio de validación del PiPS en una cohorte externa se realizó en 202 pacientes con cáncer avanzado ingresados en una UCPA en Corea³⁷². Posteriormente se ha validado en Japón, en una cohorte de 2.363 pacientes atendidos por equipos de CP en domicilio, equipo de soporte y unidad hospitalaria³⁷³. En el PiPS es el propio paciente el que realiza la valoración de la severidad de los síntomas y del estado funcional, lo que puede ser complicado en pacientes con deterioro cognitivo y por la vulnerabilidad que caracteriza la fase terminal. En un estudio prospectivo multicéntrico con 1.018 pacientes, realizado por Stone et al.³⁷⁴, se observó que si la valoración sintomática y del PS la hacía el clínico en lugar del paciente, la capacidad predictiva del PiPS se mantenía e incluso mejoraba. Este PiPS realizado por el clínico se denominó PiPS modificado.

5.7 In-hospital Mortality Prediction

Hui et al.²²² desarrollaron prospectivamente un modelo pronóstico para predecir mortalidad al ingreso en una UCPA (In-hospital Mortality Prediction in Advanced Cancer Patients, IMPACT). Incluyeron 151 pacientes. Los factores asociados con mayor mortalidad fueron: alto nivel de estudios, neoplasia hematológica, delirium y alta carga sintomática medida por el ESAS global distress score. Construyeron un nomograma basado en estos 4 factores con 3 grupos de riesgo que correspondían a un riesgo de muerte de 2,7%; 32,6% y 69%. La sensibilidad para detectar pacientes con bajo/alto riesgo de fallecer en la UCPA fue del 92% y la especificidad del 88%. Esta escala necesita ser validada en una cohorte independiente.

5.8 Modelos pronósticos desarrollados y validados en unidades de cuidados paliativos de agudos

Algunos modelos pronósticos se han desarrollado en pacientes ingresados en UCPA o atendidos por ESHCP. Algunos de ellos se ven en la Tabla 4. Los que han sido validados por métodos de validación interna o en cohortes externas son:

- Cancer Prognostic Scale (CPS) de Chuang et al.²³³, fue desarrollado y validado prospectivamente en una UCPA de Taiwan. Construyeron un modelo con 8 variables: ECOG, metástasis pulmonares y hepáticas, astenia, ascitis, edema, deterioro cognitivo y pérdida de peso. La capacidad predictiva de supervivencia inferior a 2 semanas fue de 0,72 en la cohorte de desarrollo y de 0,61 en la de validación. Una de las críticas a este modelo, es que no está clara la utilidad clínica de predecir supervivencia de sólo 1 ó 2 semanas. También en Taiwan se desarrolló posteriormente un modelo predictivo de supervivencia inferior a 7 días. Se eligieron como variables el estado cognitivo, ECOG, edema, frecuencia respiratoria y BUN. El modelo mostró buena sensibilidad y valor predictivo negativo de 81% y 92% respectivamente, pero poca especificidad y valor predictivo positivo, que fue de 66 y 46% respectivamente²³⁴. Los autores de ambos estudios hacen referencia a la derivación tardía de los pacientes a recursos de CP, siendo habitual medianas de supervivencia en UCPA de 7 días.

- Objective Prognostic Score (OPS) desarrollado en Corea por Suh et al.²⁷², a partir de un estudio multicéntrico en 6 UCPA. Incluyó 7 variables: ECOG, anorexia, disnea de reposo, leucocitosis, creatinina, LDH y bilirrubina. La mediana de supervivencia fue de 26 días. La capacidad predictiva de supervivencia inferior a 3 semanas fue de 0,75. Este modelo ha sido validado en más de 1.300 pacientes pero sólo en población asiática^{375,376}. El primer estudio prospectivo de validación externa se realizó en más de 50 centros de CP (UCPA, ESHCP y domicilio)³⁷⁶. La capacidad predictiva fue inferior en UCPA que en pacientes atendidos en otros recursos de CP. Se comparó con el PaP Score, Delirium PaP Score y PPI en un estudio retrospectivo realizado con 94 pacientes de UCPA³⁷⁷. La capacidad predictiva de supervivencia a tres semanas del OPS fue inferior a la de PaP Score y Delirium PaP Score y superior a la de PPI.
- El Japan Palliative Oncology Study-Prognostic Index (JPOS-PI) se desarrolló a partir de un estudio multicéntrico en 14 hospitales³⁵⁴. Las variables incluidas, además de la PCS fueron nivel de conciencia, derrame pleural, leucocitos y linfocitos. Se comparó con PaP Score, con capacidad predictiva similar y superior a la del PPI.
- Kikuchi et al.²⁷¹ en un estudio realizado en una UCPA de Japón, desarrollaron dos modelos predictivos. Las variables incluidas en el modelo 1 fueron ECOG y astenia. En el modelo 2, se añadieron albúmina, LDH y linfocitos. La capacidad predictiva de supervivencia inferior a 60 días del modelo 1 aumentó, con AUC de 0,62 a 0,71 cuando se añadieron los datos analíticos.
- Huang et al.²³⁸ desarrollaron en China un modelo predictivo con pacientes oncológicos terminales ingresados en dos centros oncológicos y atendidos por equipos de CP. La mediana de supervivencia fue de 20 días. Se incluyeron como variables el IK, deterioro cognitivo, edema, disnea, anorexia, leucocitosis, urea y GPT, con una sensibilidad de 76 % y especificidad de 85% en la cohorte de desarrollo y de 70 y 77% respectivamente en la cohorte de validación, para predecir una supervivencia inferior a 30 días.
- New Chinese Predictive Scale (New-ChPS), desarrollada por Cui et al.²³⁷. Estos autores realizaron un estudio prospectivo multicéntrico. El modelo incluyó 14 variables: IK, dolor, ascitis, edemas, derrame pleural, delirium, caquexia,

leucocitosis, hemoglobina, sodio, bilirrubina, GOT y fosfatasa alcalina. Con estas variables establecieron 5 grupos de riesgo bien definidos. La mediana de supervivencia fue de 34,5 días.

- Otro modelo predictivo es el Cochin Risk Index Score (CRIS). Fue desarrollado y validado en Francia, en pacientes ingresados en UCPA³⁰². El objetivo del estudio fue valorar factores de riesgo de muerte en 2 semanas. La mediana de supervivencia fue de 9 días. Las variables predictoras de mal pronóstico fueron IK, urea, leucocitos, prealbúmina y sexo masculino. La sensibilidad fue de 70% con un VPP de 78% y la especificidad de 62%.

Hay otros muchos modelos pronósticos desarrollados en pacientes con cáncer ingresados en UCPA u hospitalizados que no han sido todavía validados^{177,236,244,269,275,306,315,378–380}, así como modelos desarrollados para predecir el riesgo de muerte intrahospitalaria, como el de Bozcuk et al.²⁷⁰.

5.9 Modelos y estudios pronósticos desarrollados en España

El primer estudio sobre factores pronósticos realizado en nuestro medio fue diseñado por Porta²⁷⁶, que estableció y validó un modelo predictivo para supervivencia a 30 días a partir de distintos parámetros analíticos en pacientes atendidos en el hospital, tanto ingresados como en consultas externas. En el análisis multivariante, sólo tres variables fueron significativas: sodio, proteínas totales plasmáticas y albúmina.

Continuando la investigación sobre el valor pronóstico de los parámetros analíticos, Nabal³⁸¹ estudió el carácter predictivo de datos bioquímicos, hematológicos e inmunológicos combinados con el estado funcional y el tratamiento. El estudio se realizó en pacientes atendidos en el hospital, tanto ingresados como en consultas externas. Así, en su modelo predictivo, se incluyeron urea, albúmina, hierro, LDH, leucocitos, neutrófilos, linfocitos CD8, IK y tratamiento con corticoides, destacando este último como el factor pronóstico con mayor peso específico. Obtuvo una sensibilidad de 0,76, para un punto de corte de 30 días con una especificidad de 0,92.

Otro trabajo fue realizado por Llobera et al.³⁸² en un Servicio de Oncología. En su modelo final integraron la presencia de astenia, la estimación de supervivencia y la valoración de la calidad de vida mediante el Hebrew Rehabilitation Centre for Aged Quality of Life index (HRCA-QL).

Espauella et al.³⁸³ identificaron en su modelo multivariante para una supervivencia de 4 semanas las siguientes variables: albúmina, LDH, IK y un índice de progresión de la enfermedad según el juicio clínico. Usando este modelo se conseguía una correcta clasificación del 75% de los casos. La probabilidad de fallecimiento antes de las 4 semanas predicha por el modelo fue del 93% en el caso de albúmina ≤ 30 g/l, LDH > 800 UL/l, IK < 40 e índice de progresión.

En un estudio posterior realizado con 98 pacientes terminales atendidos en domicilio, De Miguel et al.²⁴³ encontraron tres factores independientes de supervivencia que fueron: PPS ≤ 50 , frecuencia cardiaca ≥ 100 latidos por minuto y frecuencia respiratoria ≥ 24 respiraciones por minuto.

Otro estudio realizado por Requena³⁸⁴, con una muestra de 173 pacientes terminales atendidos en domicilio, encontró en el análisis multivariante, que la existencia de metástasis hepáticas, el tratamiento con corticoides, la necesidad de utilización de la vía subcutánea, la anorexia moderada-severa, la caquexia, la disnea severa, el deterioro cognitivo y los edemas severos eran factores independientes de supervivencia. Con estas variables desarrolló el TKS-Score que discriminaba tres grupos de pacientes con una mediana de supervivencia de 62, 26 y 5 días. El AUC fue de 0,86; 0,80; 0,79 y 0,81 a los 7, 15, 30 y 45 días respectivamente.

Como se ha comentado anteriormente, Feliu et al.¹⁵¹ desarrollaron el NPS incluyendo entre sus variables: ECOG, TTD, LDH, albúmina y número de linfocitos, obteniendo un AUC de 0,7 en la cohorte de desarrollo y de 0,68 en la cohorte de validación.

Más recientemente Nabal et al.³⁸⁵, desarrollaron un modelo sencillo basado solo en síntomas clínicos, para predecir supervivencia a 7 y 30 días en pacientes atendidos en domicilio. En el trabajo se incluyeron 698 pacientes. El modelo utilizado para supervivencia a 7 días, incluyó la presencia de anorexia, disfagia y el nivel de conciencia obteniéndose un AUC de 0,88 y 0,81. El modelo utilizado para predecir la probabilidad de muerte a 30 días incluía la presencia de anorexia, astenia y nivel de conciencia y obtuvo un AUC de 0,78 y 0,77.

5.10 Índices pronósticos basados en resultados referidos por el paciente.

Hwang et al.³⁸⁶ realizaron un estudio prospectivo con 417 pacientes con cáncer avanzado, en donde fueron los propios pacientes los que evaluaban su situación funcional mediante el IK y completaban una subescala de bienestar físico (Functional Assessment of Cancer Therapy-General, FACT-G) y otra de síntomas físicos (Memorial Symptom Assessment Scale-Short Form, MSAS-SF). Mediante un análisis multivariante realizaron un particionamiento recursivo que permitió construir un árbol de decisiones. De esta manera, se establecieron cuatro grupos con distinta supervivencia. La división principal se estableció con el IK. Los pacientes con $IK < 50\%$ tuvieron una supervivencia de 29 días. Los pacientes con $IK \geq 50\%$ y con subescala de bienestar físico < 25 tuvieron una supervivencia de 146 días. Aquellos con $IK \geq 50\%$ y con subescala de bienestar físico ≥ 25 se subdividieron en dos grupos: los que en la subescala de síntomas físicos tuvieron una puntuación $> 0,6$, que sobrevivieron 292 días y los que tuvieron una puntuación $\leq 0,6$ con supervivencia de 610 días. Este árbol de decisión se ha validado recientemente en una cohorte temporal de 463 pacientes con cáncer avanzado, procedentes tanto de hospital como de domicilio²³¹. Aunque los 4 grupos tenían distinta supervivencia a la de la cohorte inicial, se puede decir que, en pacientes con buena situación funcional, pequeñas diferencias en el bienestar físico reportado por el paciente podían reducir a la mitad la estimación de supervivencia.

En la tabla 4 se muestran algunos de los modelos pronósticos desarrollados en pacientes con cáncer avanzado.

Tabla 4. Índices o Modelos predictivos en pacientes con cáncer avanzado

Autor	Nombre del Índice	Tipo estudio	Población	N	Validación (n pac)	Variables incluidas	Superv	AUC	SS%	Esp%	VPP%	VPN%	Validación externa Otros pacientes	Características	Inconvenientes
Reuben y Mor ⁴⁸ 1988 EEUU	Índice del NHS	P MC	Terminal, Hospice, Domicilio	1592	Si (I) ⁴⁸	IK, disnea, pérdida peso, anorexia, disfagia	15,30, 45 d						No	Uno de los más antiguos en cáncer avanzado. No analítica. Muchos pacientes. MC	Estudio no diseñado para modelo pronóstico. No validación externa
Bruera ¹⁷⁷ 1992 Canadá	Poor Prognostic Indicator Score	P UC	Terminal UCPA	47	No	Disfagia, Deterioro cognitivo, pérdida peso > 10 Kg / 6 meses	4 smn	0,74	76	71	76	71	No	Una de los primeros en cáncer avanzado. No analítica	Pocos pacientes Excesivas variables en análisis de regresión. No validación externa
Pirovano ¹⁷³ 1999 Italia	PaP Score	P MC	Terminal Hospice Domicilio	530	Si (E) ³³⁰ (451)	PCS, IK, Anorexia, Disnea, Leucocitosis, Linfopenia	1 mes	0,85*					ESHCP, UCPA, UCP MLE No Onco, tto QMT/RT, pediatría, domicilio. Estudios en todo el mundo	Recomendado por EAPC Validado en distintas cohortes Fácil de utilizar; Incluye PCS (experiencia). Requiere analítica	Subjetividad. Peso en el score de PCS Excluidas neoplasias hematológicas, Ca. Renal y Mieloma Múltiple
Morita ³⁴¹ 1999 Japón	PPI	P UC	Terminal Hospice	150	Si (E) ¹⁷⁴ (95)	PPS, Ingesta, Disnea, Edemas, Delirium	3-6 smn		80	77-85			ESHCP, Domicilio, UCPA, tto QMT/RT, Sv Hematología	Recomendado por EAPC Validado en distintas cohortes No analítica; Incluye PPS	Subjetividad de síntomas Pocos pacientes cohorte inicial. Demasiadas variables. UC. Se excluye delirium por fármacos. No otras causas de delirium reversible.
Geissbühler ²⁵⁹ 2000 Suiza	BCI	P UC	Cáncer avanzado UCPH	161	Si (E) ²⁴⁶ (329)	Vitamina B12, PCR	1-3 meses	0,76					UCPH. Comparado con PCS (P), (65) ³⁹⁴ AUC de PCS = 0,79	Ambos parámetros objetivos Sencilla. Requiere analítica	Vitamina B12 no habitual No diferencia grupo de buen pronóstico e intermedio ²⁴⁶
Sloan ³⁸⁷ 2001 EEUU	Good, Bad, Uncertain Index (GBU Index)	P UC	Ca. colon, pulmón avanzado Sv Oncol	1560	Si (I) ³⁸⁷ (729)	ECOG, PCS :reportado médico, IK, apetito: reportado paciente	< 1 año 1-2 >2 años						No	Cáncer avanzado para ensayos en fase III Complementa al ECOG No requiere analítica	No validado en pacientes sin quimioterapia, ni terminales

Yun ³⁷⁸ 2001 Corea	Terminal Cancer Prognostic Score (TCP score)	P UC	Terminal Hospital	91	No	Anorexia, confusión diarrea,	25-100 días			No	Sencilla No requiere analítica	Pocos pacientes, No validada en cohorte independiente .Número elevado de variables en análisis de regresión logístico
Chow ³¹³ 2002 Canadá	Survival Prediction Score (SPS) y Number of Risk Factors (NRF)	P UC	Cáncer avanzado Consulta de RT en hospital	395	Sí (T) ^{358,388} y (E) ³⁵⁸ (445) y (467)	Tumor primario, mtx, IK, astenia, anorexia y disnea Simplificado: Tumor primario, mtx, IK	3,6, 12 meses	0,7		Validado en consulta de CP(R) (236) ³⁹⁵	No requiere analítica El NRF simplificado es sencillo Puede ser útil en pacientes referidos precozmente a CP	Sólo validado en consulta externa de RT (estudio inicial) y de CP (R) No validado en servicios de oncología médica ni en UCPH.
Forrest ²⁶⁴ 2003 RU	Glasgow Prognostic score (GPS)	P	Cáncer pulmón avanzado Hospital	161	Si (E) ³⁶⁴	PCR y albúmina	3-15 meses	0,71		GPSm ³⁶³ . Distintos tumores, estadios y tratamientos ³⁶⁴ , CP ³⁶⁶⁻³⁶⁸	Sencillo. Objetivo. Requiere analítica Más de 60 estudios en cáncer (de 30.000 pacientes) Validado en CP	Probablemente menos útil en pacientes con corta expectativa de vida
Chuang ²³³ 2004 Taiwan	Chuang o Cancer Prognostic Scale (CPS)	P UC	Terminal UCPA	356	Si (I) ²³³ (184)	Mtx hepáticas y pulmonares, ECOG, pérdida de peso, edema, deterioro cognitivo, astenia y ascitis	1-2 smn	0,61- 0,72	63-76 60-71	Cáncer avanzado Sv Oncol. (61 pacientes) ³⁹⁶	Simple No requiere analítica	Utilidad dudosa de pronosticar 1 ó 2 semanas. Supervivencias muy bajas (13días). Subjetividad. Diagnóstico poco claro de deterioro cognitivo
Bozcuk ²⁷⁰ 2004 Turquía	Intrahospital Cancer Mortality Risk Model (ICMRM)	R	Cáncer cualquier estadio Sv MI Hospital	334	Si (P) y (I) ²⁷⁰ (131)	ECOG, duración de la enfermedad, tipo de ingreso, hemoglobina y LDH	8 días	0,82- 0,88		ESHCP en Portugal (152) ³⁹⁷	Probabilidad de fallecer durante la hospitalización. Requiere analítica	Complejidad de la fórmula Excluye pacientes hematológicos Solo predice supervivencias muy cortas
Hwang ³⁸⁹ 2004 EEUU	Recursive partitioning algorithm (RPA)	P	Cáncer avanzado Hospital Domicilio	417	Si (T) ²³¹ (463)	Reportado paciente. IK, Escala bienestar físico (FACT-G) y síntomas físicos (MSAS-SF)	1-6 meses			Validación temporal ²³¹	Árbol de decisión. Sencillo No requiere analítica Reportado por el paciente	Resultados de supervivencia distintos en cohorte inicial y de validación. Realizado en grupo de veteranos con

															cáncer avanzado. Pocas mujeres. Cohorte inicial y de validación heterogénea
Goncalves ³⁹⁰ 2005 Portugal	Prognostic Index	P	Cáncer avanzado ECOG 4 UCPA	110	No	Nivel de conciencia, Capacidad alimentación y deglución Comunicación	7,30,60,9 0 días		No					Sencillo. No requiere analítica No requiere colaboración de paciente	No requiere de pacientes oncológicos con ECOG 4
Kikuchi ²⁷¹ 2007 Japón	Prognostic Score	P UC	UCPA	238	Si (I) ²⁷¹ (90)	Modelo 1: ECOG y astenia Modelo 2: anterior+, albúmina, LDH, linfocitos	1-2 meses 0,62-0,71	76-79 41-60 65-74 54-67	No					Compara dos modelos, con y sin datos analíticos Sencilla, parámetros objetivos	No validada en cohorte externa
Suh ²⁶⁹ 2007 Corea	Prognostic Score	P UC	UCPH	93	No	Dolor, astenia, ECOG, hipotensión LDH, PCR, á. úrico	3-4 smn	71-76 67-73 74-85 70-55	No					Requiere analítica	No validación externa Muestra pequeña
Stone ³¹⁵ 2008 RU		P MC	Cáncer avanzado UCPH	329	No	Cáncer pulmón, hepáticas, ECOG y PCR	mtx 14 días	70 48,8 28 85	No					Parámetros objetivos No incluye síntomas Requiere analítica	No validación externa VPP muy bajo, identifica mejor a pacientes no candidatos a ingreso en Hospice.
Barbot ³⁰⁶ 2008 Francia		P UC	Cáncer avanzado Hospital	177	No	IK, número de albúmina, LDH	mtx, 2 meses 0,86		No					Sencilla. Incluye actitud del paciente y médico en el análisis UV. Requiere analítica	No validación temporal ni externa No significativos los síntomas en el análisis MV
Chiang ²³⁴ 2009 Taiwan		P UC	Terminal UCPA	374	Si (I) ²³⁴ (353)	Estado cognitivo, ECOG, edema, respiratoria, BUN	Fr. 7 días	0,81 71-80,9 57,7-65,9 26,8-42,6 90,1-91,7	No					Requiere analítica	VPP muy bajo. Más eficaz para predecir supervivencia de 7 días que fallecimiento en 7 días. Complejidad de la fórmula

Zhou ²³⁵ 2009 China	Chinese Prognostic Scale (ChPS)	R UC	Terminal Domicilio	814	Si (I) ²³⁵ (205)	IK, Pérdida peso, náusea, disfgia, caquexia, edema, disnea, género, deshidratación, calidad de vida	3 meses	0,69				No	No requiere analítica	Subjetividad de síntomas. No severidad de síntomas. No validación externa
Suh ²⁷² 2010 Corea	Objective Prognostic Score (OPS)	P MC	UCPA	209	Si (E) (R) ³⁷⁷ (104) (P)(1146) ³⁷⁶ (P) ³⁷⁵ MC (217)	ECOG, Anorexia, Disnea, Leucocitosis, creatinina, LDH y bilirrubina	3 smn	0,75	74,7	76,5	Validación (P),externa reciente(ESHCP,U CPA y ESAD) ³⁷⁶ y UCPA ³⁷⁵	Requiere analítica Validación (E) reciente, MC en UCPA (836 pac), ESHCP (441 pac) y domicilio (186 pac)	Solo validación externa en Corea y Japón	
Hyodo ³⁵⁴ 2010 Japón	Japan Palliative Oncology Study- Prognostic Index (JPOS- PI)	P MC	Terminal UCPA y Hospice	201	Si (E) ³⁵⁴ (208)	PCS, nivel de conciencia, derrame pleural, leucocitos y linfocitos	1 mes	0,6			No	Se ha comparado con PaP Score y PPI. Similar precisión pronóstica, sobre todo con PaP S. Incluye PCS. No incluye PS	Solo validación (E) en UCPA y en Japón	
Feliu ¹⁵¹ 2011 España	Nomograma pronóstico de Superviv. (NPS)	P MC	Terminal UCPH, Residenc. y Sv Oncol	406	Si (E) ¹⁵¹ (474)	ECOG, TTD, LDH, albúmina, linfocitos	15,30 y 60 días	0,68- 0,70			Validación (E) en 8 Sv Oncología y domicilio	Única escala en nomograma. Mejor capacidad pronóstica individual. Pac. domicilio, Sv Oncol y hospital. Analítica	Validación externa en misma área geográfica. Subjetividad de TTD	
Gwilliam ¹⁷⁵ 2011 RU	Prognosis in Palliative Care Study (PiPS)	P MC	Cáncer avanzado UCPMLE, ESH ESAD	1018	Si (E) (202) ³⁷² (2363) ³⁷³	PIPS-A: Fr. cardiaca, estado de salud , cognitivo, ECOG, anorexia, disnea, disfgia, mtx óseas ,hepáticas, distancia PIPS-B: lo anterior + PCR, GPT, urea, neutrófilos, leucos linfocitos, plaquetas, albúmina	días (1-13) smn(14- 56 d) meses (>56 d)	0,79- 0,86			Validación (E) UCPA en Corea (202) ³⁷² y de ESHCP, Domicilio y UCPA en Japón (2363) ³⁷³	Con o sin analítica Pac. con o sin DC. Validación (E) en distintos ámbitos y continentes (n elevada)	Fórmula complicada (web). Muchas variables	
Scarpi ²⁰⁰ 2011 Italia	Delirium-PaP Score	P MC	UCP	361	Si (E)(P) ³⁴⁵ (549)	PaP Score + Delirium	1 mes	0,85			Validación (E) (549) AUC 0,73	No tan validada como PaP Score Validación por calibración		
Ohde ²³⁶ 2011 Japón		P UC	Terminal UCPA	185	No	Anorexia, disnea, edemas, BUN y plaquetas	2 smn	0,83			No	Fácil de calcular	Subjetividad de los síntomas	

Tredan ³⁷⁹ 2011 Francia		P UC	Cáncer avanzado 1ª línea QMT Sv Oncol	299	No	Score A: ECOG y LDH Score B: ECOG y linfocitos	Superv. tras primera línea QMT	0,72				No	Predicción de supervivencia tras 1ª línea de QMT en cáncer avanzado. Requiere analítica	No validado en pacientes sin quimioterapia, ni terminales
Soubeyran ³⁹¹ 2012 Francia		P MC	Cáncer avanzado > 70 años Sv Oncol	348	No	Estado nutricional (MNA) Varón, Cáncer avanzado y alteración de la movilidad (GUG)	6 meses					No	Predice muerte a 6 meses de QMT en cáncer avanzado >70 años. Valoración geriátrica. Buena valoración nutricional. No requiere analítica	No validado en pacientes sin quimioterapia, ni terminales Excluye cáncer de mama y metástasis SNC Tiempo en cumplimentar MNA
Hui ²²² 2012 EEUU	In-hospital Mortality Prediction in Advanced Cancer Patients (IMPACT)	P UC	Cáncer avanzado UCPA	151	No	Alto nivel estudios, neoplasia hematológica, delirium, ESAS global distress score alto	Riesgo exitus UCPA	0,83	92	88		No	Pocos datos. Fácil de utilizar Riesgo de muerte en UCPA No requiere analítica	No validación temporal ni externa Menos precisión en puntuación media Pocos pacientes Datos perdidos en ESAS (Delirium, disnea) y en nivel educativo
Durand ³⁰² 2012 Francia	Cochin Risk Index Score (CRIS)	P UC	Terminal UCPA	334	Si (I) ³⁰² (166)	IK, Urea, leucocitos , prealbúmina y sexo masculino	2 smn		74	65	80	No	Parámetros objetivos Requiere analítica	No validación externa
Ng ³⁹² 2012 Singapur	PaDEL- Survival	R UC	Cáncer avanzado tras QMT Sv.Oncol.	225	Si (I) ³⁹² (100)	Albúmina, GPT, Neutrófilos ECOG, número de metástasis	120 días	0,78	74	82		No	Supervivencia a 120 días tras QMT. Requiere analítica	Fórmula complicada página web No validación externa
Ramchandra ²⁴² 2013 EEUU		R UC	Sv.Oncol o Sv. Hematol Hospital	3188	Si (I) ²⁴² (1531)	Edad, PS, Tª, Fr. Cardiaca, TA sistólica, saturación ,uso de oxígeno, Ingreso (electivo o urgencias)	30 días	0,79	63	78		No	Se obtiene de historia electrónica al ingreso	No validación en cohorte externa Estudio retrospectivo y unicéntrico
Cui ²³⁷ 2014 China	New- Chinese Prognostic Scale (new- ChPS)	P MC	Cáncer avanzado Hospital	320	No	IK, Dolor, Ascitis, Hidrotórax, Edema, Delirium, Caquexia, Leucocitos, Hb, Sodio, Bilirrubina, GOT, Fosfatasa Alcalina	7 ,30, 90,180 días					No	Incluye algunos parámetros objetivos. Requiere analítica	No validación temporal ni externa

Huang ²³⁸ 2014 China		P UC	Terminal Hospital	181	Si (I) ²³⁸ (128)	IK, Edema, Deterioro cognitivo, Disnea, Anorexia, GPT Leucocitosis y Urea	1 mes	0,85	70-76	77-85	78-89	68-73	No	Requiere analítica	No validación externa
Kim ²⁵⁷ 2014 Corea		P MC (2 hospit)	Terminal Hospital Sv .Oncol	141	No	IK, Tiempo desde cáncer avanzado a terminal, NLR, PCR	1-3 meses	0,73-0,79					No	Sencilla	Pocos pacientes No validación temporal ni externa
Nabal ³⁸⁵ 2014 España		P MC	Terminal Domicilio	698	No	Anorexia, Disfagia, Nivel de conciencia, Astenia	3 meses						Validado Servicio Hematología ³⁵¹	Sencilla. Útil en domicilio No requiere analítica	No validación temporal ni externa
Kripp ³⁹³ 2014 Alemania		P UC	Tumor hematol. UCPA	290	Si (E),(R) ³⁵¹ (124)	ECOG, plaquetas, LDH, albúmina, uso opioides y transfusión	7 días	0,82	68,8	86	55,9	91,4	No	Desarrollado para neoplasias hematológicas. Sencilla. Requiere analítica	En validación externa no diferencia grupos de riesgo bajo e intermedio.
Chen ²⁴⁴ 2015 Taiwan	Objective Palliative Prognostic Score (OPPS)	R UC	Terminal UCPA	234	No	Fr. cardiaca, leucocitosis, trombopenia, creatinina, No QMT	7 días	0,84	71	57,7			No	Sólo parámetros objetivos. No incluye PCS	Requiere analítica Estudio retrospectivo. No validación temporal o externa
Okugawa ²⁸² Japón 2017	Objective Predictive Score	R,UC	Cáncer avanzado Hospital	187	Si (I) ²⁸² (90)	Bilirrubina, GPT, BUN, Creatinina, Plaquetas	14 días	0,74-0,70					No	Valores analíticos objetivos	Retrospectivo. Pocos pacientes (97 en cohorte desarrollo y 90 (T)
Cheng ³⁸⁰ EEUU 2017		R,UC	Cáncer avanzado UCPA/UCI	901	Si(I) ³⁸⁰ (424)	Edad, LDH, albúmina, plaquetas , leucocitos	14 días	0,74-0,70					No	Valores analíticos objetivos. Muchos pacientes.48 h ingreso	Retrospectivo. Unicéntrico

Pac: Paciente; P: Prospectivo; R:Retrospectivo; MC: Multicéntrico ; UC: Unicéntrico; SS: sensibilidad; Esp: especificidad; VPP: valor predictivo positivo ; VPN: valor predictivo negativo; GI: gastrointestinal; d : días ; smn: semanas ; tto: tratamiento ; BUN :nitrógeno ureico en sangre; RT : radioterapia; (T):Validación temporal, se refiere a la misma cohorte de desarrollo pero en un periodo de tiempo distinto ; (E):Validación externa en cohorte diferente a la de desarrollo; (I): validación interna por división de cohorte inicial o cross-validation o bootstrapping ; PCS: predicción clínica de supervivencia; PPS: Palliative Performance status; IK: Índice de Karnofsky; Report.: Reportado; RPA :Recursive partitioning algorithm; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; MSAS-SF:Memorial Symptom Assessment Scale-Short Form; UCPA : Unidad de cuidados paliativos agudos; UCPH Unidad de Cuidados Paliativos Hospitalaria; UCPMLE: Unidad de cuidados paliativos de media y larga estancia u Hospice; PCR: proteína C reactiva; NLR: Ratio Neutrófilo/Linfocitos ;QMT: Quimioterapia; MNA: Mini Nutritional assessment; T^a: temperatura; Fr: frecuencia; á:Ácido; Mtx: metástasis; CCS: Communication Capacity Scale; GUG:Timed Get Up and Go ;TTD: tiempo de diagnóstico a fase terminal; Sv Oncol :Servicio de Oncología; Sv MI: Servicio de Medicina Interna; Sv. Hematol: Servicio Hematología; Hematol: hematológico; Mtx :metástasis. UV: univariante; MV: multivariante; CP: Cuidados paliativos; pac: pacientes; DC: deterioro cognitivo; Leucos: leucocitos;EEUU: Estados Unidos; RU: Reino Unido; * El AUC PaP Score de estudio Scarpi et al.²⁰⁰ no de estudio original

5.11 Comparación de escalas pronósticas

Muchos de los índices pronósticos se han validado en cohortes independientes de pacientes de cuidados paliativos, pero hay pocos estudios que los comparen con las escalas más validadas y recomendadas por la EAPC. Esta comparación permitiría ver la capacidad predictiva en distintas cohortes y, además, dado que hay cada vez más modelos pronósticos, podría ayudar al clínico a elegir el más adecuado en un determinado ámbito. Una revisión sistemática reciente sobre herramientas pronósticas en cáncer avanzado, hace recomendaciones específicas en este sentido³²⁶.

Casi todos los estudios compararon el PaP Score y el PPI, con la predicción clínica de supervivencia, con la funcionalidad medida mediante PPS o con otras escalas como GPS o PiPS. En la tabla 5 se ven algunos de estos estudios comparativos con los resultados más importantes, tipo de estudio, características y número de pacientes incluidos.

Tabla 5. Comparación de índices o modelos predictivos en cáncer avanzado

Autor	Índices que compara	Tipo de estudio	Tipo de paciente	n	Resultados
Lee ³⁹⁸ 2007 Corea	PaP Score PPI PCS	P UC	Terminal Hospital	40	PPI > 6 predice spv de 3 smn (SS 90% y E 60%); PaP Score sobreestima spv; PCS correlación moderada (0,60) con supervivencia real y sobreestima. Mejor asociar PPI+PCS
Stiel ¹⁰² 2010 Alemania	PaP Score PPI PCS	P MC	Paliativo UCPA	83	PaP Score y PCS sobreestiman spv PPI > correlación con spv que PaP Score. PCS sobreestima spv (4 veces) más que PPI y PaP Score PPI y PaP Score predicen peor grupo de pronóstico intermedio
Hyodo ³⁵⁴ 2010 Japón	PaP Score PPI JPOS-PI	P MC	Terminal UCPA Hospice	201	PPI no discrimina grupo de pronóstico bueno e intermedio JPOS-PI similar a PaP Score
Feliu ¹⁵¹ 2011 España	NPS PaP Score	P MC	Terminal ESAD Residenc Sv Oncol.	459	NPS > capacidad predictiva que PaP Score a 15,30 y 60 días. (AUC 0,77 vs 0,68)
Proctor ²⁵² 2011 RU	GPSm NLR PLR PI PNI	P	Cáncer cualquier estadio Registro oncológ	8759	GPSm y PI > diferenciación grupo de buen o mal PR vs NLR, PLR o PNI. Elevación de PCR, leucocitosis e hipoalbuminemia son los valores con más peso PR
Maltoni ³⁴⁵ 2012 Italia	PaP Score D-Pap sco PPI PPS	P MC	Terminal Hospice	549	PaP Score y D-PaP Score > capacidad predictiva que PPI o PPS: AUC 0,72 y 0,73 (PPI:0,62;PPS 0,63). Sin analítica PPI y PPS más sencillas, enfermería
Yoon ³⁹⁹ 2013 Corea	PaP Score D-Pap sco PPI OPS	R UC	Terminal UCPA	94	Pap S (AUC: 0,80) y D-Pap S (0,78) > que OPS (0,75)> que PPI (0,69) a 3 smn y 30 días. PPI < discriminación grupos de riesgo
Kim ⁴⁰⁰ 2014	PaP Score PPI	R MC (2)	Terminal Hospice	415	Capacidad PR de PaP Score > que PPI y PPS (AUC 0,8 vs 0,65 vs 0,7)

Corea	PPS				
Baba ³³⁹	PaP Score	P	QMT	2361	Todas exactitud ≥70%. Si QMT >74%. PPI < exactitud PR. (C-index: PaP y D-PaP =0,83.PPI=0,76)En domicilio, no analítica y no procedimientos invasivos (PPI y PiPS-A (web)> que PaP Score, D-PaP Score y PiPS-B). Si analítica y > exactitud: PaP Score, D-PaP Score y PiPS-B (web)
2015	D-Pap sco	MC	ESHCP		
Japón	PPI PiPS-A y B modificad		UCPA ESAD		
Chou ³⁵²	PPI	R	ESHCP	217	PPI >GPS y que ICC en neoplasias hematológicas. PPI ≤4+ICC≥1 y PPI>6+GPS 1-2 mejor predicción.
2015	Charlson (ICC)	UC			
Taiwan	GPS				

Pac: Paciente; n: número; P: Prospectivo; R:Retrospectivo; MC: Multicéntrico ; UC: Unicéntrico; Spv: supervivencia; smn:semana; sv Oncol: Servicio de Oncología; OPS :Objective Prognostic Score ; PiPS: Prognosis in Palliative Care Study ; NPS: Nomograma pronóstico de supervivencia; GPSm: Glasgow Prognostic Score modificado; NS: no significativa; PR: Pronóstica; QMT: quimioterapia; ESAD: Equipo de soporte de atención domiciliaria; ESHCP: Equipo de soporte hospitalario de Cuidados Paliativos, UCPA: Unidad de cuidados paliativos agudos. UCPMLE: Unidad de cuidados paliativos media y larga estancia (*Hospice*).ICC: índice de comorbilidad de Charlson; RU: Reino Unido

5.12 Modelos predictivos desarrollados para ensayos en Fase I

Para incluir pacientes con cáncer avanzado en ensayos clínicos en fase I, es necesario que, además de haber progresado a varias líneas de quimioterapia, tengan una buena situación funcional y una probabilidad de supervivencia superior a 90 días. En la tabla 6 se ven algunos de los modelos predictivos que se han desarrollado para elegir candidatos a entrar en estos ensayos. La mediana de supervivencia de los pacientes incluidos en estos estudios fue de 31 semanas⁴⁰¹. La mayoría de los trabajos utilizan el ECOG como medida funcional y parámetros analíticos, como LDH y albúmina. Muchos son estudios retrospectivos y realizados con pocos pacientes (ANEXO E).

Tabla 6: Índices o Modelos predictivos para ensayos en fase I en cáncer avanzado

Autor	Nombre del Modelo	Tipo de estudio	n	Validación (n pac)	Variables incluidas	Exact AUC	SS%	Espec %	Validación externa o temporal
Bachelot ⁸² 2000 Francia		R UC	154	No	LDH, ECOG				No
Arkenau ⁴⁰² 2008 RU	Royal Marsden Hospital (RMH) score	R UC	212	Si (P,UC) y (T) ⁴⁰³ (312)	Albúmina, Metástasis, LDH	0,79			Validación temporal en =institución y cohorte externa
Penel ⁴⁰⁴ 2008 Francia		R UC	156	Si (E)R y MC (257) y (128) ⁴⁰⁵	Albúmina Linfocitos	0,74-0,88			Validación externa
Chau ⁸³ 2011 Canadá	Prince Margaret Hospital Index (PMHI)	R UC	233	No	Albúmina, Número de metástasis, ECOG	0,78	61	83	Validación en Canadá (RMH)
Füßenich ⁴⁰¹ 2011 Holanda	Nijmegen Prognostic Score	P UC	122	No	LDH, Hemoglobina, Sodio				No
Stavraka ⁸⁴ 2014 RU	Hammersmit Score (HS)	P MC	126	Si (E) ⁸⁴ (107)	Albúmina, LDH, sodio	0,72			Validación externa = características cohorte inicial
Pinato ⁸⁵ 2014 RU	Inflammatio based Score	R UC	118	Si (E) ⁸⁵ (126)	ECOG NLR	0,72			Validación externa

Pac: Paciente; n: número; P: Prospectivo; R: Retrospectivo; MC: Multicéntrico; UC: Unicéntrico; SS: sensibilidad; Esp: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; (T): Validación temporal; (E): Validación externa; NLR: Ratio Neutrófilo/Linfocitos; Mtx: Metástasis; RMH: Royal Marsden Hospital; RU: Reino Unido

5.13 Otros modelos pronósticos

Además de los modelos pronósticos desarrollados específicamente para distintos tipos de tumores⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸, hay otros modelos que intentan predecir supervivencia en situaciones clínicas concretas y que pretenden ayudar así en la toma de decisiones. En este sentido, por ejemplo, se han desarrollado y validado escalas pronósticas en pacientes con cáncer avanzado que requieren nutrición parenteral domiciliaria⁴⁰⁹ o la colocación de una nefrostomía paliativa⁴¹⁰, para valorar el tratamiento con radioterapia holocraneal en pacientes con melanoma metastásico⁴¹¹ o para decidir segunda línea de quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón avanzado⁴¹².

A pesar del conocimiento cada vez mayor sobre los factores pronósticos en el cáncer avanzado o terminal y la existencia, como hemos visto, de muchos índices o modelos predictivos³²⁶, éstos se utilizan poco en la práctica clínica habitual. En ocasiones esto se debe a la complejidad del modelo, la dificultad para generalizar los resultados y para “acertar” en el pronóstico. Además aún es necesario validar muchas de las escalas pronósticas ya existentes en cohortes independientes de pacientes. El Grupo de Trabajo de la Red de Investigación de la Asociación Europea de Cuidados Paliativos hace referencia a este aspecto: “No hay un estudio sobre factores pronósticos destinado a evaluar si una predicción precisa de la supervivencia puede mejorar la atención clínica real; es decir, no hay un estudio de impacto sobre el papel de las herramientas de pronóstico en la mejora de decisiones en el cáncer avanzado”. Sin embargo, el grupo de trabajo recomienda que los médicos tengan en cuenta la esperanza de vida al tomar decisiones en estos pacientes. Por lo tanto, hay una brecha traslacional entre la “ciencia básica” de la predicción de supervivencia y su aplicación en la práctica clínica^{326,327}.

Lo que parece claro es que si fuéramos capaces de elaborar un índice pronóstico sencillo, objetivo, práctico y fácil de manejar a la hora de tomar decisiones en la cabecera del enfermo, conseguiríamos sin duda una mejor atención al final de la vida.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1 JUSTIFICACIÓN DE LA HIPÓTESIS

La predicción de la supervivencia que tendrán los pacientes con cáncer avanzado es una tarea esencial en cuidados paliativos. En primer lugar porque permite la adecuada selección de pacientes para los programas de cuidados paliativos. En segundo lugar, ayuda a determinar los cuidados más adecuados para el bienestar de los pacientes y el mejor sitio para su atención⁵⁸. En tercer lugar, facilita el proceso de toma de decisiones tanto para los profesionales sanitarios como para los pacientes y sus familiares⁶³. En función de la supervivencia tendremos que decidir sobre las opciones de tratamiento sopesando el tiempo de vida del paciente, la efectividad y la toxicidad del mismo. En cuarto lugar porque los pacientes y sus familiares pueden querer ser informados acerca del tiempo que les queda de vida⁶⁹⁻⁷¹. Por último, dado que el gasto generado por los pacientes oncológicos avanzados en el último mes de vida es muy elevado, la predicción de supervivencia permitiría una utilización más racional de los recursos diagnósticos y terapéuticos^{61,62}. De acuerdo con todo lo anterior, podemos decir que la estimación de supervivencia es un elemento vital en la toma de decisiones al final de la vida.

Para los profesionales que tratan pacientes con cáncer avanzado, la predicción de la supervivencia puede resultar extremadamente difícil por varios motivos, como son, la gran variabilidad en la evolución clínica, la escasa formación y entrenamiento de los médicos y la limitada disponibilidad de parámetros objetivos. No hay criterios definidos para determinar el tiempo de supervivencia de una manera exacta. Esta incertidumbre afecta de manera muy importante a las decisiones que los médicos adoptan sobre el tratamiento y los cuidados de los pacientes oncológicos que se encuentran al final de la vida.

Con frecuencia los profesionales utilizan su propia estimación de esperanza de vida basada en la valoración y juicio clínico para tomar decisiones sobre los pacientes. Sin embargo, esta predicción clínica de supervivencia (PCS) conlleva subjetividad y depende en gran medida de la experiencia clínica. Hay una gran variabilidad en los distintos trabajos sobre su “capacidad de acierto” que puede oscilar entre un 23% a casi un 80%⁹⁹. Además, hay una tendencia señalada en muchos de ellos, a sobreestimar

entre 2 y 5 veces la supervivencia^{91,99,103,176,413}. A medida que la enfermedad avanza, suele haber un declinar progresivo durante meses o años que se hace más rápido en las últimas semanas de vida⁸⁶. El factor más importante para los profesionales que tratan enfermos con cáncer avanzado es, poder determinar, en qué momento este declinar es irreversible.

En las últimas décadas se han evaluado más de 150 variables pronósticas diferentes y desarrollado numerosos índices y modelos pronósticos con el objetivo de mejorar la predicción de supervivencia en pacientes con cáncer avanzado y terminal³²⁶. Sin embargo, a pesar de la existencia de estas escalas, es poco habitual que se utilicen en la práctica clínica y que influyan realmente en la toma de decisiones. Muchos de estos índices pronósticos, desarrollados en su mayoría en distintos ámbitos, no están correctamente validados⁹⁴. Además, muchos de ellos incluyen demasiadas variables subjetivas y son complejos de utilizar, lo que influye en la escasa utilización de estos índices en la práctica clínica diaria³²⁷. La posibilidad de construir un modelo pronóstico con variables objetivas y fácilmente medibles, en donde la experiencia del médico, aunque se tenga en cuenta, no tenga un peso excesivo, es probable que lo haga más manejable y práctico a la hora de tomar decisiones en pacientes con cáncer avanzado.

Por otro lado, disponemos de pocos estudios y modelos pronósticos para predecir la mortalidad de los pacientes ingresados en UCPA. Es habitual utilizar modelos similares, por ejemplo, al ingreso en la UCI que tiene tasas de mortalidad de alrededor del 25%, no tan alejada de la tasa de mortalidad de una UCPA. La identificación de variables que puedan detectar precozmente a aquellos pacientes que tienen un alto riesgo de fallecer durante el ingreso tiene una importante implicación práctica y ética²⁴¹.

Por este motivo quisimos determinar cuáles eran los factores pronósticos que más influencia tenían en la supervivencia en una cohorte de pacientes con cáncer avanzado ingresados en una Unidad de Cuidados Paliativos de un Hospital de tercer nivel y construir a partir de los mismos un modelo pronóstico, lo más sencillo y objetivo posible, que nos ayudara en la toma de decisiones. Quisimos también comparar nuestro score con otros índices pronósticos desarrollados previamente como el Palliative Prognostic Score (PaP Score), Delirium Palliative Prognostic Score (D-PaP Score), Palliative Prognostic Index (PPI), Glasgow Prognostic Score modificado (GPSm) y

Nomograma Pronóstico de supervivencia (NPS). Finalmente quisimos identificar los factores relacionados con el riesgo de fallecimiento durante el ingreso en nuestra unidad.

El objetivo principal de nuestro estudio, por tanto, fue conocer si se podía elaborar un modelo pronóstico con buena capacidad predictiva, que fuera práctico y lo más objetivo posible en pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Paliativos Agudos, así como realizar una comparación con otros scores pronósticos.

2 HIPÓTESIS DE TRABAJO

Este estudio se basa en la hipótesis de que la utilización de parámetros funcionales, clínicos y analíticos objetivos y fácilmente medibles en la elaboración de un modelo pronóstico ayuda en la predicción de supervivencia en una cohorte de pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Paliativos.

3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

3.1 Objetivo principal

Determinar cuáles son los factores predictivos de supervivencia en una cohorte de pacientes con cáncer avanzado ingresados en una Unidad de Cuidados Paliativos de un Hospital de tercer nivel y construir un modelo pronóstico.

3.2 Objetivos secundarios

1. Comparar el nuevo modelo pronóstico desarrollado con modelos pronósticos previamente descritos (PAP Score, Delirium PaP Score, PPI, GPSm y NPS) en una cohorte de pacientes con cáncer avanzado ingresados en una Unidad de Cuidados Paliativos de un Hospital de tercer nivel.
2. Identificar los factores predictivos de muerte en el primer ingreso en la misma cohorte.

PACIENTES Y MÉTODOS

1 DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, de cohortes prospectivo realizado en la Unidad de Cuidados Paliativos Agudos del Hospital Universitario La Paz de Madrid. Este hospital es el centro de referencia para la población correspondiente al área sanitaria 5 de la Comunidad de Madrid que incluye una zona urbana y municipios del Área Norte de Salud de la Comunidad de Madrid. La población asignada al Hospital Universitario La Paz es de cerca de 500.000 habitantes según datos de la Memoria del Hospital del año 2013. El hospital cuenta con más de 1.200 camas.

La Unidad de Cuidados Paliativos Agudos (UCPA) es una unidad de hospitalización específica. Inició su actividad en mayo de 2008. Consta de 13 camas y es atendida por un equipo experto multidisciplinar. Atiende a pacientes con enfermedad avanzada y terminal, tanto oncológicos como no oncológicos. Los pacientes ingresan en la unidad cuando hay una elevada carga sintomática que dificulta el manejo óptimo en domicilio o en otros servicios hospitalarios así como complicaciones médicas agudas y situaciones de final de vida. Parte del equipo médico que atiende la UCPA realiza actividad de interconsulta mediante el Equipo de Soporte Hospitalario de Cuidados Paliativos (ESHCP) de manera rotatoria. Los ingresos en la UCPA se hacen tras valoración por los médicos de este equipo de soporte. Es habitual que, en el caso de los pacientes oncológicos, el ingreso se realice también tras valoración previa por el Servicio de Oncología o una vez que el paciente haya sido identificado por este servicio como paliativo. Aunque en muchos casos se ha suspendido el tratamiento con quimioterapia al ingreso en UCPA, es posible el ingreso de pacientes en tratamiento activo si se considera que pueden beneficiarse del mismo por la complejidad sintomática. En estos casos siempre hay lógicamente una solicitud o valoración previa por parte del Servicio de Oncología.

2 PACIENTES

La selección de los participantes se realizó mediante una inclusión sistemática consecutiva de pacientes que ingresaron en la Unidad de Cuidados Paliativos Agudos del Hospital Universitario La Paz durante la ventana de tiempo determinada como período de inclusión. Por lo tanto, este muestreo consecutivo nos proporcionó una muestra representativa de la población diana.

Los criterios de inclusión y exclusión utilizados fueron:

2.1 Criterios de inclusión

1. Pacientes con cáncer avanzado y terminal que ingresaron en la Unidad de Cuidados Paliativos Agudos (UCPA) del Hospital Universitario La Paz entre enero de 2012 y abril de 2015 para control sintomático. En caso de que el paciente ingresara varias veces en la Unidad, sólo se recogieron los datos relacionados con el primer ingreso.
2. Que el ingreso en la Unidad se hiciera tras valoración directa por los médicos del ESHCP o de la UCPA. De esta manera se confirmaba que los pacientes incluidos en el estudio eran pacientes con criterios de enfermedad oncológica avanzada, terminal y criterios de complejidad.
3. Como criterio de enfermedad oncológica avanzada y terminal se consideró:
 - a. Paciente con tumor sólido o hematológico diseminado o localmente recurrente, avanzado y en progresión.
 - b. No posibilidad o ineficacia de tratamiento específico antitumoral. En algunos casos se admitieron pacientes complejos en tratamiento con quimioterapia con un objetivo claramente paliativo, previa consulta y valoración por el Servicio de Oncología. La administración de tratamiento con radioterapia o tratamiento hormonal tuvo asimismo un objetivo puramente paliativo.
 - c. Expectativa de vida limitada.

2.2 Criterios de exclusión

1. Pacientes con criterios de terminalidad no oncológica
2. Pacientes que no cumplían criterios de terminalidad
3. Ingresos sucesivos del mismo paciente

3 DESARROLLO DEL ESTUDIO

La recogida de datos se realizó durante las primeras 72 horas de ingreso del paciente en la Unidad de Cuidados Paliativos. El seguimiento de los pacientes se realizó desde el ingreso hasta el fallecimiento en la UCPA o, a través de los equipos responsables, hasta el fallecimiento en los distintos recursos a los que se derivaron al alta.

El tiempo de supervivencia se definió como el periodo comprendido entre la fecha de ingreso en UCPA hasta la fecha de fallecimiento.

La fecha de fallecimiento de los pacientes que lo hicieron fuera de la Unidad se obtuvo a través de los recursos a los que se derivaron (ESAD, UCPMLE) y del sistema de información del hospital (Estación Clínica). En caso de no disponer de esa fecha se consultó el Sistema de información poblacional de la Comunidad de Madrid (Centro de Información Básica Estratégica para los Entornos Sanitarios de la Comunidad de Madrid, CIBELES). Finalmente, para aquellos casos en los que no se obtuvo la fecha con este sistema, se realizó contacto telefónico directo con los familiares. En la fecha de cierre del estudio, los pacientes que permanecieron vivos fueron censurados.

4 VARIABLES DEL ESTUDIO

4.1 Variable dependiente

La variable dependiente del estudio fue la supervivencia, definida como el tiempo desde ingreso en UCPA hasta el fallecimiento. Se eligió este tiempo ya que interesaba predecir la supervivencia en el momento en el que el paciente ingresaba en la Unidad, entre otras cosas, para adecuar las pruebas diagnósticas y los tratamientos en función de la expectativa de vida, para informar a la familia y/o al paciente si este era su deseo y para la organización de cuidados.

4.2 Variables independientes

Las variables independientes se seleccionaron a partir de una extensa revisión de los estudios sobre factores pronósticos eligiendo para su inclusión aquellas variables que habían mostrado mayor valor predictivo en el análisis multivariante de dichos trabajos. También se incluyeron otras variables con el fin de describir mejor la muestra de pacientes aunque no se utilizaron posteriormente para el análisis de supervivencia. Por cada paciente incluido en el estudio se cumplimentó una hoja de recogida de datos (Anexo C), donde se hicieron constar las variables seleccionadas para el estudio, que pueden verse en la Tabla 7.

Tabla 7: Variables seleccionadas en el estudio

Variables sociodemográficas	Sexo			
	Edad			
	Procedencia del ingreso			
	Estancia			
	Ubicación al alta			
	Lugar de fallecimiento			
Variables relacionadas con el tumor	Localización tumoral			
	Localización de las metástasis			
	Número de metástasis			
Variables de seguimiento	Tiempo diagnóstico a fase terminal			
	Tiempo inicio de CP a fallecimiento			
	Tiempo inicio de CP a ingreso			
Variables clínicas	Motivo de ingreso			
	Síntomas ESAS	Dolor	Disnea	
		Nauseas, Vómitos	Astenia	
		Anorexia	Tristeza	
		Ansiedad	Somnolencia	
		Insomnio	Malestar general	
	ESAS Global Distress Score			
Signos	Frecuencia cardiaca	Edemas		
Variables de Funcionalidad	ECOG			
	PPS	Previo	Al ingreso	
		Porcentaje de caída		
	Barthel	Previo	Al ingreso	
		Porcentaje de caída		
Variables cognitivas y psicológicas	Test de Pfeiffer			
	Delirium			
	Depresión			
	HADS	Ansiedad	Depresión	
	CAGE			
Variables nutricionales	Valoración Global Subjetiva			
Variables de comorbilidad	Índice de comorbilidad de Charlson			
	Índice de comorbilidad de Charlson corregido edad			
Variables analíticas	Leucocitos	Neutrófilos n abs	Neutrófilos %	
	Linfocitos n abs	Linfocitos %	NLR	
	Hb	Plaquetas	PLR	
	Albúmina	Proteínas Totales	PCR	
	Sodio	Calcio	Calcio corregido	
	Creatinina	LDH	Bilirrubina	
	Variables terapéuticas	QMT previa	Tiempo QMT ingreso	Tiempo QMT exitus
RT en ingreso		Tiempo RT y exitus	Téc. Interv. Analgésicas	
Téc. Interv. no analgésicas		Bifosfonatos/ Denosumab	Heparina	
Nutrición parenteral				
Índices pronósticos de supervivencia		PaP Score	Delirium PaP Score	PPI
	GPSm	NPS		

Téc. Interv.: Técnicas intervencionistas; n abs: número absoluto

a) Variables socio-demográficas

- Edad, en años, en el momento de ingreso en la Unidad. Se establecieron las siguientes categorías: <65, 65-80 y > 80 años;
- Género (Hombre o Mujer);
- Procedencia del ingreso: Urgencias, Domicilio (pacientes procedentes de Consultas externas, Hospital de Día o de ESAD), Plantas de hospitalización oncológica (Oncología Médica, Radioterápica, Hematología y Ginecología Oncológica), Plantas de Hospitalización no oncológica (resto de Servicios), UCPMLE (Unidad de Cuidados Paliativos de Media y Larga Estancia), Otros (Otros hospitales o domicilios fuera del área de influencia del Hospital La Paz).
- Lugar de fallecimiento: UCPA, UCPMLE, Hospital (Urgencias y otras plantas de hospital distintas a UCPA), Domicilio (incluyendo Residencias).

b) Variables relacionadas con el tumor

- Tumor primario: Cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, otros tumores gastrointestinales (se incluyó cáncer de esófago, estómago, páncreas, vía biliar y hepatocarcinoma), cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, tumores hematológicos, tumores urinarios (se incluyó cáncer de vejiga, vías urinarias, renal y próstata), tumores ginecológicos (se incluyó cáncer de ovario, endometrio y cérvix) y otros (se incluyó melanoma, tumores de SNC, tumores de origen desconocido, sarcomas y tumores óseos). Algunos estudios realizados para desarrollar índices pronósticos sólo incluyeron tumores sólidos y excluyeron los tumores hematológicos, los linfomas e incluso el cáncer renal por su posible influencia en las variables analíticas^{238,257,270,272,306,330,332,354}. Otros estudios incluyeron estos tumores^{151,175,315,331,385,391} y otros no lo especificaron claramente^{234,236,414}. Nosotros decidimos incluir tanto tumores sólidos como hematológicos.
- Número de órganos metastatizados: 0-1 o ≥ 2
- Localización de metástasis: Pulmón, hígado, cerebro, hueso, pleura, peritoneo, ganglios, otras.

c) Variables de seguimiento

- Tiempo en meses, desde el diagnóstico del tumor hasta el inicio de la fase terminal. Para establecer el inicio de la fase terminal de una manera más objetiva se consideró que esta fase se iniciaba en el momento en que el paciente se derivaba a un recurso de paliativos, o en su defecto hasta primer ingreso en UCPA (TTD)^{151,257}.
- Tiempo en días desde el inicio de CP hasta la fecha de fallecimiento.
- Tiempo en días desde la fecha de ingreso en UCPA hasta la fecha de fallecimiento o supervivencia.
- Tiempo en días desde la fecha de ingreso hasta el alta o estancia media.

d) Variables clínicas

- Síntoma principal que motivó el ingreso.
- Síntomas al ingreso: Se utilizó la escala Edmonton Symptom Assessment System²¹³ (ESAS) traducida y validada al castellano²¹⁶ para evaluar 10 síntomas. La versión²²¹ que utilizamos incluye los siguientes síntomas: dolor, disnea, náuseas-vómitos, astenia, anorexia, tristeza, ansiedad, somnolencia, insomnio y malestar general. Aunque en ésta versión de la escala²²¹ se deja la posibilidad de incluir dos síntomas más, referidos por el paciente, éstos no se incluyeron en nuestro análisis. Se evaluó la existencia de estreñimiento como Sí/No. La evaluación sintomática se hizo preguntando verbalmente al paciente la puntuación de 0 a 10 (Escala Verbal Numérica, EVN) con la ayuda de la enfermera o médico de la Unidad para explicar, si era necesario, la forma de puntuar y transcribir la puntuación. Es, por tanto, una puntuación referida por el paciente. Si al paciente le costaba puntuar se le preguntaba mediante categorías si el síntoma era leve, moderado o severo o “flojo”, “medio” o “fuerte” o se recogía mediante escala visual analógica o escala de “caras” (ANEXO C). En caso de deterioro cognitivo o delirium, la valoración de algunos síntomas se hizo con enfermería o con un cuidador suficientemente familiarizado con el paciente. La valoración del síntoma hizo referencia a la intensidad media del mismo durante las últimas 24 horas.

Para analizar la intensidad del síntoma se establecieron cuatro categorías, de acuerdo a las utilizadas en una revisión sistemática sobre el ESAS⁴¹⁵:

- Pacientes que no presentaban el síntoma, 0
- Pacientes que tenían el síntoma leve, 1-3
- Pacientes que tenían el síntoma moderado, 4-6
- Pacientes que tenían el síntoma severo, 7-10

La puntuación ≥ 4 se consideró clínicamente significativa, también de acuerdo a dicha revisión⁴¹⁵. La valoración sintomática se hizo en las primeras 72 horas del ingreso.

- La carga sintomática se calculó mediante el ESAS Global Distress Score²¹³. Este score se calcula sumando la puntuación de 9 síntomas recogidos en el ESAS (excepto el insomnio). La puntuación va de 0 a 90. Se establecieron tres grupos en base a estudios previos²²²: 0-30; 31-60 y de 61 a 90.
- Signos en la exploración física al ingreso
 - Frecuencia cardíaca (latidos por minuto, lpm), medida mediante exploración física o esfigmomanómetro automático. Se establecieron dos categorías < 100 lpm o ≥ 100 lpm, límite similar al de la mayoría de los estudios consultados^{149,220,241,243}.
 - La existencia de edemas en miembros inferiores se evaluó como Sí/No en función de su presencia o ausencia¹⁷⁴, sin tener en cuenta la severidad de los mismos.

e) Variables de funcionalidad

Para evaluar la funcionalidad y las ABVD se utilizaron escalas ampliamente utilizadas en el ámbito de la oncología, de los cuidados paliativos y de la geriatría. Estas escalas fueron el Índice de Karnofsky¹¹⁷, el ECOG¹²³, la Palliative Performance Scale¹²⁶ y el Índice de Barthel¹⁴⁶. (ANEXO D). La valoración de la funcionalidad en el mes previo y al ingreso se realizó por un profesional del equipo de CP (enfermera o médico), con ayuda de la información aportada por el paciente y/o su familia.

- Se realizó la Palliative Performance Scale (PPS)¹²⁶ en el mes previo y al ingreso. El rango de puntuación es de 0-100, siendo 0 un paciente fallecido y 100% un paciente totalmente ambulatorio y saludable, con incrementos de 10 puntos. Se utilizaron las categorías propuestas por Morita et al.^{132,174}, con PPS 10-20%, PPS

30-50 % y PPS \geq 60% que representan curvas de supervivencia con diferencias significativas en pacientes oncológicos ingresados en UCPA, con una mediana de supervivencia de 27 días. Un PPS \leq 50 se corresponde con un paciente dependiente¹³².

Se calculó el porcentaje de caída de la funcionalidad en este periodo de tiempo.

La fórmula para su cálculo fue:

$$\frac{(\text{PPS previo}-\text{PPS al ingreso}) \times 100}{\text{PPS previo}}$$

Los intervalos que hemos utilizado en nuestro estudio son los que propone Chan et al.¹⁶¹ en un estudio prospectivo realizado en un hospital de agudos: \leq 10% ,11-30 % y $>$ 30% que representan ausencia de cambio o cambio leve, cambio funcional moderado y gran deterioro funcional respectivamente.

- Se calculó el Índice de Barthel¹⁴⁶ en el mes previo y al ingreso (puntuación de 0-100

Se establecieron las siguientes categorías para interpretar mejor los grados de dependencia^{416,417} :

- Barthel 0-15 (dependencia total)
- Barthel 20-35 (dependencia grave)
- Barthel 40-55 (dependencia moderada)
- Barthel 60-90 (dependencia leve)
- Barthel 95-100 (independientes)

Se consideró funcionalmente dependiente a un paciente con un Barthel $<$ 60.

Se calculó el porcentaje de caída de la funcionalidad en este periodo de tiempo.

La fórmula para su cálculo fue:

$$\frac{(\text{Barthel previo}-\text{Barthel al ingreso}) \times 100}{\text{Barthel previo}}$$

Se establecieron los mismos porcentajes de caída que para el PPS¹⁶¹. Preferimos utilizar estos intervalos y no la caída de puntos como en otros estudios¹⁴⁸, por unificar los criterios de caída funcional con ambas escalas.

- Escala ECOG¹²³. Se calculó el ECOG de manera indirecta, utilizando la equivalencia con el PPS según los resultados de estudios previos^{141,142}. Sólo se calculó el ECOG al ingreso.

Un PPS entre 60 y 100 se corresponde con ECOG 0-2 y un PPS \leq 50 se corresponde con un ECOG 3-4.

Un ECOG 3-4 identifica a un paciente dependiente.

- Índice de Karnofsky¹¹⁷. Se establecieron sólo dos categorías: $IK < 20$ e $IK \geq 20$, utilizando los datos recogidos en el PaP Score¹⁷³.

f) Variables cognitivas y psicológicas

- Se utilizó el Cuestionario de Pfeiffer al ingreso para medir el deterioro cognitivo^{418,419}. Este cuestionario se realizó por la enfermera o médico del equipo de CP. Se consideró que había deterioro cognitivo con un Pfeiffer ≥ 3 . Se establecieron las siguientes categorías⁴¹⁸:

- 0-2 errores: normal.
- 3-4 errores: deterioro mental leve.
- 5-7 errores: deterioro mental moderado.
- 8-10 errores: deterioro mental severo.

- Se evaluó la existencia de Delirium mediante diagnóstico clínico siguiendo los criterios del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition Test Revision (DSM-IV-TR)⁴²⁰. Con el fin de facilitar el diagnóstico también se utilizó el Confusion Assessment Method (CAM)³⁴⁰. Este algoritmo está validado en CP para el diagnóstico de delirium⁴²¹. (ANEXO D)

Para calcular la influencia del delirium en el pronóstico de supervivencia sólo se incluyó el delirium que apareció durante las primeras 72 horas del ingreso o fue motivo de ingreso. No se excluyó el delirium de etiología reversible o por fármacos.

- El diagnóstico de depresión se hizo mediante entrevista clínica de un médico/psicólogo siguiendo los criterios clínicos del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition Test Revision (DSM-IV-TR)⁴²⁰ y los criterios de Endicott⁴²². Se utilizó también la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)⁴²³. Esta escala está validada al español^{424,425}, en pacientes con cáncer y en CP⁴²⁶. Consta de una subescala de depresión y otra de ansiedad. La

puntuación de 0-7 se considera normal, 8-10 sintomatología leve y 11-21 sintomatología ansiosa o depresiva clínicamente significativa. (ANEXO D)

- Como método de screening de abuso de alcohol y/o dependencia se utilizó el cuestionario CAGE (Cutting down, Annoyance by criticism, Guilty feeling and Eye opener)⁴²⁷ realizado por médico/psicólogo. Una puntuación ≥ 2 se considera positiva. Está validado al español por Rodríguez-Martos y cols.⁴²⁸(ANEXO D).

g) Datos de comorbilidad asociada

Para medir la comorbilidad se utilizó el Índice de comorbilidad de Charlson (ICC)²⁹³ y el Índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad (ICCE)²⁹⁷. Se cumplieron los datos de acuerdo con el modelo original²⁹³. De acuerdo a la clasificación realizada por algunos autores se establecieron las siguientes categorías^{429,430}: Ausencia de comorbilidad: 0 puntos, Comorbilidad moderada: 1-5 puntos, Comorbilidad alta 6-10 puntos y comorbilidad muy alta > 10 . Una puntuación > 5 implica gravedad.

h) Valoración del estado nutricional

Se realizó mediante la valoración global subjetiva (VGS)¹⁸⁴, que es una herramienta de screening nutricional validada para pacientes oncológicos^{185,186}. Se clasificaron los pacientes, según la valoración del equipo multidisciplinar, en las siguientes categorías: Buen estado nutricional (categoría A), malnutrición moderada o sospecha de malnutrición (categoría B) y malnutrición severa (categoría C).

i) Variables analíticas

Se seleccionaron aquellas variables que habían demostrado más capacidad predictiva en la literatura revisada al respecto^{92,94,151,212,250,251}. Todas ellas procedían de una muestra de sangre periférica extraída al paciente en un periodo de tres días alrededor del ingreso. El método utilizado para la determinación de cada una de las variables analíticas fue el estándar del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario La Paz.

- Hemograma: Leucocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$), Neutrófilos ($\times 10^3/\text{mm}^3$ y porcentaje), Linfocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$ y porcentaje)¹⁷³, Ratio Neutrófilos/ Linfocitos (NLR)^{247,253}, plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$), Ratio Plaquetas/ Linfocitos (PLR)⁸⁵.
- Bioquímica: Proteínas (albúmina (g/dl) y PCR (mg/l)). Las proteínas totales sólo se incluyeron en el caso de no disponer de albúmina, Iones [sodio (mmol/l) y calcio (mg/dl)], Función renal (creatinina (mg/dl), LDH (UI/L) y bilirrubina (mg/dl).

Para el análisis de supervivencia se establecieron distintos intervalos o categorías en las variables analíticas de acuerdo con los datos encontrados en la literatura. Estas categorías se ven en la tabla 8.

Tabla 8. Categorización de las variables analíticas

VARIABLE	CATEGORÍAS				
HEMOGRAMA					
Leucocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	$\leq 8,5$	8,6 - 11	> 11		
Neutrófilos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	≤ 8	> 8,0			
Porcentaje de neutrófilos	$\leq 60\%$	> 60%			
Linfocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	$\leq 0,7$	0,8 - 1,0	>1,0		
Porcentaje de linfocitos	< 12%	12 - 19,9%	20% - 40%		
Ratio Neutrófilos/ Linfocitos (NLR)	≤ 5	> 5			
Hb (g/dl)	≤ 10	>10			
Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	≤ 350	> 350			
Ratio Plaquetas /Linfocitos (PLR)	≤ 300	> 300			
BIOQUÍMICA					
Albúmina (g/dl)	≤ 3	> 3			
Proteínas totales (g/dl)	Si no albúmina				
PCR (mg/L)	≤ 10	11 - 100	> 100		
Sodio (mmol/l)	≤ 125	126 - 129	130 - 134	135 -145	> 145
Calcio (mg/dl)	≤ 10	> 10			
Calcio corregido (mg/dl)	≤ 10	> 10			
Creatinina (mg/dl)	≤ 2	> 2			
LDH (UI/L)	≤ 250	> 250			
Bilirrubina (mg/dl)	≤ 2	> 2			

j) Variables terapéuticas

Son variables relacionadas con la administración de quimioterapia previa al ingreso y con los tratamientos recibidos durante el ingreso. Queríamos conocer si se habían administrado tratamientos con un objetivo meramente paliativo durante el ingreso, pero para los que se considera importante tener en cuenta la expectativa de

vida del paciente en el momento de su indicación y administración. También conocer el tiempo que había pasado entre la última quimioterapia, el ingreso y el fallecimiento y el motivo por el que se había administrado radioterapia, así como el tiempo que había pasado desde su administración hasta el fallecimiento.

- Tratamientos recibidos durante el ingreso: Agentes modificadores óseos (ácido zoledrónico o denosumab; se excluyó la administración de estos fármacos como tratamiento de la hipercalcemia), heparina profiláctica, técnicas intervencionistas no analgésicas (catéter torácico o peritoneal, stent digestivos, gastrostomía de alimentación o de descarga, filtro de vena cava, catéteres venosos o stent vasculares, derivación ventrículo-peritoneal), técnicas intervencionistas analgésicas (bloqueos plexo y bloqueos simpáticos, analgesia espinal, bloqueos de nervios periféricos), cirugía paliativa, nutrición parenteral total. Estas variables se recogieron de manera cualitativa analizando exclusivamente la ausencia o presencia de dichos tratamientos en cada paciente.
- Fecha del último ciclo de quimioterapia administrado. Se calculó el tiempo desde último ciclo hasta la fecha de defunción. Este dato sólo pudo ser evaluado en los pacientes que fallecieron en la UCPA.
- Radioterapia administrada durante el ingreso y motivo de dicho tratamiento (radioterapia antiálgica, hemostática, urgencia oncológica (compresión medular), holocraneal, tras cirugía de fractura patológica u otras). Fecha de su administración. Se calculó tiempo desde su administración a la fecha de defunción.

k) Predicción clínica de supervivencia

Fue definida como la estimación relativa a la supervivencia, que realizaban los profesionales del equipo de CP, a partir de su experiencia e impresión clínica en los tres primeros días de ingreso en la unidad. Se categorizaron en periodos de semanas siguiendo el modelo del PaP Score¹⁷³: 1-2 semanas, 3-4 semanas, 5-6 semanas, 7-10 semanas, 11-12 semanas y > 12 semanas de supervivencia.

I) Variables sobre índices pronósticos de supervivencia

Se utilizaron aquellos índices pronósticos más ampliamente utilizados y validados en los estudios realizados sobre predicción de supervivencia (PaP Score¹⁷³, Delirium PaP Score²⁰⁰, PPI¹⁷⁴, GPS²⁶⁴), así como el NPS¹⁵¹. (ANEXO D).

PaP Score:

- 1) Disnea: presencia (1 punto) o ausencia (0). Se consideró presencia de disnea si $EVN \geq 3$, si era lo suficientemente severa como para limitar la actividad o si aparecía en reposo
- 2) Anorexia: presencia (1,5 puntos) o ausencia (0). Se consideró presencia si $EVN \geq 3$
- 3) IK (0 si $> 20\%$ ó 2,5 puntos si 10%-20%)
- 4) Predicción clínica de supervivencia (0 puntos si >12 semanas, 2 puntos si 11-12 semanas; 2,5 puntos si 7-10 semanas; 4,5 puntos si 5-6 semanas; 6 puntos si 3-4 semanas y 8,5 puntos si 1-2 semanas)
- 5) Número total de leucocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$): 0 puntos si 4.800-8.500; 0,5 puntos si 8501-11.000; 1,5 puntos si > 11.000 .
- 6) Porcentaje de linfocitos: 0 puntos si 20-40%, 1 punto si 12-19,9% y 2,5 puntos si $< 12\%$

PaP Score A ($\leq 5,5$): $>70\%$ supervivencia a un mes
PaP Score B (5,6-11): 30-70% supervivencia a un mes
PaP Score C (11,1-17,5) : $< 30\%$ supervivencia a un mes

D-PaP Score: Igual que PaP Score pero añadiendo delirium (diagnosticado clínicamente DSM-IV y CAM): presencia (2 puntos) o ausencia (0 puntos)

D-PaP Score A (≤ 7): $>70\%$ supervivencia a un mes
D-PaP Score B (7,1-12,5): 30-70% supervivencia a un mes
D-PaP Score C (12, 6-19, 5) : $< 30\%$ supervivencia a un mes

PPI:

- 1) PPS (0 puntos si $\geq 60\%$, 2,5 puntos si 30-50%, 4 puntos si 10- 20%)
- 2) Reducción de ingesta oral (0 puntos si normal (EVN ≤ 3), 1 punto si moderadamente reducida (EVN 4-6), 2,5 puntos si gravemente reducida (EVN > 6))
- 3) Edema: presencia (1 punto) o ausencia (0 puntos)
- 4) Disnea de reposo: presencia (3,5 puntos (EVN ≥ 7)) o ausencia (0 puntos (EVN < 7))
- 5) Delirium (diagnosticado clínicamente (DSM-IV)): presencia (4 puntos) o ausencia (0 puntos)

PPI < 5 : > 6 semanas de supervivencia
PPI 5-6: 3-6 semanas de supervivencia
PPI > 6 : < 3 semanas

GPSm:

- 1) Si PCR ≤ 10 mg/l (0 puntos)
- 2) Si PCR > 10 mg/l (1 punto)
- 3) Si PCR > 10 mg/l y albúmina $< 3,5$ g/dl (2 puntos)

Según estudio de De Paula et al.³⁶⁸

GPSm 0: 6 meses de supervivencia
GPSm 1: 3 meses de supervivencia
GPSm 2: 1 mes de supervivencia

NPS:

Para calcularlo se utilizó calculadora diseñada específicamente para el nomograma.

- 1) Score $< -0,45$: supervivencia 64-102 días (mediana SG 83 días)
- 2) Score $-0,45-0$: supervivencia 22-44 días (mediana SG 33 días)
- 3) Score $0-0,34$: supervivencia 20-28 días (mediana SG 24 días)
- 4) Score $> 0,34$: supervivencia 8-12 días (mediana SG 10 días)

5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La descripción de los datos se realizó en forma de frecuencias absolutas y relativas para datos cualitativos y mediante mínimo, máximo y media \pm desviación estándar o mediana (P50) y rango intercuartílico (P25-P75) para datos cuantitativos, según la distribución de los datos.

5.1 Fallecimiento en el primer ingreso

Se estimó el porcentaje de pacientes que fallecieron en el primer ingreso, calculando la proporción observada y el intervalo de confianza del 95%. Para comparar datos cuantitativos, entre los grupos definidos por los fallecidos durante el primer ingreso y supervivientes al primer ingreso, se calculó el test de la t-Student para datos independientes como prueba paramétrica y el test de la U de Mann-Whitney como prueba no paramétrica, en función de la distribución de los mismos. Los datos cualitativos se compararon usando el test de la chi-cuadrado χ^2 o el test exacto de Fisher. Para cuantificar el riesgo de fallecer en el primer ingreso en función de los factores asociados, se estimó mediante regresión logística binaria univariante los valores odds ratio 'OR' y su intervalo de confianza del 95%.

Se evaluó la capacidad discriminante de los modelos pronósticos clásicos (PaP Score, Delirium PaP Score, PPI) así como del NPS, mediante la estimación de las áreas bajo la curva ROC (Curva Operativa Característica) y sus correspondientes intervalos de confianza del 95%.

5.2 Supervivencia global. Análisis univariante

Se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar la distribución del tiempo de supervivencia, definido como el tiempo (en días) transcurrido entre el día del ingreso en UCPA y el día de exitus, para los pacientes que fallecieron o el último día de seguimiento para los no fallecidos. Para cada variable considerada como posible factor asociado a la supervivencia, se estimó la fuerza de asociación mediante modelos de regresión de Cox de riesgos proporcionales univariantes, en términos de 'Hazard-Ratios' y sus correspondientes intervalos de confianza del 95%.

5.3 Desarrollo del modelo pronóstico LaPaz Score

5.3.1 Parte objetiva del modelo

Se utilizó el modelo de regresión de Cox multivariante para desarrollar un nuevo índice pronóstico de mortalidad, usando como variable dependiente, la supervivencia del paciente. Siendo conscientes de algunas desventajas de los procedimientos de selección de variables (incluyendo los métodos por pasos) y ante la necesidad de reducir el número de variables, utilizamos las capacidades de selección de variables dentro del SAS PROC PHREG, siguiendo la siguiente estrategia para construir el score (variables a incluir y pesos de las mismas) : Con las variables significativas en el análisis univariante y utilizando un método de selección de variables por pasos hacia adelante ('Forward'), se ajustaron diversos modelos y se seleccionó aquel con mejor ajuste a los datos. El modelo con mejor ajuste fue aquel que presentó menor criterio de información de Akaike (AIC) ajustado por el número de variables. Se desarrolló un modelo pronóstico al que se llamó LaPaz Score. Este modelo pronóstico se representó en forma de nomograma.

Posteriormente se evaluó el rendimiento del modelo en términos de calibración y discriminación:

- La calibración global se analizó gráficamente usando los residuos de Cox-Snell del modelo de supervivencia ajustado, frente a los valores de supervivencia observados.
- La discriminación global del modelo se estimó mediante el índice de concordancia c de Harrell (C-index).
- Se establecieron 4 grupos de riesgo, siguiendo el método propuesto por Royston y Altman⁴³¹. Se dividió el modelo en 4 grupos a partir de los percentiles 16, 50 y 84, identificando los siguientes grupos de riesgo:
 - Buen pronóstico: Casos con puntuaciones inferiores al p16
 - Pronóstico moderado: Casos con puntuaciones desde p16 a p50
 - Mal pronóstico: Casos con puntuaciones desde p50 a p84
 - Muy mal pronóstico: Casos con puntuaciones superiores al p84
- Se estimó la curva de Kaplan-Meier y las medianas de supervivencia para cada uno de esos grupos de riesgo

- La calibración del modelo para la predicción de mortalidad a los 15, 30, 60 y 90 días, se realizó de manera gráfica para cada grupo de riesgo representando la supervivencia promedia estimada frente a la observada en cada tiempo.
- La capacidad discriminante del modelo para la predicción de mortalidad a los 15, 30, 60 y 90 días, se estimó mediante el valor del Área Bajo la Curva ROC (Curva Operativa Característica) para cada tiempo.

Se analizó la existencia de correlación con otros índices pronósticos clásicos (PaP Score, Delirium PaP Score, PPI) y NPS usando el coeficiente de correlación lineal rho de Spearman. Se evaluó la capacidad discriminante de LaPaz Score, frente a los modelos pronósticos clásicos y el NPS, mediante la estimación de las Áreas Bajo la Curva ROC (Curva Operativa Característica) y sus correspondientes intervalos de confianza del 95%.

5.3.2 Parte subjetiva del modelo. Predicción clínica de supervivencia

Se analizó la capacidad discriminante para la predicción de mortalidad de LaPaz Score a los 15, 30, 60 y 90 días, frente a PaP Score y Delirium PaP Score cuando se eliminó de estos la puntuación subjetiva, es decir los 0-8,5 puntos correspondientes a la predicción clínica de supervivencia (PCS), mediante un análisis de las correspondientes Áreas Bajo la Curva ROC para cada tiempo.

Por último se combinó la PCS con LaPaz Score. Esto se realizó de dos maneras:

1.- Utilizando la misma puntuación asignada en el modelo original del Pap Score. La combinación se hizo asignando un 75% del peso a LaPaz Score y un 25% a la PCS. Se eligió esta proporción porque no quisimos que la PCS tuviera excesivo peso dentro del score. Así obtuvimos el score al que hemos llamado "0,75 LaPaz Score + 0,25 PTOSPAP".

2.-Realizando una regresión de Cox estratificada en función de los grupos de riesgo definidos por LaPaz Score. Al estratificar se consideró que la función de riesgo basal era distinta para cada grupo pronóstico. Los puntos resultantes, entre 0 y 3, se sumaron a los de LaPaz Score.

De nuevo se comparó LaPaz Score con PCS, en cuanto a capacidad discriminante de mortalidad a los 15, 30, 60 y 90 días, mediante el correspondiente análisis ROC.

Los datos se analizaron con el programa estadístico SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA) y R version 5.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA) utilizando la biblioteca Hmisc y Harrell's Design (disponible en <http://biostat.mc.vanderbilt.edu/rms>). El valor umbral de significación fueron valores $p < 0,05$.

6 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todas las intervenciones y observaciones realizadas en los pacientes formaban parte de la práctica clínica habitual al ingreso en UCPA, por lo que no se consideró necesario obtener consentimiento informado de cada paciente.

Los procedimientos seguidos en este estudio estuvieron de acuerdo con las normas éticas de la Declaración de Helsinki.

El acceso a la Historia Clínica se realizó según lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y en La Ley General de Sanidad (art. 16.3 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la Autonomía del Paciente y Derechos y Obligaciones en materia de Información y Documentación Clínica).

La base de datos en la que se recogieron todas las variables fue aprobada por la Dirección del Hospital para su utilización en UCPA.

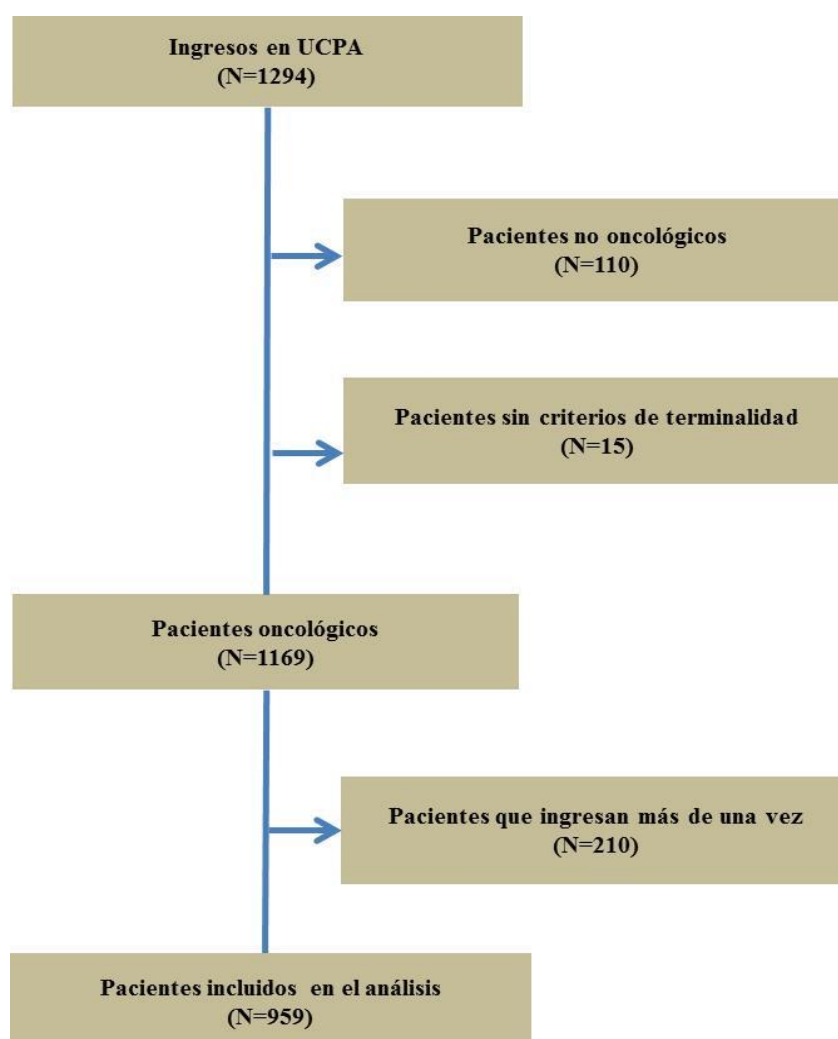
El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) (Anexo B, Carta de aprobación del CEIC).

RESULTADOS

1 PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

En el periodo comprendido entre enero de 2012 y abril de 2015 hubo 1.294 ingresos consecutivos en UCPA. Se excluyeron los pacientes no oncológicos (110 pacientes), los que no tenían criterios de terminalidad (15 pacientes) y los que ingresaron más de una vez (210 pacientes). Finalmente, se incluyeron en el análisis 959 pacientes. Durante el seguimiento sólo se perdió un paciente, del que se desconoció la fecha y lugar de fallecimiento. Este paciente se censuró para el análisis de supervivencia en la fecha de su última visita al hospital. También se censuraron para el análisis de supervivencia los 11 pacientes que permanecieron vivos en la fecha de cierre del estudio (Figura 5).

Figura 5. Pacientes incluidos en el estudio



2 VARIABLES ANALIZADAS

2.1 Características socio-demográficas

La media de edad de los pacientes (\pm desviación estándar) fue de $70,1 \pm 14,5$ años (rango de edad 16 a 103 años). Un 57,2% eran varones. Los datos sociodemográficos de la serie de pacientes se muestran en la Tabla 9.

La mayoría de los pacientes ingresaron procedentes del Servicio de Urgencias (41%) o de otras plantas de hospitalización (39%), sobre todo del Servicio de Oncología Médica (17 %).

Desde el domicilio ingresaron un 19% de los pacientes, derivados por ESAD (9%) o procedentes de Consultas Externas del Hospital (8,6%), fundamentalmente de las Consultas de Oncología Médica. La mayoría de estos pacientes ingresaron directamente en UCPA sin pasar por el Servicio de Urgencias. (Figura 6)

La estancia media de los pacientes ingresados en la Unidad fue de $10,44 \pm 8,4$ días.

Un 48% de los pacientes que ingresaron en UCPA fallecieron en el primer ingreso. Del 52% de pacientes que se fueron de alta tras el primer ingreso, un 35% fue a domicilio y un 17% a UCPMLE.

Respecto al lugar de fallecimiento, la mayor parte de los pacientes fallecieron en hospitales (85%); Un 57 % en UCPA, un 25 % en UCPMLE y un 2 % en otras plantas del hospital, incluido el Servicio de Urgencias. Sólo un 15% de los pacientes fallecieron en domicilio. Más del 90% de los pacientes fallecieron en un recurso de CP. Tabla 9

Figura 6. Procedencia de los pacientes

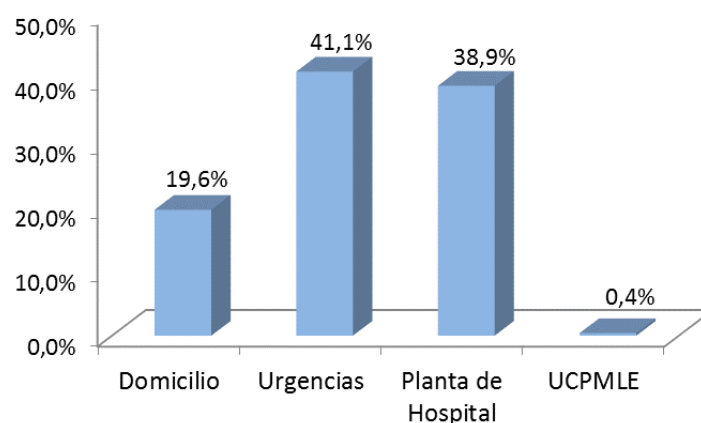


Tabla 9. Variables socio-demográficas

VARIABLES	N=959	%	Media	DS	Mediana	Rango (Rango IQ)
Sexo						
Hombres	549	57,2				
Mujeres	410	42,8				
Edad, años						
			70,1	14,5	72	16-103 (62-81)
< 65	295	30,8				
65-80	401	41,8				
>80	263	27,4				
Procedencia del ingreso						
Urgencias	394	41,1				
Domicilio	188	19,6				
ESAD	86	45,7				
Consultas Externas +	83	44,1				
Hospital de Día	12	6,3				
Otras Áreas	7	3,7				
Planta hospitalización oncológica	201	21				
Oncología Médica	165	82				
Oncología RT	13	6,5				
Hematología	14	6,9				
Ginecología Oncológica	9	4,4				
Planta hospitalización no oncológica	172	17,9				
Medicina Interna	66	38				
Cirugía General	32	18,6				
Digestivo	18	10,4				
Traumatología	13	7,5				
Otras*	43	25				
UCPMLE	4	0,4				
Estancia, días						
			10,44	8,4	9	0-72 (5-14)
Ubicación al alta						
Fallecidos en primer ingreso	460	48				
Domicilio	338	35,2				
UCPMLE	159	16,6				
Servicio de procedencia	2	0,2				
Lugar de fallecimiento						
	947**	98,7				
UCPA	545	56,8				
Domicilio	141	14,9				
UCPMLE	240	25,4				
Hospital	20	2,1				

+ Consultas Externas: Oncología médica y radioterapia, unidad del dolor, hematología, medicina interna, neumología, cirugía general, consulta de cuidados paliativos; UCPA: Unidad de cuidados paliativos aguda; ESAD: equipos de soporte de atención domiciliaria; UCPMLE: Unidad de cuidados paliativos de media y larga estancia. RT: Radioterapia; DS: Desviación estándar; Rango IQ: rango intercuartílico; *Otras plantas: neumología, neurología, nefrología, geriatría, cardiología, urología, ORL, neurocirugía, cirugía Vascul, UVI; ** De un paciente se desconoce el lugar de fallecimiento.

2.2 Variables relacionadas con el tumor

El tumor más frecuente fue el cáncer de pulmón seguido del colorrectal y de otros tumores digestivos no colorrectales, sobre todo cáncer de páncreas y de vía biliar. Otros datos referentes a la distribución por tumores aparecen en la figura 7 y en la tabla 10.

Más de un 60 % de los pacientes tenían múltiples localizaciones metastásicas, como se ve en la figura 8 y en la tabla 10, siendo las más frecuentes las ganglionares (49%), hepáticas (38%), pulmonares (35%) y óseas (33%). Sólo un 13% fueron tumores localmente avanzados. Un 20% tenían una única localización metastásica. Un 7% tenían una gran diseminación tumoral con 5 o más localizaciones metastásicas.

Figura 7. Localización del tumor primario

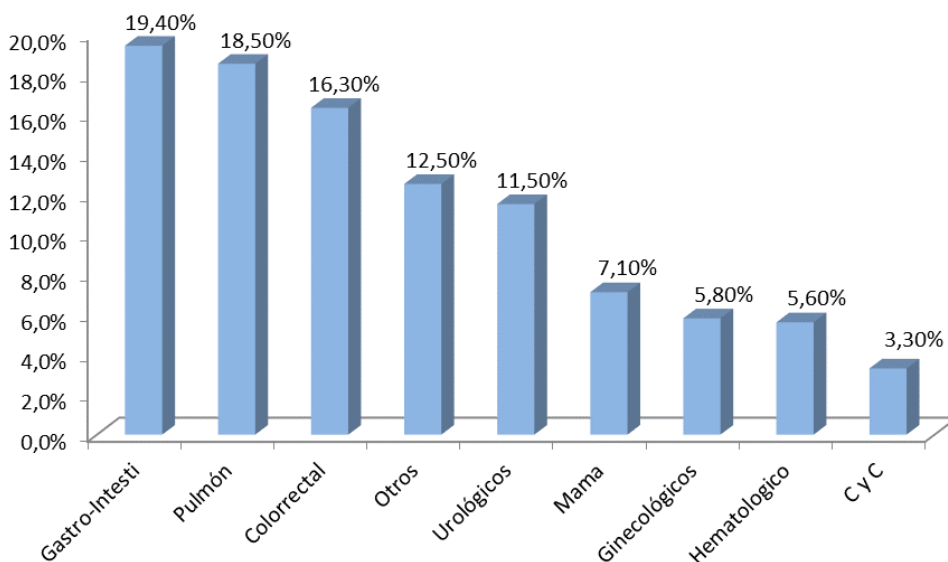


Figura 8. Número de localizaciones metastásicas

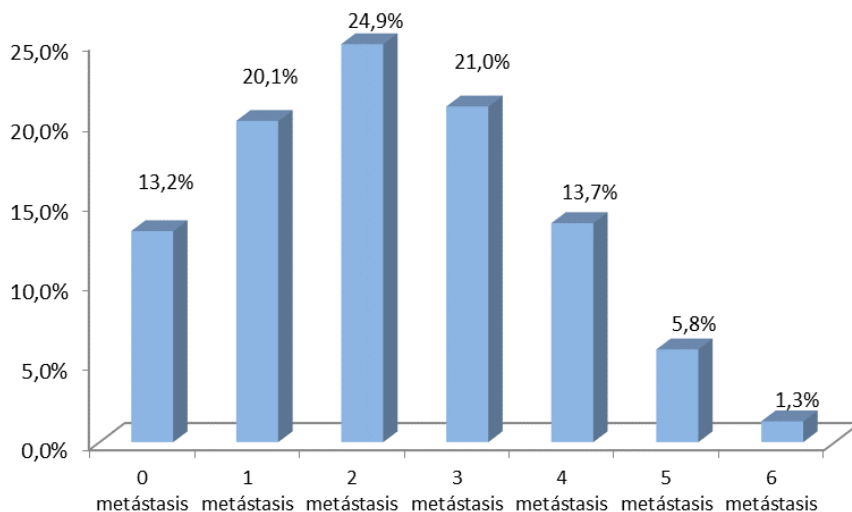


Tabla 10. Variables relacionadas con el tumor

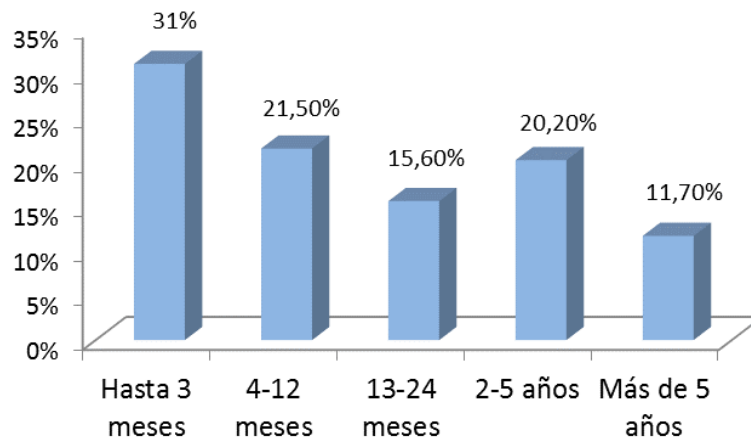
Variables	N=959	%
Localización del tumor primario		
Pulmón	177	18,5
Colorrectal	156	16,3
Otros tumores gastrointestinales	186	19,4
Páncreas y vía biliar	91	48,9
Gástrico y esófago	60	32,2
Hepatocarcinoma	35	18,8
Mama	68	7,1
Cabeza y cuello	32	3,3
Hematológicos	54	5,6
Tumores Urológicos	110	11,5
Vejiga y vías urinarias	45	40,9
Próstata	42	38,1
Renal	23	20,9
Tumores Ginecológicos	56	5,8
Ovario	26	46,4
Otros:Cervix,endometrio	30	53,5
Otros	120	12,5
SNC	29	30,5
Melanoma	26	27,3
TOD	23	24,2
Sarcomas y tumores óseos	17	17,8
Nº de metástasis		
0	127	13,2
1	193	20,1
≥2	639	66,6
Localización de las metástasis		
Pulmón	337	35,1
Hígado	367	38,3
Cerebro	116	12,1
Hueso	317	33,1
Pleura	78	8,1
Peritoneo	203	21,2
Ganglios	472	49,2
Otras	260	27,1

TOD: Tumor de origen desconocido; SNC: Sistema nervioso central

2.3 Variables de seguimiento

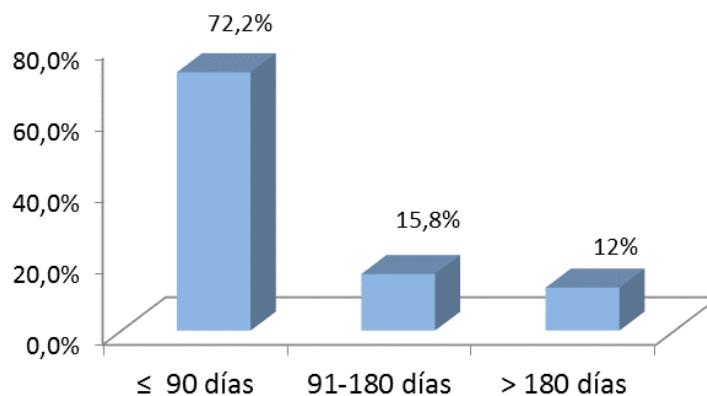
La mediana de tiempo que transcurrió entre el diagnóstico del tumor y el inicio de fase terminal, considerando como tal, el momento en el que el paciente se derivó a un recurso de CP fue de 12 meses (Tabla 11). Un 52,5% (503 pacientes) se habían diagnosticado en los 12 meses previos y de estos, un 31% (297 pacientes) habían sido diagnosticados recientemente, en los 3 meses anteriores. Cerca de un 12% (112 pacientes) tenían una evolución de más de 5 años antes de ser derivados a un recurso de CP (Figura 9).

Figura 9. Distribución de pacientes desde el diagnóstico hasta el inicio de CP



La mediana de tiempo desde que el paciente se incluyó en un programa de cuidados paliativos hasta el fallecimiento fue de 41 días (Figura 10). Sólo un 12% (114 pacientes) sobrevivieron más de 6 meses. Un 16 % (150 pacientes) sobrevivieron entre 3 y 6 meses. La mayoría, un 72 % (684 pacientes) sobrevivieron menos de tres meses desde su inclusión en un programa de CP.

Figura 10. Distribución de pacientes según el tiempo desde inicio de CP a fallecimiento



La mediana de supervivencia desde la fecha de ingreso en la unidad fue de 20 días (rango IQ 7-54 días).

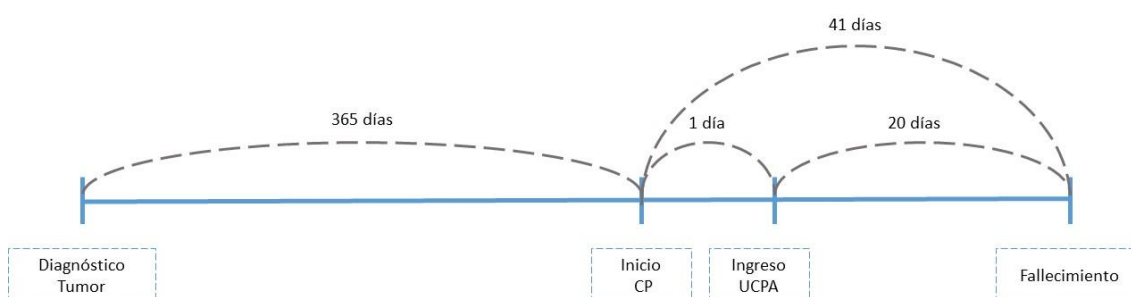
Las distintas variables de seguimiento se ven en la figura 11.

Tabla 11. Variables de seguimiento

Variables	N	Mediana	Rango	Rango IQ
Tiempo diagnóstico inicio fase terminal (TTD), meses	959	12	0-367	2-34
Tiempo desde inicio de CP hasta fallecimiento, días	948	41	0-1326	13-101
Tiempo desde inicio de CP hasta ingreso, días	959	1	0-1029	0-35

CP: Cuidados Paliativos; Rango IQ: rango intercuartílico

Figura 11. Variables de seguimiento



Tiempo expresado en mediana. Este diagrama es únicamente una representación gráfica aclaratoria de la mediana de tiempo a la que hacemos referencia, pero no tiene en cuenta el rango, ni el rango IQ.

2.4 Variables clínicas

2.4.1 Motivo de ingreso

El síntoma principal que motivó el ingreso fue el dolor (27%) como se recoge en la tabla 12. La disnea y la sintomatología digestiva (obstrucción intestinal, náuseas, vómitos, diarrea, ascitis o ictericia) fueron las siguientes causas más importantes de ingreso, un 16% en ambos casos.

Tabla 12. Motivo de ingreso en UCPA

Variables	N=959	%
Síntoma principal al ingreso		
Dolor	264	27,5
Disnea	153	16
Astenia	87	9,1
Delirium	75	7,8
Obstrucción Intestinal	71	7,4
Síntomas neurológicos	65	6,8
Nauseas/Vómitos	34	3,5
Fiebre/Infección	32	3,3
Ascitis	17	1,8
Agonía	16	1,7
Problemas genitourinarios	15	1,6
Ictericia	14	1,5
Malestar General	14	1,5
Alt.endocrinas o metabólicas	13	1,4
Diarrea	7	0,7
Urgencias oncológicas	5	0,5
Úlcera tumoral	4	0,4
Anorexia	3	0,3
Estreñimiento	3	0,3
Problemas bucales	2	0,2
Ansiedad	1	0,1

2.4.2 Valoración sintomática al ingreso

Los síntomas más frecuentes fueron la astenia y la anorexia (98% y 90% respectivamente). Fueron también los más severos al ingreso, con una mediana de 8 y 7 en la EVN respectivamente. El malestar general fue también muy frecuente (92,6%), manifestándose como severo en 48% de los pacientes con una mediana de 6 en la EVN. Un 70% de pacientes tuvo dolor y en cerca del 50% fue moderado o severo al ingreso. En cambio, la disnea fue un síntoma menos frecuente. La presentaban un 46% de

pacientes siendo moderada o severa en un 30% de los casos. El estreñimiento tuvo una frecuencia muy baja, inferior al 20% probablemente infraestimado.

La carga sintomática al ingreso medida mediante el ESAS Global Distress Score fue moderada-severa (> 30) en el 71,5 % de los pacientes. En la figura 12 y en las tablas 13 y 14 se recoge, de manera detallada, la presencia e intensidad de los síntomas al ingreso.

Figura 12. Severidad de los síntomas al ingreso

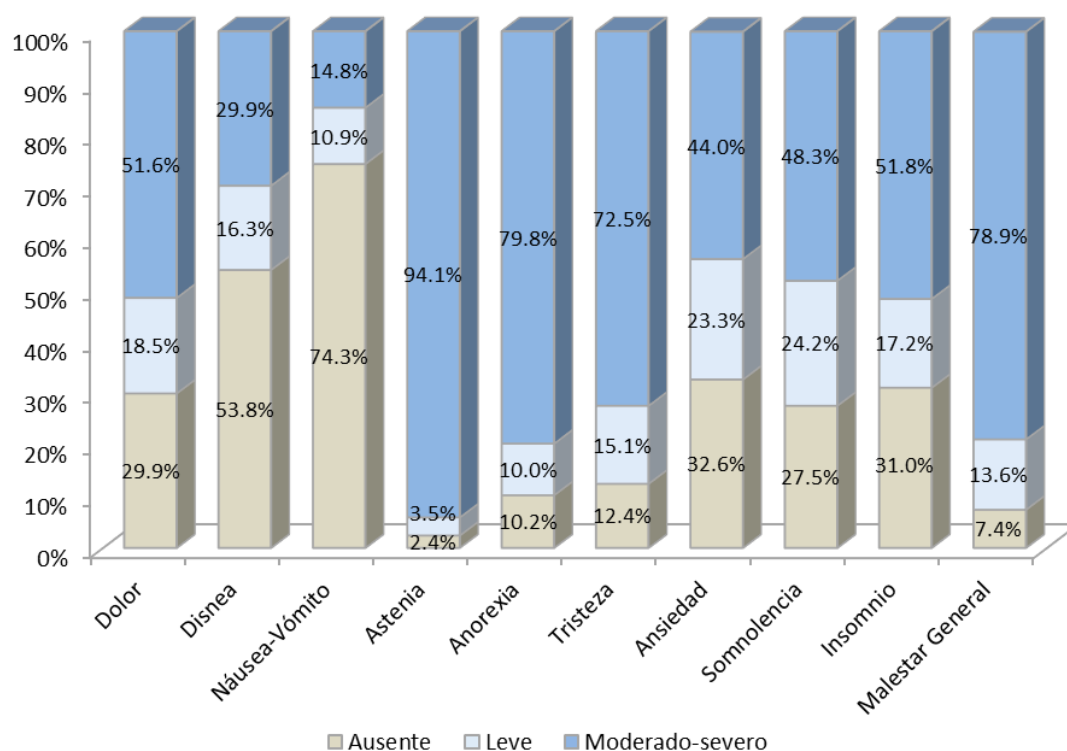


Tabla 13. Frecuencia y severidad de síntomas al ingreso

Variables	N	%	Media	DS	Mediana	Rango IQ
Dolor * N=850	596	70,1	3,8	3,1	4	0-7
0	254	29,9				
1-3	157	18,5				
4-6	217	25,5				
7-10	222	26,1				
Disnea* N=959	443	46,2	2,38	3	0	0-4
0	516	53,8				
1-3	156	16,3				
4-6	126	13,1				
7-10	161	16,8				
Náusea-Vómitos* N=846	217	25,7	1,2	2,4	0	0-2
0	629	74,3				
1-3	92	10,9				
4-6	67	7,9				
7-10	58	6,9				
Astenia* N=847	827	97,6	7,25	2,2	8	6-9
0	20	2,4				
1-3	30	3,5				
4-6	222	26,2				
7-10	575	67,9				
Anorexia* N=959	861	89,8	6,05	2,9	7	4-8
0	98	10,2				
1-3	96	10				
4-6	270	28,2				
7-10	495	51,6				
Tristeza* N=753	660	87,6	5,3	2,9	6	3-8
0	93	12,4				
1-3	114	15,1				
4-6	234	31,1				
7-10	312	41,4				
Ansiedad* N=754	508	67,3	3,3	3,03	3	0-6
0	246	32,6				
1-3	176	23,3				
4-6	194	25,7				
7-10	138	18,3				
Somnolencia* N= 786	570	72,5	3,7	3,07	3	0-6
0	216	27,5				
1-3	190	24,2				
4-6	199	25,3				
7-10	181	23				
Insomnio* N= 774	534	68,9	3,8	3,2	4	0-7
0	240	31				
1-3	133	17,2				
4-6	190	24,5				
7-10	211	27,3				
Malestar General* N= 744	689	92,6	5,7	2,6	6	4-8
0	55	7,4				
1-3	102	13,7				
4-6	229	30,8				
7-10	358	48,1				
ESAS Global Distress Score ** N=704			38,3	12,9	38	29-48
0-30	201	28,6				
31-60	480	68,2				
61-90	23	3,3				

* Rango 0-10; ** Rango 0-87 .En la primera línea de cada síntoma y junto al síntoma se especifica el número de pacientes en los que constaba la recogida del mismo, haciendo referencia la N y el % de la primera y segunda columnas a los pacientes que lo presentaban en la primera evaluación por el equipo asistencial. DS: Desviación estándar; Rango IQ: rango intercuartílico

Tabla 14. Pacientes con sintomatología moderada o severa al ingreso

Variables	N pacientes con síntoma	%
Dolor	596	70,1
Moderado o severo	439	51,6
Disnea	443	46,2
Moderada o severa	287	29,9
Náusea-Vómitos	217	25,7
Moderado o severo	125	14,8
Astenia	827	97,6
Moderada o severa	797	94,1
Anorexia	861	89,8
Moderada o severa	765	79,8
Tristeza	660	87,6
Moderada o severa	546	72,5
Ansiedad	508	67,3
Moderada o severa	332	44
Somnolencia	570	72,5
Moderada o severa	380	48,3
Insomnio	534	68,9
Moderado o severo	401	51,8
Malestar General	689	92,6
Moderado o severo	587	78,9

2.5 Variables relacionadas con la exploración clínica

Los signos de la exploración física analizados en el estudio y recogidos al ingreso, frecuencia cardíaca y edemas se ven en la tabla 15.

Tabla 15. Variables relacionadas con la exploración física

Variables	N	%	Media	DS
Frecuencia cardíaca ¹	948	98,9	88,1	17,2
< 100	681	71,8		
≥ 100	267	28,2		
Edemas	959	100		
Si	360	37,5		

¹Mediana 88; Rango 38-150; Rango Intercuartílico 77-100; DS: Desviación estándar

2.6 Variables funcionales

La mayoría de los pacientes presentaron deterioro funcional severo al ingreso con un alto grado de dependencia. En la figura 13 y en la Tabla 16 se recogen los datos y distribución de los pacientes según los índices funcionales previos y al ingreso en la Unidad.

Un 83% de los pacientes tenían un PPS entre 30 y 50 al ingreso mientras que un 8% tenían un franco deterioro funcional, muy cercano al final de vida con PPS 10-20. El porcentaje de caída del PPS mostró también el gran deterioro funcional que sufrió un 58% de los pacientes, con una caída mayor del 30% desde el mes previo al ingreso.

Respecto al Índice de Barthel, un 56,5% de los pacientes tenían una dependencia severa o total ($IB \leq 35$) al ingreso, con un 22% que presentaba un grado de dependencia más moderada, con un IB 40-55. (Figura 15). Un 75% de los pacientes habían tenido una caída severa de su capacidad para realizar actividades de la vida diaria respecto al mes previo. Más del 90% tenían ECOG 3-4 al ingreso.

El porcentaje de pacientes con un IK $\leq 20\%$, es decir, en situación de pre-agonía o agonía al ingreso, fue muy bajo alrededor del 10%.

Analizamos la correlación entre las dos escalas funcionales utilizadas en el 99% de los pacientes de la cohorte. Se hizo para ello, un análisis de correlación lineal *rho* de Spearman, observando un alto grado de correlación entre el PPS y el Índice de Barthel ($r=0,78$; $p<0,001$).

Figura 13. Distribución de los pacientes según la funcionalidad al ingreso

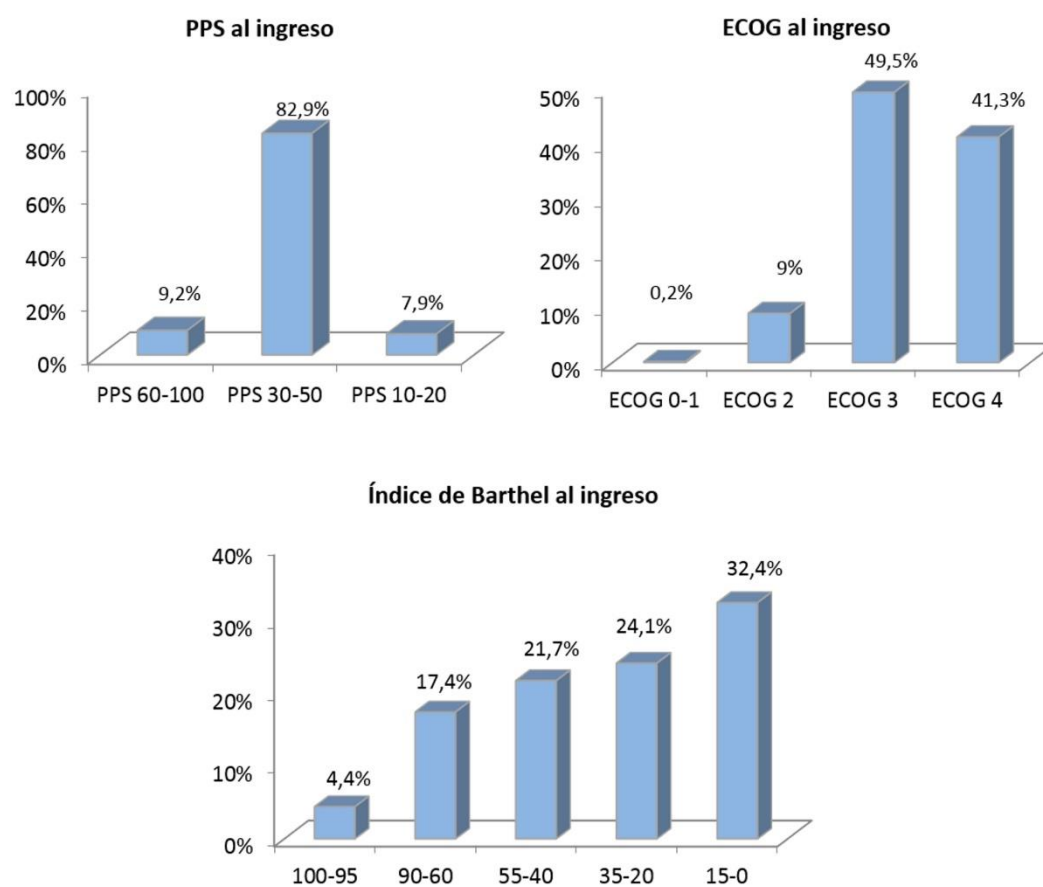


Tabla 16. Valoración de la situación funcional previa y al ingreso

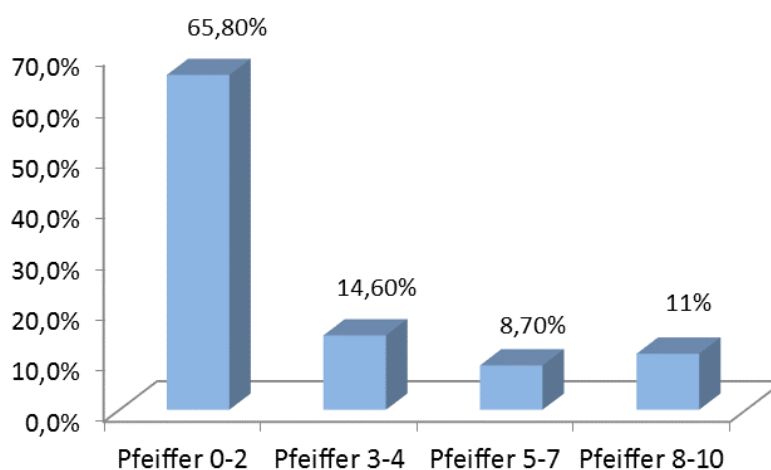
Variables	N	%	Mediana	Rango	Rango IQ
ECOG	959	100	3	1-4	3-4
0-1	2	0,2			
2	86	9			
3	475	49,5			
4	396	41,3			
PPS previo	954	99,4	60	30-100	50-70
10-20	0	0			
30-50	267	28			
60-100	686	72			
PPS al ingreso	959	100	40	10-80	30-50
10-20	76	7,9			
30-50	795	82,9			
60-100	88	9,2			
% de caída de PPS	954	99,4	33,3	0-85,7	20-50
≤ 10 %	47	4,9			
11-30%	354	37,1			
>30%	553	58			
Índice de Barthel previo	953	99,3	80	0-100	60-100
0-15	18	1,9			
20-35	64	6,7			
40-55	146	15,3			
60-90	431	45,2			
95-100	294	30,8			
Índice de Barthel ingreso	959	100	30	0-100	10-55
0-15	311	32,4			
20-35	231	24,1			
40-55	208	21,7			
60-90	167	17,4			
95-100	42	4,4			
% caída de Barthel	953	99,3	55	0-100	30-84,6
≤ 10 %	107	11,2			
11-30%	137	14,4			
>30%	709	74,7			
Índice de Karnofsky	959	100			
< 20	94	9,8			
≥ 20	865	90,2			

Rango IQ: rango intercuartílico. PPS e Índice de Barthel previo: en el mes previo

2.7 Variables cognitivas y psicológicas

Un 20% de los pacientes presentaron deterioro cognitivo moderado y severo, con 5 o más fallos en el Test de Pfeiffer al ingreso. En la figura 14 se representa la distribución de los pacientes según el Test de Pfeiffer al ingreso. En la tabla 17 se recogen los datos de los pacientes según la situación cognitiva y psicológica al ingreso en la Unidad.

Figura 14. Distribución de los pacientes según Test de Pfeiffer



Al ingreso, un 37% de los pacientes presentaron delirium detectado clínicamente, siendo el motivo de ingreso en un 8% de los pacientes (Tabla 12). El resto, o no se detectó de forma previa o apareció durante los tres primeros días del ingreso.

Un 12% de pacientes cumplieron criterios clínicos de depresión, detectada mediante entrevista clínica. Tanto la subescala de ansiedad como la de depresión del HADS mostró que cerca de un 24 % de pacientes tenía una puntuación mayor o igual a 11, lo que sugería que había sintomatología ansiosa y depresiva clínicamente significativa. Cerca de un 13% de los pacientes tenían un CAGE positivo.

Tabla 17. Valoración de la situación cognitiva y psicológica al ingreso

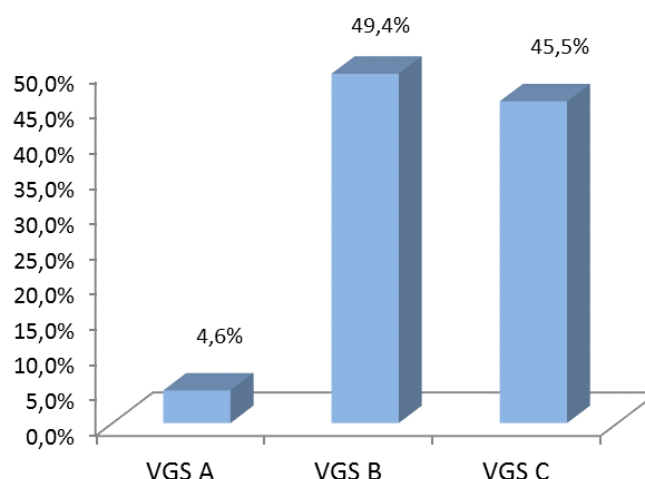
Variables	N	%	Mediana	Rango IQ
Cuestionario de Pfeiffer*	803	83,7	1	0-4
0-2 errores	528	65,8		
3-4 errores	117	14,6		
5-7 errores	70	8,7		
8-10 errores	88	11		
Delirium	959	100		
Sí	356	37,1		
Tipo	197	20,5		
Hipoactivo	92	46,7		
Hiperactivo	51	25,9		
Mixto	54	27,4		
Depresión	953	99,4		
Si	112	11,8		
HADS-A**	516	53,8	7	5-10
0-7 normal	261	50,6		
8-10 leve	131	25,4		
11-21 severo	124	24		
HADS-D***	516	53,8	9	6-10
0-7 normal	201	39		
8-10 leve	192	37,2		
11-21 severo	123	23,8		
CAGE	898	93		
Positivo	114	12,7		

*Rango: 0-10 ** Rango: 0-21 *** Rango: 0-19. Rango IQ: rango intercuartílico

2.8 Variables nutricionales

La inmensa mayoría de los pacientes (95%) tenían malnutrición moderada o severa al ingreso en la unidad (VGS B y C). En la figura 15 se muestra la distribución de los pacientes según su estado nutricional.

Figura 15. Distribución de los pacientes según estado nutricional



2.9 Variables de comorbilidad

La mayoría de los pacientes tenían un alto grado de comorbilidad. Un 83% tenían un Índice de Charlson alto (6-10) y cuando se corrigió con la edad, cerca de un 50% tenían una comorbilidad alta o muy alta, según se muestra en la tabla 18. Las patologías asociadas al cáncer más frecuentemente en nuestra muestra fueron el EPOC, la diabetes y la ICC según se recoge en la tabla 18.

Tabla 18. Índice de comorbilidad de Charlson y corregido por edad

Variables	959	%	Mediana	Rango IQ
Índice de Charlson (ICC)*		100	7	6-8
Índice Charlson corregido edad**	959	100	10	9-12
IAM	88	9,2		
ICC	117	12,2		
Arteriopatía periférica	59	6,2		
Hemiplejía	26	2,7		
Enfermedad cerebrovascular	55	5,7		
Demencia	34	3,5		
EPOC	172	17,9		
Enfermedad del tejido conectivo	20	2,1		
Úlcera péptica	92	9,6		
Insuficiencia renal	44	4,6		
Diabetes 1 y 2	204	21,2		
Hepatopatía crónica y moderada / grave	60	6,2		
Cáncer	208	21,7		
Leucemia, Linfoma	61	6,3		
Cáncer metastásico	820	85,5		
HIV/SIDA	4	0,4		
Severidad	Índice de Charlson	%	Charlson corregido edad	%
Comorbilidad moderada 1-5	125	13	20	2,1
Comorbilidad alta 6-10	796	83	472	49,2
Comorbilidad muy alta >10	38	4	467	48,7

* ICC, Índice de comorbilidad de Charlson, Rango 2-16 ** Índice de comorbilidad de Charlson corregido con edad, Rango 2-18. Rango IQ: rango intercuartílico

2.10 Variables analíticas

Se incluyeron en el estudio los parámetros analíticos recogidos en los tres primeros días de ingreso. Por este motivo, los que se recogieron con más frecuencia fueron los correspondientes al hemograma y aquellos que se obtuvieron de manera habitual en la analítica urgente. La LDH y la albúmina fueron los parámetros menos recogidos. Un 20% de pacientes no disponían de estos valores al ingreso. Las proteínas totales sólo se recogieron en aquellos pacientes en los que no disponíamos de albúmina (11%). Éste parámetro no se tuvo en cuenta en el análisis estadístico posterior. En las Tablas 19 y 20 figuran los parámetros analíticos y bioquímicos analizados al ingreso.

Las alteraciones más frecuentes del hemograma fueron la leucocitosis en 42%, el porcentaje de neutrófilos mayor del 60% (91%) y el porcentaje de linfocitos menor del 12% (62%). La ratio neutrófilos/linfocitos (NLR) fue mayor de 5 en 72% de pacientes. La ratio plaquetas/linfocitos (PLR) fue \leq a 300 en 60% de pacientes.

Respecto a los parámetros bioquímicos, la mayoría (60%) tenían hipoalbuminemia, un 87% elevación de PCR y un 68% elevación de LDH. Un 29% tenía un sodio bajo (la mayoría hiponatremia leve, con sodio entre 130 y 134 mmol/L) y un 4,4 % hipernatremia (>145 mmol/L).

Tabla 19. Parámetros analíticos del hemograma

Variables hemograma	N	%	Media	DS	Mediana	Rango	Rango IQ
Leucocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	951	99,2	12,6	16,6	9,9	0,2-348	6,5-14,1
$\leq 8,5$	376	39,5					
$>8,5-11$	178	18,7					
>11	397	41,7					
Neutrófilos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	951	99,2	9,7	9,09	7,7	0,1-121,1	4,8-11,8
$\leq 8,0$	490	51,5					
$>8,0$	461	48,5					
Porcentaje de neutrófilos	951	99,2	78,5	14,6	82	2-98	73,1-87,9
$\leq 60\%$	79	8,3					
$>60\%$	872	91,7					
Linfocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	951	99,2	1,43	4,86	0,92	0,05-123,19	0,5-1,3
$\leq 0,7$	319	33,6					
$>0,7-1,0$	202	21,3					
$>1,0$	429	45,2					
Porcentaje de linfocitos	951	99,2	12,41	10	9,8	0,0-77	5,9-15,9
$<12\%$	586	61,6					
12-19,9%	223	23,4					
20-40%	142	14,9					
Ratio Neutrófilos/ Linfocitos (NLR)	951	99,2	12,38	17,5	8,2	0,02-316	4,6-14,4
≤ 5	270	28,4					
>5	681	71,6					
Hb (g/dL)	951	99,2	10,9	2,11	10,7	3,9-17,7	9,5-12,3
≤ 10	354	37,2					
>10	597	62,8					
Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	951	99,2	266,6	160,5	245	1-920	157-352
≤ 350	712	74,9					
>350	239	25,1					
Ratio Plaquetas /Linfocitos (PLR)	951	99,2	343,69	351,4	259,82	0,55-4.536,56	152,7-424,2
≤ 300	561	59					
>300	390	40,7					

DS: Desviación estándar; rango IQ: rango intercuartílico

Tabla 20. Parámetros analíticos bioquímicos

Variables Bioquímica	N	%	Media	DS	Mediana	Rango	Rango IQ
Proteínas							
Albumina (g/dL)	810	84,5	2,9	0,55	2,9	1,5-5,9	2,6-3,3
≤ 3	490	60,5					
>3	320	39,5					
Proteínas totales (g/dL)	112	11,6	6,1	0,99	6,1	4-8,8	5,5-6,7
PCR (mg/L)	882	92	93,6	85,9	70	0-543	26-134
≤ 10	114	12,9					
11-100	443	50,2					
>100	325	36,8					
Iones							
Sodio (mmol/L)	950	99,1	136,9	5,2	137	114-163	134-140
≤125	14	1,5					
126-129	53	5,6					
130-134	210	22,1					
135-145	631	66,4					
>145	42	4,4					
Calcio (mg/dL)	879	91,7	8,55	0,96	8,5	5,4-14,9	42621
≤ 10	831	94,5					
>10	48	5,5					
Calcio corregido (mg/dL)	859	89,6	9,41	0,89	9,3	5,72-14,98	8,9-9,7
≤ 10	711	82,8					
>10	148	17,2					
Función renal							
Creatinina (mg/dL)	952	99,3	1,29	1,25	0,95	0,2-13,8	0,7-1,4
≤ 2	830	87,2					
>2	122	12,7					
Otros valores							
LDH (U/L)	801	83,5	548,9	754,6	321	22-7086	231-522
≤ 250	255	31,8					
>250	546	68,2					
Bilirrubina (mg/dL)	933	97,3	1,56	3,75	0,53	0,1-33,5	0,38-0,97
≤ 2	821	88					
>2	112	12					

DS: Desviación estándar; rango IQ: rango intercuartílico

2.11 Variables terapéuticas

Más de un 60% de los pacientes que ingresaron en UCPA habían recibido tratamiento con quimioterapia (QMT) (Figura 16 y tabla 21). Habían recibido el último ciclo de tratamiento cerca de un mes y medio antes del ingreso. Sólo en dos pacientes se administró QMT durante el ingreso. Uno de ellos siguió con QMT oral durante los primeros días y otro recibió tratamiento con QMT, por parte del Servicio de Oncología, durante el ingreso. La mediana de tiempo entre el último ciclo de QMT y el fallecimiento, cuando éste se produjo en UCPA, fue de casi dos meses.

A un 10% de pacientes se les administró RT paliativa durante el ingreso. (Tabla 21). Las causas más frecuentes por las que se administró fue para control del dolor (70%) y RT holocraneal (10%). Otros motivos por los que se administró tratamiento con RT se recogen en la tabla 21. La mediana de tiempo que pasó entre la administración de RT y el fallecimiento fue de 43 días. La supervivencia tras la administración de RT fue más corta en aquellos pacientes a los que se administró RT por compresión medular, con una mediana de 23 días (rango 5-49), y más larga en los pacientes a los que se dio RT holocraneal (69 días, rango 1-514). Un 22 % de los pacientes fallecieron durante el ingreso en el que se les dio RT. En estos pacientes la mediana de tiempo desde el inicio del tratamiento hasta el fallecimiento fue de 13 días (rango 1-60).

Otros tratamientos administrados durante el ingreso se ven en la tabla 22. Nos interesó recoger aquellos en los que se tuvo que tener en cuenta la expectativa de vida del paciente para su administración. Cerca de la mitad de los pacientes recibieron tratamiento con heparina de bajo peso molecular profiláctica. El resto de tratamientos y técnicas intervencionistas tanto analgésicas como no analgésicas realizadas durante el ingreso fue muy bajo, menor del 5%.

Figura 16. Tratamiento con quimioterapia previa al ingreso

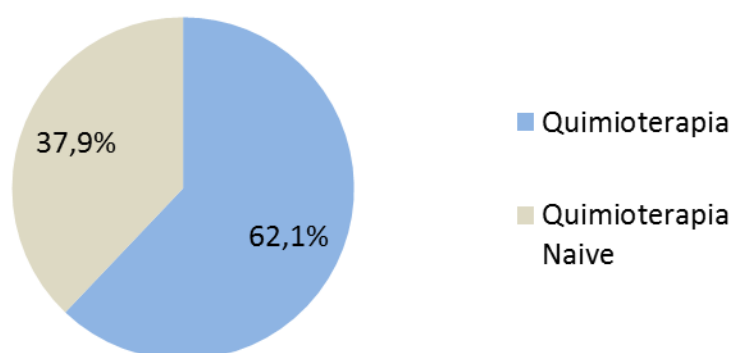


Tabla 21. Tratamiento con quimioterapia previa y radioterapia administrada durante el ingreso

Variables	N=959	%	Mediana	Rango	Rango IQ
Quimioterapia					
Tratamiento con QMT previa	596	62,1			
Tiempo entre QMT e ingreso UCPA	594	61,9	42	0-1307	19-90
Tiempo entre QMT a fallecimiento*, días	282	29,4	54,5	1-1039	30-97,2
Radioterapia durante ingreso					
Antiálgica	68	7,1			
Holocraneal	10	1			
Hemostática	9	0,9			
Compresión Medular	8	0,8			
Postquirúrgica	2	0,2			
Otras	5	0,5			
Tiempo entre RT a fallecimiento, días	95	9,9	43	1-514	23-95

* Sólo se incluye a aquellos pacientes que fallecen en el primer ingreso en UCPA; rango IQ: rango intercuartílico; QMT: quimioterapia; RT: radioterapia

Tabla 22. Otros tratamientos administrados durante el ingreso

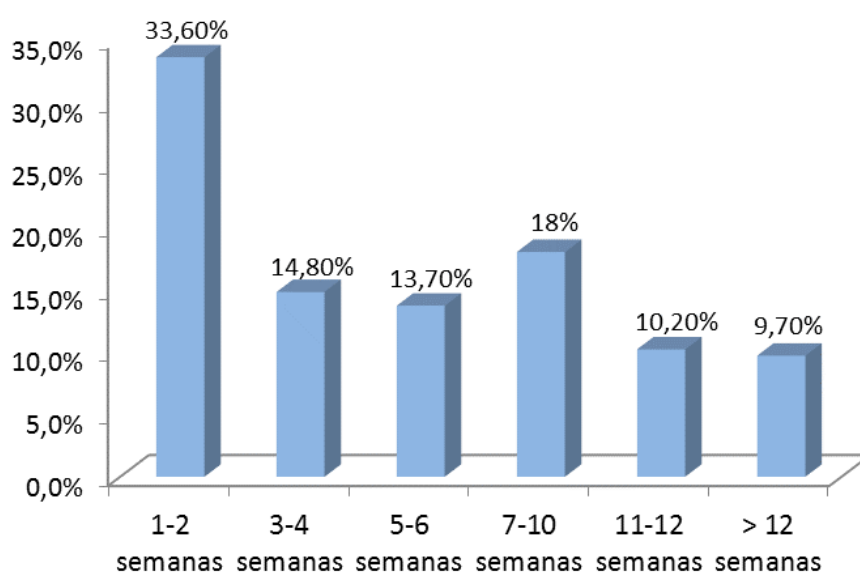
Variables	N=959	%
Técnica intervencionista no analgésica	48	5
Técnica intervencionista analgésica	37	3,9
Cirugía	13	1,4
Ácido zoledrónico* /denosumab	51	5,3
Heparina bajo peso molecular	470	49
NPT	14	1,5

*Se excluyen los bifosfonatos administrados para tratamiento de hipercalcemia. NPT: nutrición parenteral total

2.12 Predicción Clínica de Supervivencia

La predicción clínica de supervivencia se realizó durante los tres primeros días de ingreso por el equipo multidisciplinar, como parte integrante del PaP Score (Figura 17). En cerca del 33% de pacientes se hizo una predicción subjetiva de supervivencia corta, de 1-2 semanas y en el 50% la predicción clínica fue inferior al mes. Sólo se predijo un tiempo superior a 3 meses en un 10% de pacientes.

Figura 17. Distribución de los pacientes según predicción clínica de supervivencia



3 ÍNDICES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA

3.1 Palliative Prognostic Score (PaP Score) y Delirium PaP Score

Las variables recogidas en el PaP Score y en Delirium PaP Score así como los grupos pronósticos se ven en la tabla 23. Sólo un 20% de pacientes de la muestra tuvieron un PaP Score A, es decir, un porcentaje estimado mayor del 70% de vivir más de 30 días. Cuando se añadió el delirium al PaP Score hubo cerca de un tercio de pacientes en cada tramo y entre un 3-8% que cambiaron de categoría.

Tabla 23. Palliative Prognostic Score y Delirium PaP Score

PaP Score	951	99,2	9,3	4,1	9 (6,5-12,5)
Disnea	959	100			
Sí	375	39,1			
Anorexia	959	100			
Sí	800	83,4			
Karnofsky	959	100			
≤20	94	9,8			
Predicción Clínica de Supervivencia	959	100			
1-2 semanas	322	33,6			
3-4	142	14,8			
5-6	131	13,7			
7-10	173	18			
11-12	98	10,2			
>12	93	9,7			
Leucocitos	951	99,2			
4.800-8.500	375	39,4			
8.500-11.000	177	18,6			
>11.000	399	42			
Porcentaje de linfocitos	951	99,2			
20-40%	140	14,6			
12-19,9%	225	23,5			
<12%	586	61,1			
Puntuación					
A ≤5,5	200	21			
B 5,6-11	411	43,2			
C 11,1-17,5	340	35,8			
D-Pap Score	951	99,2	10,1	4,5	10 (6,5-14)
Delirium	959	100			
Sí	356	37,1			
Puntuación					
A ≤7	284	29,9			
B 7,1-12,5	362	38,1			
C 12,6-19,5	305	32,1			

DS: Desviación estándar; rango IQ: rango intercuartílico; Rango PaP Score: 0-17,5; Rango Delirium PaP Score: 0-19,5

3.2 Palliative Prognostic Index (PPI)

Las variables recogidas en el PPI y los grupos pronósticos se ven en la tabla 24. Sólo un 30% de pacientes correspondió al grupo de buen pronóstico, con un PPI < 5, que indica una supervivencia mayor de 6 semanas.

Tabla 24. Palliative Prognostic Index

Variables	N	%	Media	DS	Mediana (Rango IQ)
PPI	959	100	6,41	3,2	6 (3,5-9)
PPS					
≥60	88	9,2			
30-50	795	82,9			
10-20	76	7,9			
Nivel de Ingesta					
≤3 Normal	194	20,2			
4-6 Moderadamente reducida	270	28,2			
>6 Gravemente reducida	495	51,6			
Edema					
Sí	360	37,5			
Disnea reposo					
Sí	161	16,8			
Delirium					
Sí	356	37,1			
Puntuación	N	%			
< 5	308	32,1			
5-6	220	22,7			
>6	431	44,9			

DS: Desviación estándar; rango IQ: rango intercuartílico. Rango PPI: 0-15

3.3 Glasgow Prognostic Score modificado (GPSm)

El 74% de los pacientes tenían una supervivencia estimada de menos de un mes según el Glasgow Prognostic Score modificado (GPSm) mientras que sólo en el 15% la supervivencia estimada era mayor de 6 meses según este índice (Tabla 25).

Tabla 25. Glasgow Prognostic Score modificado

Puntuación	N	%	Media	DS	Mediana* (Rango IQ)
GPSm	775	80,8	1,59	0,73	2 (1-2)
0 (PCR≤10)	114	14,7			
1 (PCR>10)	87	11,2			
2 (PCR>10 , albúmina <3,5)	574	74,1			

*Rango 0-2 N y %: número y porcentaje de pacientes incluidos en el estudio en los que se pudo realizar éste Índice Pronóstico. DS: desviación estándar. Rango IQ: rango intercuartílico

3.4 Nomograma Pronóstico de Supervivencia (NPS)

Al analizar el Nomograma Pronóstico de Supervivencia en nuestra cohorte, un 65,8% de pacientes se situaron en el tercer y cuarto cuartil, lo que se traduce en una mediana de supervivencia de 24 y 10 días respectivamente, según el modelo original. Sólo un 10% estaba en el primer cuartil, lo que de acuerdo con el nomograma supone una mediana de supervivencia de 83 días (Tabla 26).

Tabla 26. Nomograma Pronóstico de Supervivencia

Puntuación	N	%	Media	DS	Mediana* (Rango IQ)
NPS	719	75	0,09	0,77	0,15 (-0,10-0,42)
Q1 < -0,45	75	10,4			
Q2 -0,45-0	171	23,8			
Q3 0,1-0,34	241	33,5			
Q4 >0,34	232	32,3			

*Rango:-15,6-1,07. N y %: número y porcentaje de pacientes incluidos en el estudio en los que se pudo realizar éste Índice Pronóstico. DS: Desviación estándar

Las distintas categorías de los modelos pronósticos y la distribución de pacientes en los grupos de peor pronóstico se ven en la tabla 27. Más del 65% de los pacientes estaban en los grupos de pronóstico intermedio y malo.

Tabla 27. Clasificación de los Índices Pronósticos según categorías y porcentaje de pacientes en grupos de peor pronóstico

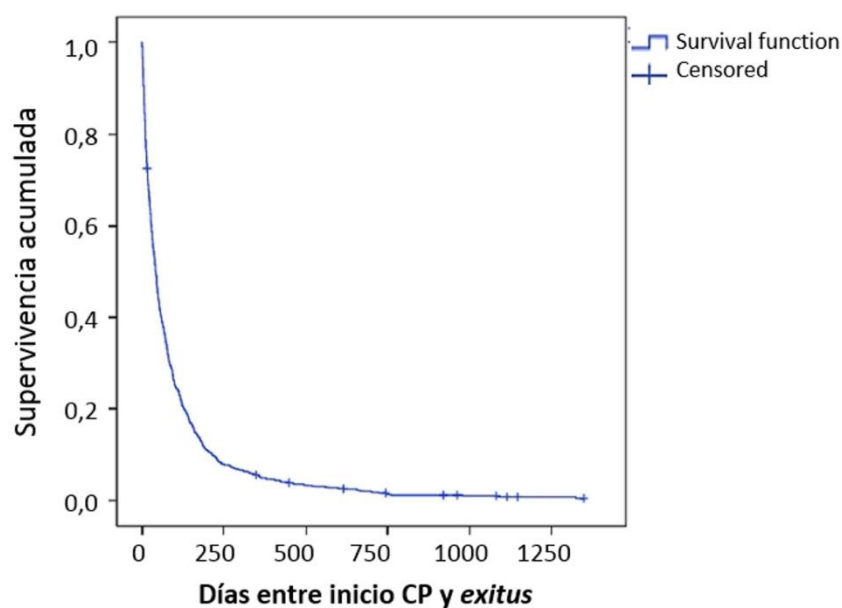
Índice Pronóstico	Buen pronóstico	Pronóstico intermedio	Mal pronóstico	% de pronóstico intermedio y malo	Pérdidas
PaP Score	A ≤5,5	B 5,6-11	C 11,1-17,5	78,8	8
D-PaP Score	A ≤7	B 7,1-12,5	C 12,6-19,5	70,1	8
PPI	< 5	5 – 6	>6	67,8	0
GPSm	0	1	2	71,1	184
NPS	< -0,45	-0,79	> 0,34	65,8	240

4 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

4.1 Supervivencia desde inicio de Cuidados Paliativos

La mediana de supervivencia desde el inicio de CP hasta el fallecimiento fue de 41 días (IC 95% 36,6-45,3). (Figura 18).

Figura 18. Función de supervivencia desde inicio de CP mediante método de Kaplan-Meier



4.2 Supervivencia desde ingreso en UCPA

La mediana de supervivencia entre el ingreso en UCPA y el fallecimiento fue de 20 días (IC 95% 17-22,9). (Figura 19).

El número de pacientes fallecidos en los tres primeros meses y la función de supervivencia se ve en la tabla 28. Hubo 11 pacientes (1,1%) que fallecieron el mismo día del ingreso en la unidad. La supervivencia acumulada a los 7 días fue del 73%, a las dos semanas fue del 58%, al mes del 41% y a los 3 meses sólo sobrevivía un 17% de los pacientes.

Figura 19. Función de supervivencia desde ingreso mediante método de Kaplan-Meier

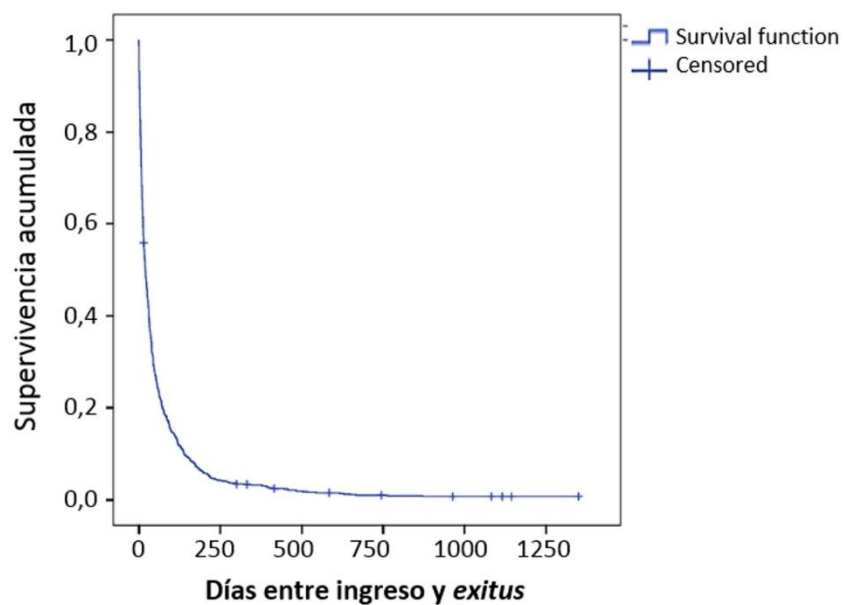


Tabla 28. Evolución de la supervivencia desde el ingreso

Semana	Días de ingreso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	>12
Nº pacientes en riesgo	959	948	696	552	466	411	347	302	262	240	215	198	182	174
Exitus entre semanas	11	252	12	86	13	64	14	40	15	25	16	16	17	13
Exitus acumulados	11	263	407	493	547	611	656	696	718	743	760	776	784	797

5 CARACTERÍSTICAS DE LA SERIE DE PACIENTES QUE FALLECE EN EL PRIMER INGRESO

Analizamos las diferencias existentes entre los 460 pacientes (48%) que fallecieron en el primer ingreso respecto a los 499 pacientes (52%) que sobrevivieron y se fueron de alta.

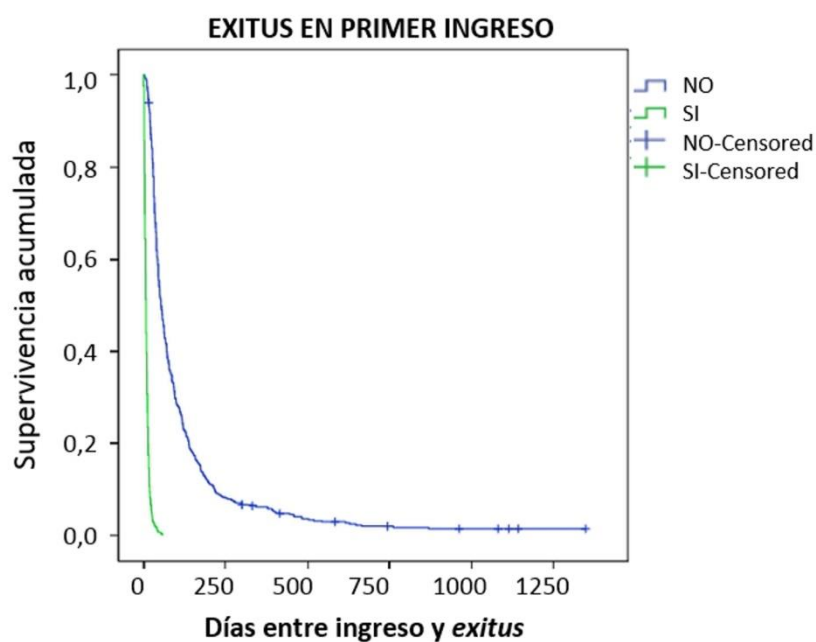
La mediana de supervivencia de los pacientes que fallecieron en el primer ingreso fue de 7 días (IC 95% 6,3-7,6), mientras que la de los que no fallecieron fue de 53 días (IC 95% 46,7-59,2) (Tabla 29 y figura 20).

Tabla 29. Mediana de supervivencia de serie de pacientes que fallece en el primer ingreso

Exitus primer ingreso	N	N de eventos	Mediana		
			Estimación	ES*	IC 95%
No	499	488	53	3,1	46,7-59,2
Si	460	460	7	0,3	6,3-7,6
Global	959	948	20	1,5	17-22,9

*ES: Error estándar; IC: intervalo de confianza

Figura 20. Función de supervivencia de cohorte que fallece en primer ingreso mediante método de Kaplan-Meier



5.1 Factores sociodemográficos, tipo de tumor y tiempo de evolución

En la tabla 30 se resumen las diferencias sociodemográficas y el tipo de tumor entre los dos grupos. Se encontraron diferencias significativas respecto al sexo (los varones fallecieron más durante el primer ingreso) y el tipo de tumor (los pacientes con neoplasias hematológicas, urológicas y cáncer de mama fallecieron más frecuentemente durante el primer ingreso mientras que los pacientes con tumores de cabeza y cuello y tumores ginecológicos fueron dados de alta en mayor proporción). No hubo diferencias significativas respecto a la edad en las dos cohortes.

Respecto al tiempo desde el diagnóstico del tumor al inicio de la fase terminal, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos, como se ve en la tabla 31. Sin embargo, sí hubo diferencias significativas entre el tiempo de inicio de CP y necesidad de ingreso. En los pacientes que fallecieron en el primer ingreso este tiempo fue más corto ($p < 0,001$).

El lugar de procedencia también se relacionó de manera significativa con el riesgo de fallecer en el primer ingreso ($p < 0,001$). Los pacientes trasladados desde plantas de hospitalización oncológica fallecieron con mayor frecuencia en el primer ingreso, seguidos de los pacientes procedentes de urgencias y de plantas de hospitalización no oncológica (Tabla 31).

Tabla 30. Diferencias socio-demográficas y tipo de tumor de pacientes que fallecen en primer ingreso

Características	Fallecidos Ingreso	No fallecidos Ingreso	p
Pacientes (%)	460 (47,9)	499 (52)	
Edad			0,25
media (DS)	69,5 (14,2)	70,6 (14,8)	
rango	16-94	19-103	
Sexo, n (%)			0,031
Mujer n (%)	180 (43,9)	230 (56,1)	
Varón n (%)	280 (51)	269 (49)	
Tipo de tumor n (%)			0,018
Colorrectal	69 (44,2)	87 (55,8)	
Pulmón	88 (49,7)	89 (50,3)	
Otros gastrointestinales	88 (47,3)	98 (52,7)	
Mama	36 (52,9)	32 (47,1)	
Cabeza y cuello	8 (25)	24 (75)	
Hematológicos	31 (57,4)	23 (42,6)	
Tumores urológicos	58 (52,7)	52 (47,3)	
Tumores ginecológicos	18 (32,1)	38 (67,9)	
Otros	64 (53,3)	56 (46,7)	
Localizaciones Mtx			0,493
0-1, n (%)	148 (46,2)	172 (53,8)	
≥ 2, n (%)	312 (48,8)	327 (51,2)	

DS: Desviación estándar. Fallecidos en primer ingreso 47,9% (IC 95% 44,7-51,2%)

Tabla 31. Diferencias entre tiempo desde diagnóstico y procedencia del ingreso de pacientes que fallecen en primer ingreso

Características	Fallecidos Ingreso		No fallecidos Ingreso		P
Pacientes (%)	460 (47,9)		499 (52)		
TTD meses, mediana (Rango) <i>Rango IQ</i>	11 (0-367)	2 -32,7	12 (0-278)	2 -35	0,679
Tiempo inicio CP a ingreso, días, mediana (Rango) <i>Rango IQ</i>	0 (0-738)	0-22	3 (0-1029)	0-50	<0,001
Procedencia del ingreso n (%)					<0,001
Domicilio	65 (34,6)		123 (65,4)		
Urgencias	191 (48,5)		203 (51,5)		
Plantas Oncológicas	120 (59,7)		81 (40,3)		
Plantas No Oncológicas	83 (48,3)		89 (51,7)		
UCPMLE	1 (25)		3 (75)		

Rango IQ: rango intercuartílico. UCPMLE: Unidad de cuidados paliativos de media y larga estancia; CP: Cuidados paliativos; TTD: Tiempo de diagnóstico a inicio de fase terminal

5.2 Variables sintomáticas

Respecto a los síntomas, los pacientes que fallecieron en el primer ingreso tuvieron una mayor carga sintomática global medida mediante el ESAS Global Distress Score ($p < 0,001$). La disnea, astenia, anorexia, somnolencia y malestar general fueron significativamente más severos en los pacientes que fallecieron en el primer ingreso ($p < 0,001$). En la exploración física los pacientes que tuvieron una frecuencia cardiaca más elevada ($p < 0,001$) y edemas ($p < 0,001$) presentaron más riesgo de fallecer en el primer ingreso (Tabla 32).

Tabla 32. Diferencias en síntomas y signos físicos de pacientes que fallecen en primer ingreso

Características		Fallecidos Ingreso	No fallecidos Ingreso	p
Síntomas	Rango*	Mediana (Rango IQ)		
	Dolor	4 (0-7)	3(0-7)	0,19
	Disnea	2 (0-6,7)	0 (0-3)	<0,001
	Náusea-Vómitos	0 (0-2)	0 (0-1)	0,79
	Astenia	8 (7-10)	7 (5-8)	<0,001
	Anorexia	8 (5-8)	6 (4-8)	<0,001
	Tristeza	6 (4-8)	5 (3-8)	0,23
	Ansiedad	3 (0-6)	3 (0-6)	0,67
	Somnolencia	5(2-7)	3 (0-5)	<0,001
	Insomnio	4 (0-7)	3 (0-7)	0,24
	Malestar Gral	7 (5-8)	6 (3-8)	<0,001
	ESAS Global Distress Score	41,5 (8-87) (32-49,7)	36 (0-71) (28-46)	<0,001
Signos físicos		Mediana (Rango) Rango IQ	Mediana (Rango) Rango IQ	p
	Frecuencia cardiaca	92 (50-150) 80-102	81 (38-140) 73-92	<0,001
	Edemas, n (%)			<0,001
	Si	213 (59,2)	147 (40,8)	
	No	247 (41,2)	352 (58,8)	

* Rango 0-10 Rango IQ: rango intercuartílico

5.3 Variables funcionales y cognitivas

Respecto a la situación funcional se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (Tabla 33). El deterioro funcional fue significativamente mayor en los pacientes fallecidos en el primer ingreso, tanto en lo que se refiere a la situación en el mes previo como a los datos obtenidos en el momento del ingreso ($p < 0,001$). Las mayores diferencias entre los dos grupos se vieron en el porcentaje de caída del PPS y del Índice de Barthel. En relación al ECOG se apreciaba claramente como el porcentaje de fallecidos en el primer ingreso iba aumentando a medida que subía la puntuación de este índice.

Los pacientes con deterioro cognitivo y con delirium tuvieron más riesgo de fallecer en el primer ingreso ($p < 0,001$), así como los pacientes con CAGE positivo ($p = 0,021$). Los sujetos que tenían depresión tuvieron menos riesgo de fallecer en el primer ingreso ($p < 0,001$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la puntuación en la subescala de ansiedad o depresión del HADS (Tabla 33).

Tabla 33. Diferencias en situación funcional y cognitiva de pacientes que fallecen en primer ingreso

Características	Fallecidos Ingreso	No fallecidos Ingreso	p
Situación funcional y cognitiva, mediana (Rango), <i>Rango IQ</i>			<0,001
PPS previo	60 (30-100) 50-60	60 (30-100) 60-70	<0,001
PPS al ingreso	30 (10-70) 30-40	40 (10-80) 30-50	<0,001
% caída de PPS	40 (0-85,7) 27,2-50	28,5 (0-83,3) 16,6-40	<0,001
Índice de Barthel previo	75 (0-100) 55-95	80 (0-100) 60-100	<0,001
Índice de Barthel al ingreso	20 (0-100) 0-40	45(0-100) 20-65	<0,001
% caída de Barthel	70 (0-100) 45,1-100	40 (0-100) 20-68,9	<0,001
ECOG, n (%)			<0,001
1	0 (0)	2 (100)	
2	15 (17,4)	71 (82,6)	
3	193 (40,6)	282 (59,4)	
4	252 (63,6)	144 (36,4)	
Test Pfeiffer mediana (Rango), <i>Rango IQ</i>	2 (0-10) 0-4,2	0 (0-10) 0-3	<0,001
Delirium, n (%)			<0,001
No	226 (37,5)	377 (62,5)	
Si	234 (65,7)	122 (34,3)	
Depresión, n (%)			<0,001
No	424 (50,4%)	417 (49,6%)	
Si	31 (27,7%)	81 (72,3%)	
HADS-A mediana (Rango), <i>Rango IQ</i>	7 (1-21) 4-10	8 (0-17) 5-11	0,062
HADS-D mediana (Rango), <i>Rango IQ</i>	8,5 (0-17) 6-10	9 (0-19) 6,7-10	0,314
CAGE, n (%)			0,021
Positivo	65 (57)	49 (43)	
Negativo	354 (45,2)	430 (54,8)	

Rango IQ: rango intercuartílico

5.4 Variables nutricionales y comorbilidad

En cuanto a la situación nutricional, en la tabla 34 figuran las diferencias entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron al primer ingreso. La mortalidad en el primer ingreso aumentó a medida que empeoraba el estado nutricional ($p < 0,001$).

No hubo diferencias significativas en la comorbilidad entre las dos cohortes (Tabla 34).

Tabla 34. Diferencias en situación nutricional y comorbilidad de pacientes que fallecen en primer ingreso

Características	Fallecidos Ingreso	No fallecidos Ingreso	p
Valoración Global Subjetiva, n (%)			<0,001
VGS A	5 (11,4)	39 (88,6)	
VGS B	212 (44,7)	262 (55,3)	
VGS C	238 (54,6)	198 (45,4)	
Comorbilidad, Media (DS)			
Índice de Charlson	6,8 (1,9)	6,8 (2,1)	0,795
Índice de Charlson corregido edad	10,4 (2,4)	10,4 (2,7)	0,531

DS: Desviación estándar

5.5 Variables analíticas

Respecto a los valores analíticos encontramos diferencias significativas entre las dos series. En el hemograma destacaba que los pacientes que fallecieron en el primer ingreso tenían más leucocitosis y neutrofilia, más trombopenia y un NLR más elevado. No encontramos diferencias significativas en el número total de linfocitos pero si en el porcentaje de linfocitos ($p < 0,001$). En los datos bioquímicos se observó que los pacientes que fallecieron en el primer ingreso tenían más hipoalbuminemia y valores de creatinina, PCR y LDH más elevados ($p < 0,001$). No se objetivaron diferencias significativas entre las dos cohortes en relación con el sodio. Por este motivo, y dada la importancia del sodio como factor pronóstico, se clasificó el sodio en categorías, objetivando que tanto los pacientes con hiponatremia severa (125 mmol/l) como los que tenían hipernatremia, con un sodio $> 145 \text{ mmol/l}$ fallecían con más frecuencia en el primer ingreso ($p = 0,015$). No encontramos diferencias en las otras categorías de sodio. (Tabla 35).

Tabla 35. Diferencias en valores analíticos de pacientes que fallecen en primer ingreso

Características	Fallecidos Ingreso	No fallecidos Ingreso	p
Valores analíticos ,mediana (rango IQ)			
Leucocitos (x 10 ³ /mm ³)	10,9 (7,3-15,5)	9 (6,2-12,9)	0,008
Neutrófilos (x 10 ³ /mm ³)	8,7 (5,5-13)	6,9 (4,4-10,5)	<0,001
Porcentaje de neutrófilos	84,4 (76,1-90)	80 (71,5-85,7)	<0,001
Linfocitos (x 10 ³ /mm ³)	0,84 (0,5-1,3)	1,0 (0,6-1,4)	0,729
Porcentaje de linfocitos	8,5 (4,6-14,3)	10,9 (7,2-17,1)	<0,001
Ratio Neutrófilos/ Linfocitos (NLR)	9,7 (5,4-19,3)	7,2 (4,1-11,6)	<0,001
Hb (g/dl)	10,6 (9,4-12,2)	10,8 (9,6-12,3)	0,629
Plaquetas (x 10 ³ /mm ³)	218 (124-337)	264 (188-357)	<0,001
Ratio Plaquetas /Linfocitos (PLR)	254,8 (140-418)	263,3 (169-427)	0,364
Albúmina (g/dl)	2,8 (2,4-3,2)	3 (2,6-3,3)	<0,001
Proteínas totales (g/dl)	6,1 (5,5-6,9)	5,9 (5,5-6,6)	0,578
PCR (mg/L)	85 (1-543)	51 (20-116)	<0,001
Sodio (mmol/l)	137 (133-140)	137 (134-140)	0,756
Intervalos de sodio n (%)			0,015
≤125	9 (64,3)	5 (37,5)	
126-129	27 (50,9)	26 (49,1)	
130-134	106 (50,5)	104 (49,5)	
135-145	282 (44,7)	349 (55,3)	
>145	29 (69)	13 (31)	
Calcio (mg/dl)	8,5 (7,9-8,9)	8,5 (8-9,1)	0,151
Calcio corregido (mg/dl)	9,3 (8,8-9,8)	9,3 (8,9-9,7)	1
Creatinina (mg/dl)	1 (0,7-1,6)	0,8 (0,6-1,2)	<0,001
LDH (UI/L)	382 (260-662)	282,5 (213-438)	<0,001
Bilirrubina (mg/dl)	0,6 (0,4-1,2)	0,5 (0,3-0,7)	0,007

Rango IQ: rango intercuartílico

5.6 Modelos o índices pronósticos

Respecto a los modelos pronósticos utilizados, se observó que con todos se establecían diferencias significativas entre las dos series ($p < 0,001$), salvo con el GPSm. Los pacientes que fallecieron en el primer ingreso tuvieron puntuaciones más altas en el PaP Score, Delirium PaP Score, PPI y NPS ($p < 0,001$), como se observa en la tabla 36.

Tabla 36. Diferencias en índices pronósticos de pacientes que fallecen en primer ingreso

Características	Fallecidos Ingreso	No fallecidos Ingreso	p
Índices pronósticos, mediana (Rango IQ)			
PaP Score	12,5 (10-14)	7 (5-9)	<0,001
D-PaP Score	13,5 (10,5-15,5)	7,5 (5-10)	<0,001
PPI	7,5 (5-10)	5 (3,5-7,5)	<0,001
GPSm	2 (2-2)	2 (1-2)	0,081
NPS	0,2 (0,0-0,6)	0,0 (-0,2-0,3)	<0,001

5.7 Estimación del riesgo de fallecimiento en el primer ingreso

Con el objetivo de estimar el riesgo de fallecimiento en el primer ingreso, se seleccionaron las variables que resultaron significativas y dentro de ellas, las que tenían más sentido o utilidad clínica, estimándose las *odds ratio (OR)* mediante regresión logística univariante. Los datos que hacen referencia al riesgo de fallecimiento en el primer ingreso se ven en la tabla 37.

Respecto a los síntomas, tanto la disnea como la astenia aumentaron el riesgo de fallecimiento en el primer ingreso ($p < 0,001$). Por cada punto que aumentó la disnea o la astenia, aumentó el riesgo en 1,14 (IC 95% 1,09-1,19) y 1,22 (IC 95% 1,14-1,30) respectivamente. Aquellos pacientes con disnea y astenia severa así como con mayor carga sintomática, tuvieron mayor riesgo de fallecer con un OR de 3,39 (IC 95% 2,33-4,93); 1,98 (IC95% 1,08-3,65) y 1,59 (IC 95% 1,17-2,16) respectivamente. En la exploración física, la existencia de edemas y la frecuencia cardiaca elevada se relacionaron de manera significativa con la posibilidad de fallecer en el primer ingreso ($p < 0,001$). Tabla 37.

En cuanto a la funcionalidad observamos que a mayor deterioro funcional había más riesgo de fallecer durante el ingreso ($p < 0,001$). Por cada punto que empeoraba el ECOG aumentaba el riesgo en 2,7 veces (IC 95% 2,17-3,38). Por cada 10 puntos de bajada del PPS o 5 puntos de bajada del Índice de Barthel al ingreso, el riesgo aumentaba con un OR 1,84 (IC 95% 1,63-2,08) y OR 1,13 (IC 95% 1,10-1,16) respectivamente. Aquellos pacientes con un porcentaje de caída del PPS y del Índice de Barthel mayor del 30% tuvieron mucho riesgo de fallecer en el primer ingreso con una OR de 3,88 (IC 95% 1,97-7,65) y de 6,68 (IC 95% 3,84-11,62) respectivamente. (Tabla 37).

El delirium y la desnutrición severa aumentaron el riesgo de fallecer en el primer ingreso de manera muy significativa con OR 3,20 (IC 95% 2,43-4,20) y OR 9,37 (IC 95% 3,62-24,24) respectivamente. (Tabla 37).

Respecto a los valores analíticos observamos que los datos del hemograma que aumentaron el riesgo de fallecimiento durante el primer ingreso fueron la leucocitosis, la neutrofilia y la linfopenia con OR de 1,02 (IC95% 1,003-1,028), OR 1,02 (IC 95% 1,008-1,027) y OR 0,97 (IC 95% 0,95-0,98) respectivamente. Respecto a los datos bioquímicos, observamos que por cada 10 unidades que aumentaba la PCR o 50 unidades que

aumentaba la LDH el riesgo de fallecer en el primer ingreso, aumentaba con *OR* 1,05 (IC 95% 1,03-1,07) y *OR* 1,03 (IC 95% 1,02-1,04) respectivamente. Por cada unidad que bajó la albúmina el riesgo de fallecimiento en el primer ingreso se multiplicó por 1,79 (IC 95% 1,38-2,34). Aquellos pacientes con hipernatremia tuvieron casi 3 veces más riesgo de fallecer que los pacientes con sodio normal. (Tabla 38).

Tabla 37. Estimación del riesgo de fallecimiento en primer ingreso: Síntomas, signos, funcionalidad, delirium y valoración nutricional

Variables significativas	OR	IC 95% de OR	p
Disnea	1,14	1,09-1,19	<0,001
0-3	1		
4-6	1,23	0,84-1,80	0,279
7-10	3,39	2,33-4,93	<0,001
Astenia	1,22	1,14-1,30	<0,001
0-3	1		
4-6	0,8	0,41-1,54	0,512
7-10	1,98	1,08-3,65	0,027
ESAS Global Distress Score	1,59	1,17-2,16	0,003
Frecuencia cardiaca	1,03	1,02-1,04	<0,001
Edemas, si	2,06	1,58-2,69	<0,001
ECOG	2,71	2,174-3,38	<0,001
PPS al ingreso	0,94	0,92-0,95	<0,001
Porcentaje caída PPS	1,03	1,02-1,04	<0,001
≤10 %	1		
11-30 %	1,63	0,81-3,25	0,165
>30 %	3,88	1,97-7,65	<0,001
Índice de Barthel al ingreso	0,97	0,97-0,98	<0,001
Porcentaje caída Barthel	1,02	1,01-1,02	<0,001
≤10 %	1		<0,001
11-30 %	2,66	1,40-5,05	0,003
>30 %	6,68	3,84-11,62	<0,001
Delirium Si	3,2	2,43-4,20	<0,001
Valoración Global Subjetiva			
VGS A	1		
VGS B	6,31	2,44-16,29	<0,001
VGS C	9,37	3,62-24,24	<0,001

OR: Odds Ratio. *IC*: Intervalo de confianza. Los datos que aparecen en la tabla respecto al PPS y al Índice de Barthel al ingreso, hacen referencia al riesgo por cada punto de bajada de la escala. En el texto se ha modificado para darle más sentido clínico.

Tabla 38. Estimación del riesgo de fallecimiento en primer ingreso: Valores analíticos e índices pronósticos

Variables significativas	OR	IC 95% de OR	p
Leucocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1,015	1,003-1,028	0,013
Porcentaje de neutrófilos	1,017	1,008-1,027	<0,001
Porcentaje de linfocitos	0,971	0,957-0,985	<0,001
Albúmina (g/dl)	0,558	0,428-0,727	<0,001
PCR (mg/L)	1,005	1,003-1,006	<0,001
Sodio (mmol/l)			
135-145	1		
≤ 125	2,22	0,73-6,72	0,155
126-129	1,28	0,73-2,25	0,381
130-134	1,26	0,92-1,72	0,146
>145	2,76	1,40-5,41	0,003
LDH (UI/L)	1,001	1,000-1,001	<0,001
Bilirrubina (mg/dl)	1,05	1,01-1,09	<0,001
Scores pronósticos			
PaP Score	1,49	1,42-1,57	<0,001
D-PaP Score	1,43	1,37-1,50	<0,001
PPI	1,31	1,25-1,37	<0,001
NPS*	3,34	2,28-4,90	<0,001
NPS al aumentar 0,1	1,13	1,09-1,17	<0,001

OR: Odds Ratio * n=719; IC: Intervalo de confianza. Los datos que aparecen en la tabla respecto a PCR y LDH se refieren al riesgo por cada unidad de aumento. En el texto se ha modificado para darle más sentido clínico.

5.8 Capacidad predictiva de mortalidad en el primer ingreso del PaP Score, Delirium PaP Score, PPI y NPS

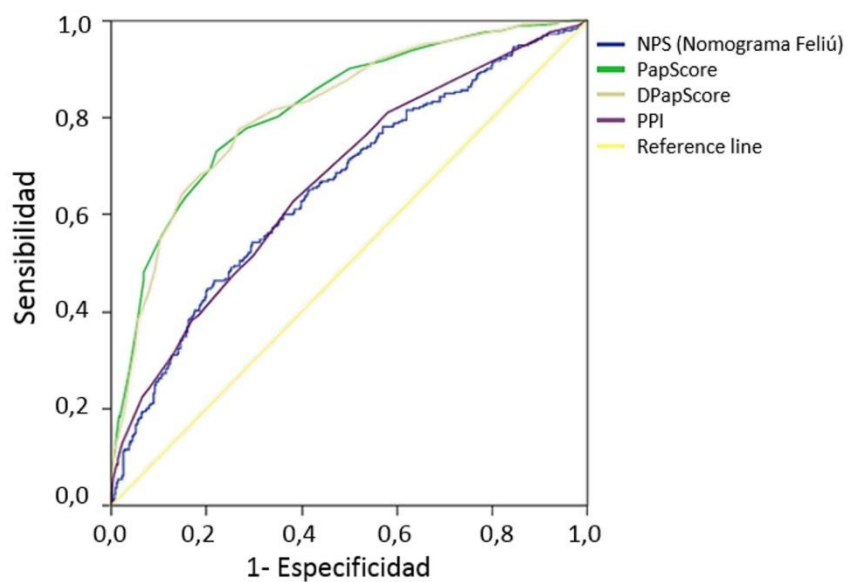
Se evaluó la capacidad predictiva de fallecer en el primer ingreso de los 719 pacientes en los que disponíamos de los índices pronósticos clásicos y del NPS. Los 4 modelos pronósticos mostraron relación significativa con la supervivencia. El PaP Score y el Delirium PaP Score tuvieron mayor capacidad predictiva, con área bajo la curva ROC de 0,820 y 0,816 respectivamente, por lo que fueron capaces de predecir en más de un 80% de pacientes la posibilidad de fallecer en el primer ingreso. La capacidad predictiva del PPI y NPS fue menor (AUC= 0,670 y AUC = 0,658 respectivamente). (Tabla 39 y Figura 21).

Tabla 39. Área bajo la curva de los índices pronósticos en la serie de pacientes que fallece en primer ingreso

Score	AUC	ES*	IC 95%	p
PaP Score	0,820	0,016	0,788-0,851	<0,001
D PaP Score	0,816	0,016	0,785-0,848	<0,001
PPI	0,670	0,020	0,630-0,710	<0,001
NPS	0,658	0,021	0,617-0,699	<0,001

* Error estándar; IC intervalo de confianza

Figura 21. Curva ROC de índices pronósticos en serie de pacientes que fallece en primer ingreso



6 ANÁLISIS UNIVARIANTE DE FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA

Se realizó un análisis univariante para analizar la influencia de cada una de las variables recogidas en la supervivencia.

6.1 Características socio-demográficas, tipo de tumor y tiempo de evolución

Respecto al sexo, observamos que había relación con la supervivencia, siendo menor en los varones de manera significativa ($p=0,005$). Sin embargo, no hubo relación entre la edad y la supervivencia (Tabla 40, Figura 22).

Encontramos diferencias estadísticamente significativas con respecto a la procedencia del paciente, de manera que los pacientes procedentes de domicilio tuvieron una mediana de supervivencia más larga, de 33 días frente a los 14 días que vivieron los que procedían de plantas de hospitalización oncológica. Estos últimos fueron los que tuvieron más riesgo de fallecer [HR 1,69 (IC 95% 1,38-2,07)] (Tabla 40, Figura 23).

El tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de la fase terminal (TTD) influyó de manera estadísticamente significativa en la supervivencia, con un HR 0,99 (IC 95% 0,99-1,00). La mediana de supervivencia fue de 19 días para los pacientes en los que el TTD fue inferior a dos años, frente a 24 días en aquellos con TTD mayor de 2 años. También tuvieron más riesgo de fallecer los pacientes en los que fue menor el tiempo desde el inicio de CP hasta el ingreso con un HR 0,99 (IC 95% 0,99-0,99) (Tabla 40).

Tabla 40. Análisis univariante de factores pronósticos de supervivencia: características socio-demográficas y tiempo de evolución

VARIABLES	Mediana supervivencia días (IC 95%)	HR (IC 95%)	p
Sexo			
Mujer	26 (20,53- 31,46)	1	
Varón	18 (15,08-20,91)	1,20 (1,05-1,36)	0,005
Edad			
		1 (0,99-1,00)	0,97
Procedencia del ingreso			
Domicilio	33 (23,06-42,93)	1	-
Urgencias	19 (14,04-23,95)	1,45 (1,22-1,74)	<0,001
Planta hospitalización oncológica	14 (10,26-17,74)	1,69 (1,38-2,07)	<0,001
Planta hospitalización no oncológ	19 (12,29-25,70)	1,45 (1,17-1,79)	<0,001
UCPMLE	13 (0,00-31,62)	1,19 (0,44-3,21)	0,728
Tiempo de diagnóstico a inicio fase terminal (TTD),meses			
		0,99 (0,99-1,00)	0,012
< 3 m	18 (14,36-21,63)		
4-12 m	20 (14,04-25,95)		
13-24 m	18 (9,74-26,25)		
25m-5a	23 (14,81-31,19)		
>5 a	26 (17,22-34,77)		
TTD recodificado			
< 24 m	19 (15,78-22,21)		
≥ 24 m	24 (18,61-29,38)		
Tiempo inicio CP a ingreso, días		0,99 (0,99-0,99)	<0,001

HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza; TTD: Tiempo desde diagnóstico a inicio de fase terminal; CP: Cuidados paliativos; UCPMLE: Unidad de Cuidados Paliativos de media y larga estancia

Figura 22. Curva de supervivencia en función del sexo

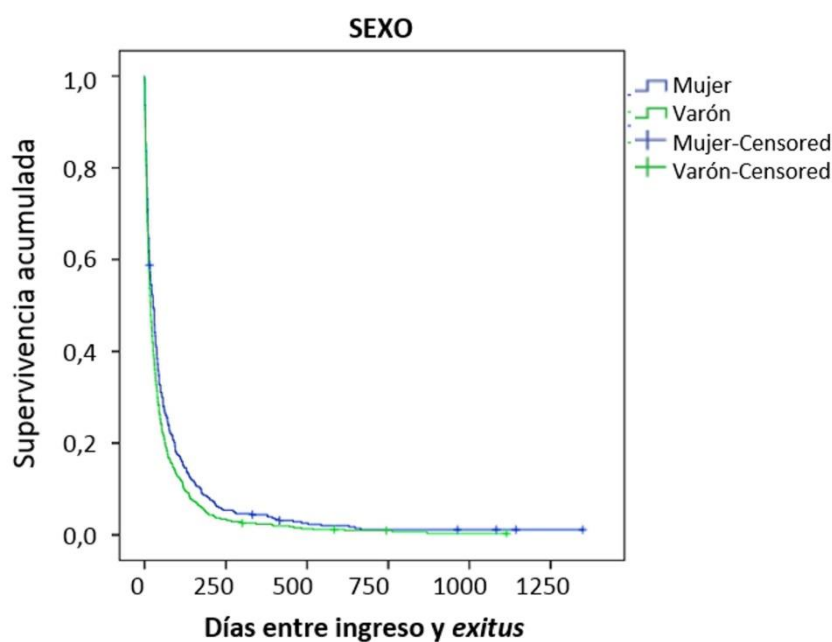
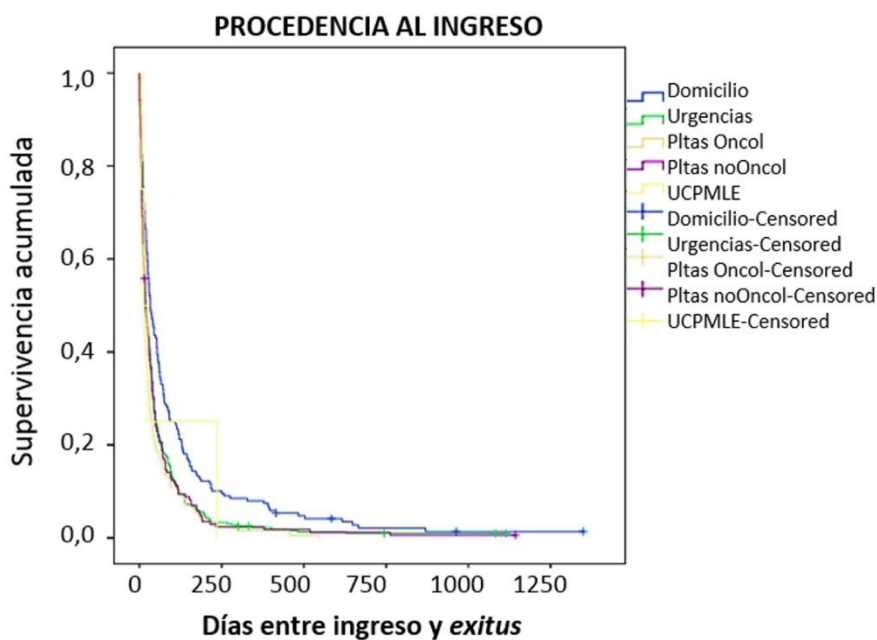


Figura 23. Curva de supervivencia en función de la procedencia al ingreso



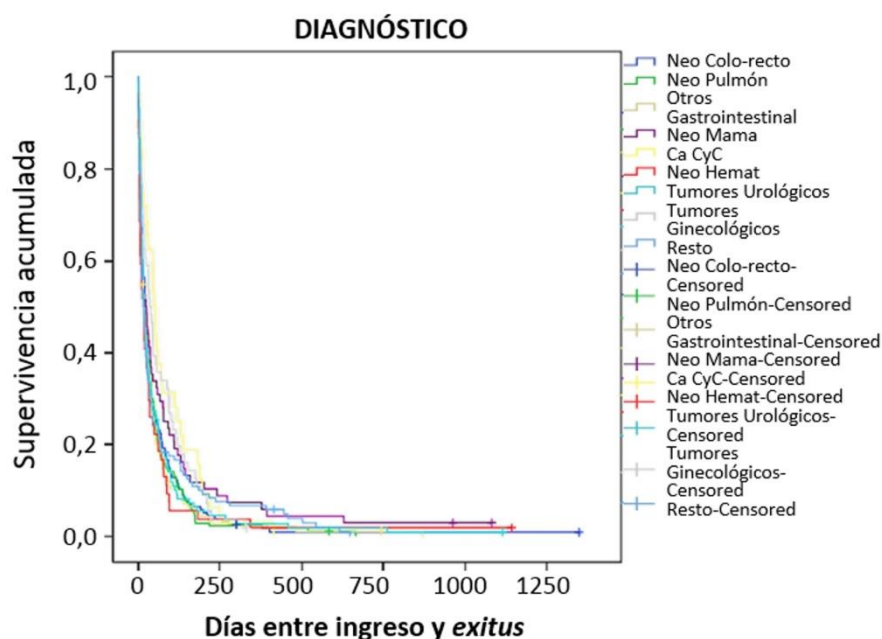
6.2 Características del tumor

La mediana de supervivencia fue mayor en los pacientes con tumores de cabeza y cuello (48 días) y tumores ginecológicos (35 días), frente a las neoplasias hematológicas (16 días). Los pacientes con neoplasias hematológicas fueron los que tuvieron más riesgo de fallecer. Los pacientes con cáncer de pulmón y con tumores digestivos no colorrectales (páncreas, vía biliar, cáncer esófago-gástrico y hepatocarcinoma) también tuvieron menor supervivencia (Tabla 41, Figura 24). La diseminación metastásica tuvo relación significativa con la supervivencia, con una mediana de 19 días para aquellos pacientes con 2 o más localizaciones metastásicas. (Tabla 41).

Tabla 41. Análisis univariante de factores pronósticos de supervivencia: características del tumor

Variables	Mediana supervivencia días (IC 95%)	HR (IC 95%)	P
Localización tumoral			
T. Cabeza y cuello	48 (36,91-59,08)	1	
Ca. Colorrectal	22 (14,52-29,48)	1,44 (0,98-2,12)	0,057
Cáncer de pulmón	18 (11,14-24,85)	1,54 (1,06-2,25)	0,023
Otros tumores gastrointestinales	21 (14,63-27,36)	1,55 (1,07-2,27)	0,021
Ca. Mama	22 (5,83-38,16)	1,20 (0,79-1,84)	0,385
Tumores hematológicos	16 (7,77-24,23)	1,71 (1,10-2,66)	0,016
Tumores urológicos	17(11,86-22,13)	1,50 (1,01-2,23)	0,043
T. Ginecológicos	35 (23,59-46,40)	1,10 (0,71-1,70)	0,654
Otros tumores	15 (9,21-20,78)	1,39 (0,94-2,06)	0,092
Número de localizaciones metastásicas			
0-1	23 (16,70-29,29)	1	
≥2	19 (15,74-22,25)	1,21 (1,06-1,39)	0,004

Figura 24. Curva de supervivencia en función del diagnóstico



6.3 Variables clínicas y de exploración

De los diez síntomas recogidos en el ESAS se observó que seis de ellos tuvieron relación significativa con la supervivencia. Estos síntomas fueron disnea, astenia, anorexia, somnolencia, insomnio y malestar general ($p < 0,001$). Además se observó la influencia de la intensidad del síntoma y de la carga sintomática sobre la supervivencia ($p < 0,001$). Aquellos pacientes con disnea severa tuvieron una mediana de supervivencia

de 6 días frente a los 26 días de los sujetos con disnea leve. Lo mismo sucedió con la astenia severa, con una mediana de supervivencia de 17 días frente a 44 días. Estos síntomas fueron los que más aumentaron el riesgo de fallecimiento con un *HR* de 1,80 y 1,81 respectivamente, seguidos de la anorexia con un *HR* de 1,68.

A medida que aumentó la carga sintomática global, también fue mayor el riesgo de fallecer. Por cada 10 puntos que aumentó esta carga, el riesgo aumentó con un *HR* 1,15 (IC 95% 1,08 1,21). Los pacientes con menor carga sintomática (ESAS Global Distress Score \leq 30), vivieron cerca de 40 días frente a los 15 días que vivieron los pacientes con score superior a 60.

Los pacientes con frecuencia cardíaca \geq 100 lpm y aquellos con edemas tuvieron más riesgo de fallecer con *HR* 1,52 y 1,64 respectivamente. Tuvieron una mediana de supervivencia de alrededor de 10 días frente al mes que vivieron los pacientes sin taquicardia ni edemas.

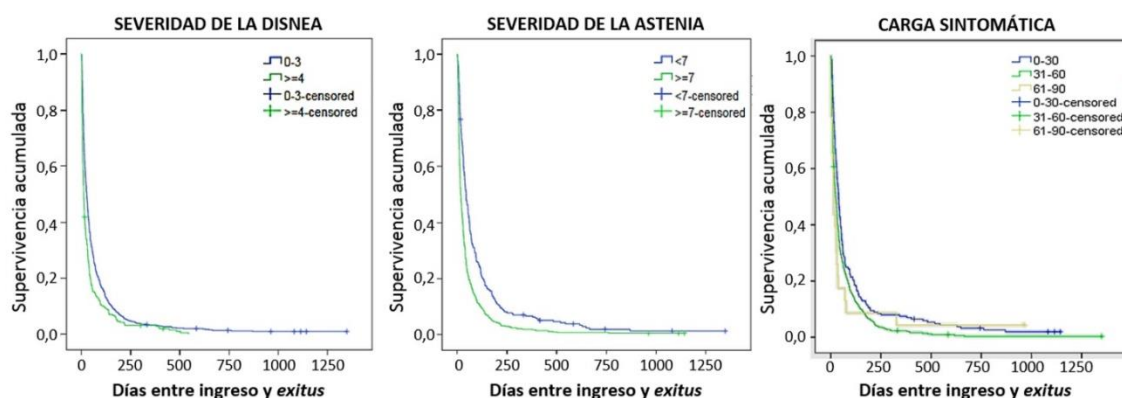
Las variables clínicas y de exploración relacionadas con la supervivencia se muestran en la tabla 42. Las curvas de supervivencia en función de la disnea, la astenia y la carga sintomática se muestran en la figura 25.

Tabla 42. Análisis univariante de factores pronósticos de supervivencia: síntomas y signos

Variables	Mediana supervivencia días (IC 95%)*	HR (IC 95%)	p
Dolor		1 (0,98-1,02)	0,969
0-3		1	
4-6		1,12 (0,95-1,33)	0,161
≥7		0,98 (0,83-1,15)	0,835
Disnea		1,07 (1,04-1,09)	<0,001
0-3	26 (22,41-29,58)	1	
4-6	20 (11,17-28,82)	1,15 (0,95-1,39)	0,149
≥7	6 (3,63-8,36)	1,80 (1,52-2,15)	<0,001
Disnea recodificada			
0-3	26 (22,41-29,58)	1	
≥4	11 (8,48-13,51)	1,44 (1,25-1,66)	<0,001
Nausea-Vómitos		0,99 (0,97-1,02)	0,949
0-3		1	
4-6		1,02 (0,79-1,31)	0,847
≥7		0,88 (0,67-1,15)	0,363
Astenia		1,14 (1,10-1,18)	<0,001
0-3	44 (26,19-61,80)	1	
4-6	43 (32,69-53,30)	1,09 (0,80-1,49)	0,561
≥7	17 (14,06-19,93)	1,81 (1,34-2,42)	<0,001
Astenia recodificada			
0-6	44 (34,56-53,43)	1	
≥7	17 (14,06-19,93)	1,67(1,45-1,94)	<0,001
Anorexia		1,07 (1,05-1,10)	<0,001
0-3	30 (21,81-38,18)	1	
4-6	33 (26,05-39,94)	1,05 (0,87-1,26)	0,61
≥7	13 (10,72-15,27)	1,68 (1,42-1,99)	<0,001
Tristeza		1,01 (0,99-1,04)	0,205
0-3		1	
4-6		1,12 (0,93-1,36)	0,221
≥7		1,14 (0,95-1,36)	0,147
Ansiedad		1,00 (0,98-1,03)	0,555
0-3		1	
4-6		1,01 (0,85-1,20)	0,879
≥7		1,13 (0,93-1,37)	0,216
Somnolencia		1,05 (1,02-1,07)	0,001
0-3	32 (27,41-36,58)	1	
4-6	24 (16,18-31,81)	1,20 (1,01-1,43)	0,031
≥7	15 (11,86-18,13)	1,40 (1,17-1,67)	<0,001
Insomnio		1,02 (1,00-1,04)	0,035
0-3	32 (26,01-37,98)	1	
4-6	20 (11,89-28,10)	1,24 (1,04-1,48)	0,016
≥7	22 (14,88-29,11)	1,15 (0,97-1,37)	0,094
Malestar general		1,04 (1,01-1,07)	0,002
0-3	43 (35,02-50,98)	1	
4-6	26 (19,99-32,00)	1,18(0,96-1,45)	0,111
≥7	21 (16,78-25,21)	1,34(1,11-1,62)	0,002
ESAS Global Distress Score		1,01 (1,00-1,02)	<0,001
0-30	39 (32,82-45,17)		
31-60	24 (19,24-28,75)		
61-90	15 (11,87-18,13)		
Frecuencia cardiaca		1,01 (1,00-1,01)	<0,001
< 100	27 (23,35-30,64)	1	
≥100	10 (7,40-12,59)	1,52 (1,32-1,75)	<0,001
Edemas			
No	30 (25,71-34,28)	1	
Si	13 (10,83-15,16)	1,64 (1,43-1,87)	<0,001

* Solo aparece la mediana de supervivencia en aquellas variables con significación estadística; IC Intervalo de confianza; HR: Hazard ratio. Los datos que aparecen en la tabla respecto al ESAS Global Distress Score hacen referencia al riesgo por cada punto de aumento. En el texto se ha modificado para darle más sentido clínico

Figura 25. Curva de supervivencia en función de severidad de la disnea, de la astenia y de la carga sintomática



6.4 Situación funcional

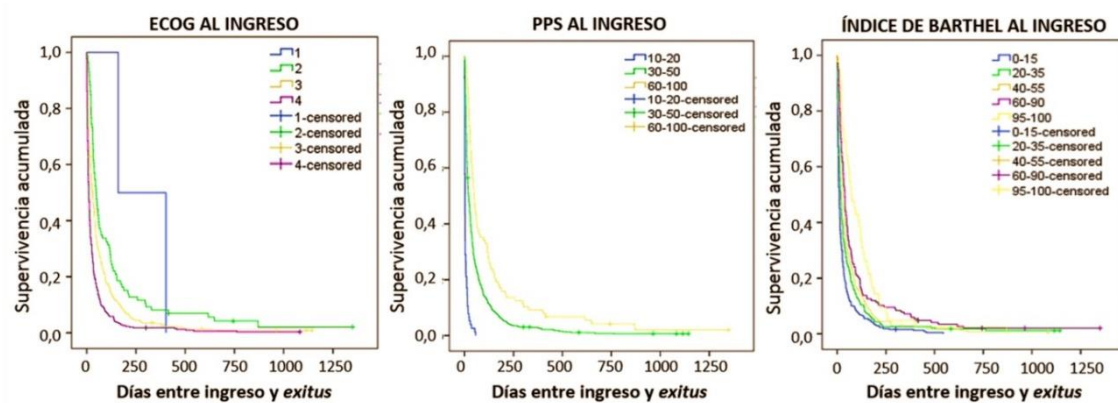
El grado de deterioro funcional previo, al ingreso y el porcentaje de caída de la funcionalidad aumentaron el riesgo de fallecimiento de manera significativa ($p < 0,001$). Los pacientes con peor situación funcional al ingreso (ECOG 4, PPS 10-20 e Índice de Barthel 0-15) tuvieron medianas de supervivencia menores de 10 días, mientras que los pacientes con mejor situación funcional (ECOG 1, PPS 60-100 e Índice de Barthel 95-100) tuvieron supervivencias mayores de 45 días, llegando a 159 días para los pacientes con ECOG 1. Por cada punto de empeoramiento del ECOG el riesgo de fallecimiento se multiplicó por 1,62. Por cada 10 puntos de empeoramiento del PPS y por cada 5 puntos de empeoramiento del Índice de Barthel el riesgo se multiplicó por 1,39 (IC 95% 1,31-1,47) y por 1,06 (IC 95% 1,04-1,07) respectivamente. Una caída de la funcionalidad al ingreso respecto a la del mes previo superior al 30% para ambos índices, fue un factor de riesgo significativo de fallecimiento con un *HR* 1,84 para el PPS y de 1,92 para el Barthel. En la Tabla 43 y en la figura 26 se muestran las medianas de supervivencia, el *HR* y los niveles de significación para las diferentes variables funcionales utilizadas, así como las curvas de supervivencia de los tres índices funcionales.

Tabla 43. Análisis univariante de factores pronósticos de supervivencia: situación funcional

Variables	Mediana supervivencia días (IC 95%)	HR (IC 95%)	p
ECOG		1,62 (1,46-1,79)	<0,001
1	159		
2	47 (33,78-60,21)		
3	29 (24,21-33,78)		
4	10 (7,66-12,34)		
PPS			
Previo		0,98 (0,98-0,99)	<0,001
Al ingreso		0,96 (0,96-0,97)	<0,001
10-20	2 (1,23-2,77)		
30-50	20 (16,80-23,19)		
60-100	48 (33,29-62,70)		
% de caída de PPS		1,02 (1,01-1,02)	<0,001
≤ 10 %	46 (25,84-66,15)	1	
11-30%	31 (24,69-37,30)	1,22 (0,90-1,67)	0,188
>30%	14 (11,66-16,34)	1,84 (1,36-2,48)	<0,001
Índice de Barthel			
Previo		0,99 (0,99-0,99)	0,001
Al ingreso		0,98 (0,98-0,99)	<0,001
0-15	10 (7,80-12,19)		
20-35	18 (13,99-22,00)		
40-55	30 (25,31-34,68)		
60-90	39 (32,66-45,33)		
95-100	73 (38,06-107,93)		
% de caída de Barthel		1,01 (1,00-1,01)	<0,001
≤ 10 %	59(47,24-70,75)	1	
11-30%	39 (30,59-47,40)	1,27 (0,98-1,65)	0,062
>30%	14 (11,77-16,22)	1,92 (1,56-2,37)	<0,001
Índice de Karnofsky			
>20	25 (21,52-28,47)	1	
≤ 20	3 (2,18-3,81)	3,66 (2,94-4,57)	<0,001

IC Intervalo de confianza; HR: Hazard ratio. Los datos que aparecen en la tabla respecto al PPS y al Índice de Barthel al ingreso, hacen referencia al riesgo por cada punto de bajada de la escala. En el texto se ha modificado para darle más sentido clínico.

Figura 26. Curva de supervivencia según la funcionalidad al ingreso



6.5 Situación cognitiva y psicológica

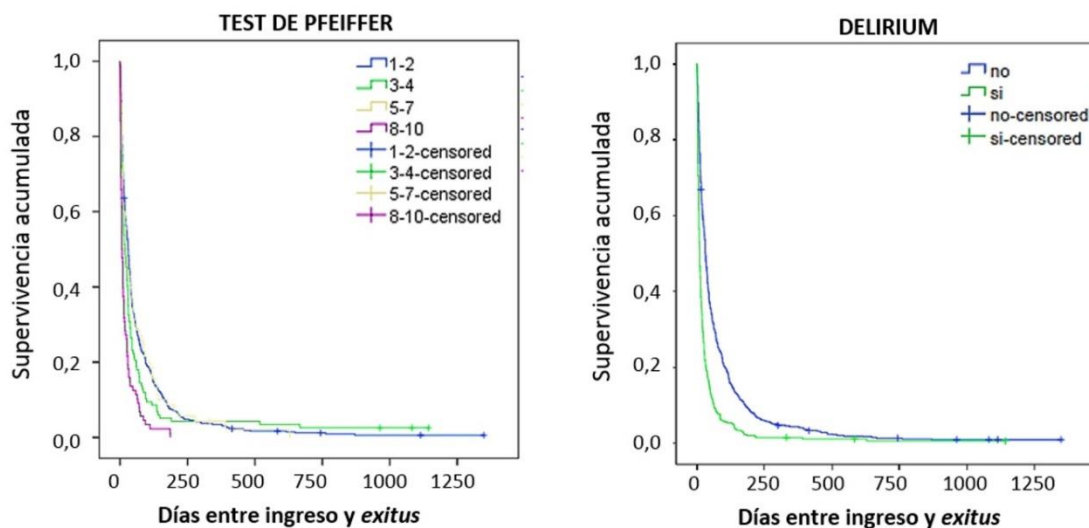
La presencia de deterioro cognitivo valorado con el test de Pfeiffer, la existencia de un CAGE (dependencia alcohol) positivo o el diagnóstico de delirium al ingreso se asociaron significativamente con una menor supervivencia. La mediana de supervivencia de los pacientes con deterioro cognitivo severo o con delirium fue de 7 a 10 días respectivamente, frente a más de 30 días que sobrevivieron los pacientes sin estas alteraciones cognitivas. El diagnóstico clínico de depresión, se asoció de manera “inversa” con la supervivencia de forma que los pacientes con depresión vivieron más que los que no la tuvieron. En la tabla 44 se reflejan las medianas de supervivencia para las diferentes variables, la *HR* y los niveles de significación correspondientes. En la figura 27 se muestran las curvas de supervivencia en función de la situación cognitiva.

Tabla 44. Análisis univariante de factores pronósticos de supervivencia: situación cognitiva y psicológica

Variable	Mediana supervivencia días (IC 95%)	HR (IC 95%)	p
Cuestionario de Pfeiffer		1,06 (1,04-1,09)	<0,001
1-2	30 (25,50-34,49)		
3-4	18 (9,89-26,10)		
5-7	23 (12,75-33,24)		
8-10	7 (4,44-9,55)		
Delirium		1,93 (1,68-2,20)	<0,001
Si	10 (7,95-12,05)		
No	32 (28,18-35,81)		
Depresión		0,737 (0,60-0,90)	0,003
Si	34 (15,98-22,01)		
No	19 (28,16-39,83)		
HADS-A		0,98 (0,96-1,00)	0,186
HADS-D		1,00 (0,97-1,03)	0,915
CAGE		1,23 (1,01-1,50)	0,034
Positivo	15 (9,36-20,63)		
Negativo	23(19,26-26,73)		

IC Intervalo de confianza; HR: Hazard ratio

Figura 27. Curva de supervivencia según el deterioro cognitivo (Test de Pfeiffer) y delirium



6.6 Situación nutricional

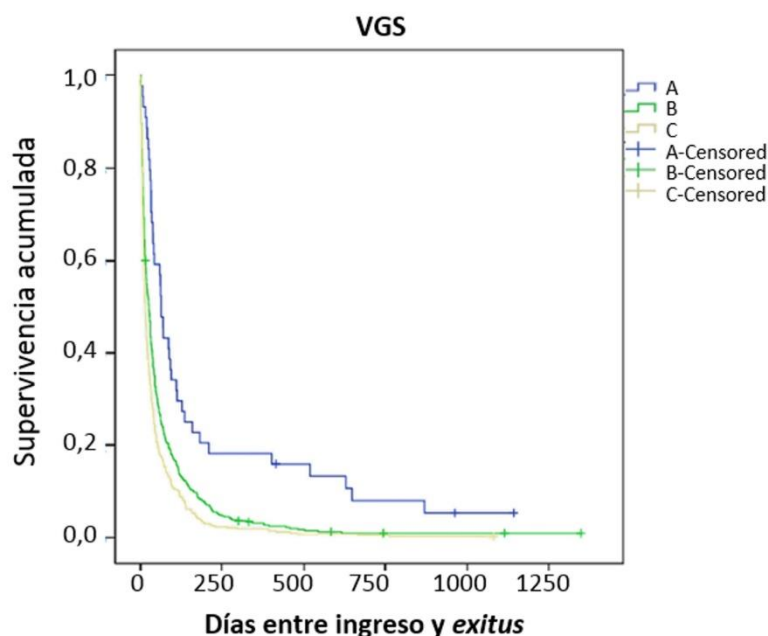
La situación nutricional se relacionó de manera significativa con la supervivencia ($p < 0,001$). Esta fue más corta a medida que empeoraba el estado nutricional. Así los pacientes con desnutrición severa (VGS C) tuvieron una mediana de supervivencia de 15 días frente a los 63 días correspondientes al grupo de pacientes bien nutridos (VGS A), con un riesgo de fallecimiento 2,47 veces mayor. (Tabla 45 y Figura 28).

Tabla 45. Análisis univariante de factores pronósticos de supervivencia: situación nutricional

Variables	Mediana supervivencia días (IC 95%)	HR (IC 95%)	<i>p</i>
Valoración Global Subjetiva			
VGS A	63 (51,09-74,90)	1	
VGS B	26 (21,31-30,68)	1,91 (1,38-2,64)	<0,001
VGS C	15 (12,38-17,61)	2,47 (1,78-3,41)	<0,001

VGS: Valoración Global Subjetiva; IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard ratio

Figura 28. Curva de supervivencia en función de la situación nutricional (VGS)



6.7 Índice de comorbilidad

La presencia de comorbilidad, medida por el Índice de comorbilidad de Charlson y el Índice de Charlson corregido con la edad, no tuvo relación significativa con la supervivencia. (Tabla 46).

Tabla 46. Análisis univariante de factores pronósticos de supervivencia: Índice de comorbilidad

Variables	Mediana supervivencia días (IC 95%)	HR (IC 95%)	p
Índice comorbilidad de Charlson		0,99 (0,96-1,02)	0,886
Índice Charlson corregido edad		0,99 (0,97-1,02)	0,766

IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard ratio

6.8 Valores analíticos

Los valores analíticos que constituyeron factores de riesgo de supervivencia fueron, dentro del hemograma, la leucocitosis, la neutrofilia, la linfopenia y la elevación de la ratio neutrófilos/linfocitos (NLR). Los pacientes que tuvieron estas alteraciones analíticas tuvieron una mediana de supervivencia de alrededor de 15 días frente a los 30 días que sobrevivieron los pacientes con hemograma normal.

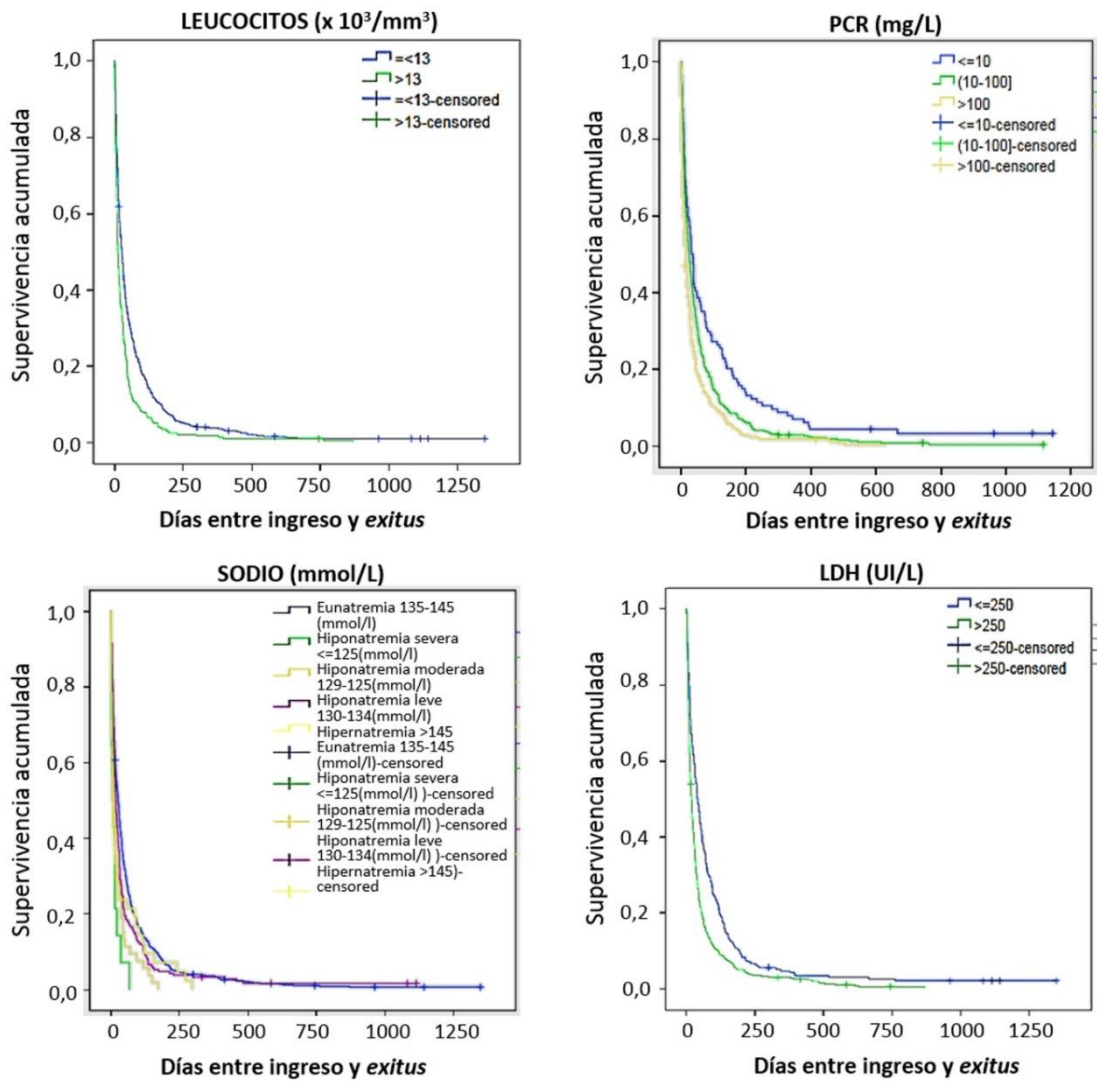
Respecto a los datos bioquímicos, la hipoalbuminemia, la elevación de LDH y la elevación de PCR (>100 mg/L) fueron factores de riesgo de supervivencia, con medianas de supervivencia entre 14 y 20 días frente a los 30-40 días que sobrevivieron los pacientes con cifras normales. La elevación de creatinina, de bilirrubina, la hiponatremia severa (≤ 125 mmol/l) y la hipernatremia (>145 mmol/l) fueron los valores bioquímicos que se relacionaron con una supervivencia más corta, entre 5 y 9 días. Los pacientes con hiponatremia severa tuvieron un riesgo de fallecimiento 2,60 veces mayor que los pacientes con un sodio normal. (Tabla 47; Figura 29)

Tabla 47. Análisis univariante de factores pronósticos de supervivencia: valores analíticos

Valores analíticos ES	Mediana supervivencia días (IC 95%)	HR (IC 95%)	p
Leucocitos (x 10 ³ /mm ³)		1,005 (1,003-1,009)	<0,001
≤8,5	30 (24,15-35,84)		
>8,5-11	23 (14,97-31,02)		
>11	15 (12,14-17,85)		
Leucocitos (x 10 ³ /mm ³) recodificado			
<13.000	26 (22,2-29,7)	1	
>13.000	12 (9,3-14,6)	1,51 (1,31-1,73)	<0,001
Neutrófilos (x 10 ³ /mm ³)		1,01 (1,01-1,02)	<0,001
≤ 8,0	31 (26,75-35,24)		
> 8,0	14 (11,62-16,37)		
Porcentaje de neutrófilos		1,01(1,01-1,02)	<0,001
≤ 60%	35 (21,93-48,06)		
>60%	20 (16,89-23,10)		
Porcentaje de linfocitos		0,97 (0,96-0,98)	<0,001
<12%	15 (12,63-17,36)		
12-19,9%	34 (27,29-40,70)		
20-40%	32 (16,67-47,32)		
Ratio Neutrófilos / Linfocitos (NLR)		1,006 (1,004-1,009)	<0,001
≤ 5	33 (26,09-39,90)		
>5	17 (14,47-19,52)		
Plaquetas (x 10 ³ /mm ³)		0,9995 (0,999-1,000)	0,03
≤350	20 (16,44-23,55)		
>350	21 (15,42-26,57)		
Albúmina (g/dl)		0,65 (0,57-0,74)	<0,001
≤3	21 (17,39-24,60)		
>3	37 (30,29-43,70)		
PCR (mg/L)		1,003 (1,002-1,004)	<0,001
≤ 10	33 (25,52-40,47)	1	
11-100	26(21,27-30,72)	1,37 (1,11-1,69)	0,003
>100	14 (11,61-16,38)	1,82 (1,46-2,27)	<0,001
Sodio(mmol/l)		0,98 (0,97-1,00)	0,051
135-145	26 (21,78-30,21)	1	
≤125	5 (0,00-12,33)	2,60 (1,52-4,43)	<0,001
126-129	11 (5,90-16,09)	1,66 (1,25-2,20)	<0,001
130-134	18 (13,85-22,14)	1,19 (1,01-1,39)	0,03
>145	7 (3,82-10,17)	1,40 (1,03-1,92)	0,032
Creatinina (mg/dl)		1,13(1,08-1,18)	<0,001
≤ 2	23 (19,51-26,48)		
>2	8 (5,29-10,70)		
LDH (UI/L)		1,000 (1,000-1,000)	<0,001
≤ 250	40 (30,82-49,17)	1	
>250	18 (15,00-20,99)	1,53 (1,31-1,78)	<0,001
Bilirrubina (mg/dl)		1,03 (1,01-1,05)	<0,001
≤ 2	24 (20,34-27,65)		
>2	9 (5,54-12,45)		
Valores analíticos sin significación estadística		HR (IC 95%)	p
Linfocitos (x 10 ³ /mm ³)		0,99 (0,97-1,01)	0,583
Hb (g/dl)		0,97 (0,94-1,01)	0,181
Ratio Plaquetas /Linfocitos (PLR)		1,000 (1,000-1,000)	0,101
Calcio (mg/dl)		0,94 (0,87-1,015)	0,122
Calcio corregido (mg/dl)		1,04(0,96-1,12)	0,306
Proteínas totales (g/dl)		1,03(0,84-1,26)	0,763

ES: estadísticamente significativos; IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard ratio

Figura 29. Curva de supervivencia según cifra de leucocitos, PCR, sodio y LDH



A modo de resumen, en la tabla 48 quedan recogidas las variables que, procedentes del análisis univariante, se asociaron de manera significativa con una menor supervivencia de los pacientes ingresados en UCPA.

Tabla 48. Análisis univariante de factores pronósticos de supervivencia con SE

Variables estadísticamente significativas	HR	p
Sexo (masculino)	1,2	0,005
Procedencia del ingreso *	1,69	<0,001
Localización tumor ¹	1,50-1,70	0,016-0,043
Número de localizaciones metastásicas ≥2	1,21	0,004
T diagnóstico a inicio fase terminal (TTD), meses	0,99	0,012
T desde inicio de CP hasta ingreso, días	0,99	<0,001
Disnea ≥ 7	1,8	<0,001
Astenia ≥ 7	1,81	<0,001
Anorexia ≥ 7	1,68	<0,001
Somnolencia 0-10 ²	1,2-1,4	0,031-<0,001
Insomnio 0-6	1,24	0,016
Malestar general ≥ 7	1,34	0,002
ESAS Global Distress Score	1,01	<0,001
Frecuencia cardiaca ≥ 100 lpm	1,52	<0,001
Edemas, si	1,64	<0,001
ECOG	1,62	<0,001
PPS previo, ingreso y porcentaje de caída > 30%	0,98;0,96;1,84	<0,001
Í Barthel previo, ingreso y porcentaje caída > 30%	0,99;0,98;1,92	<0,001
Índice de Karnofsky ≤ 20	3,66	<0,001
Deterioro cognitivo (Test de Pfeiffer)	1,06	<0,001
Delirium Si	1,93	<0,001
Depresión No	0,73	0,003
CAGE Positivo	1,23	0,034
Valoración Global Subjetiva B y C	1,91-2,47	<0,001
Leucocitos > 13.000 (x 10 ³ /mm ³)	1,51	<0,001
Neutrófilos > 8 (x 10 ³ /mm ³)	1,01	<0,001
Porcentaje de neutrófilos >60%	1,01	<0,001
Porcentaje de linfocitos <12%	0,97	<0,001
Ratio Neutrófilos/ Linfocitos >5 (NLR)	1,006	<0,001
Plaquetas ≤ 350 (x 10 ³ /mm ³)	0,999	0,03
Albúmina ≤ 3 (g/dl)	0,65	<0,001
PCR 11-100 (mg/L) y > 100 (mg/L)	1,37-1,82	0,003-<0,001
Sodio ≤ 125 (mmol/l) y > 145 (mmol/l)	2,6-1,4	<0,001-0,032
Creatinina > 2 (mg/dl)	1,13	<0,001
LDH > 250 (UI/L)	1,53	<0,001
Bilirrubina > 2 (mg/dl)	1,03	<0,001

* Excepto procedentes de UCPMLE y domicilio. Urgencias (HR 1,45), Planta hospitalización oncológica (HR 1,69), planta hospitalización no oncológica (HR 1,45); ¹T. Urológicos (HR 1,50), Ca. Pulmón (HR 1,54); Otros T. Gastrointestinales (HR 1,55); T hematológicos (HR 1,71); ² Somnolencia EVN 4-6: HR 1,20; p 0,031; EVN ≥7: HR 1,40; p <0,001. HR: Hazard Ratio. T: tiempo. SE: significación estadística

6.9 Capacidad predictiva de supervivencia del PaP Score, Delirium PaP Score, PPI y NPS

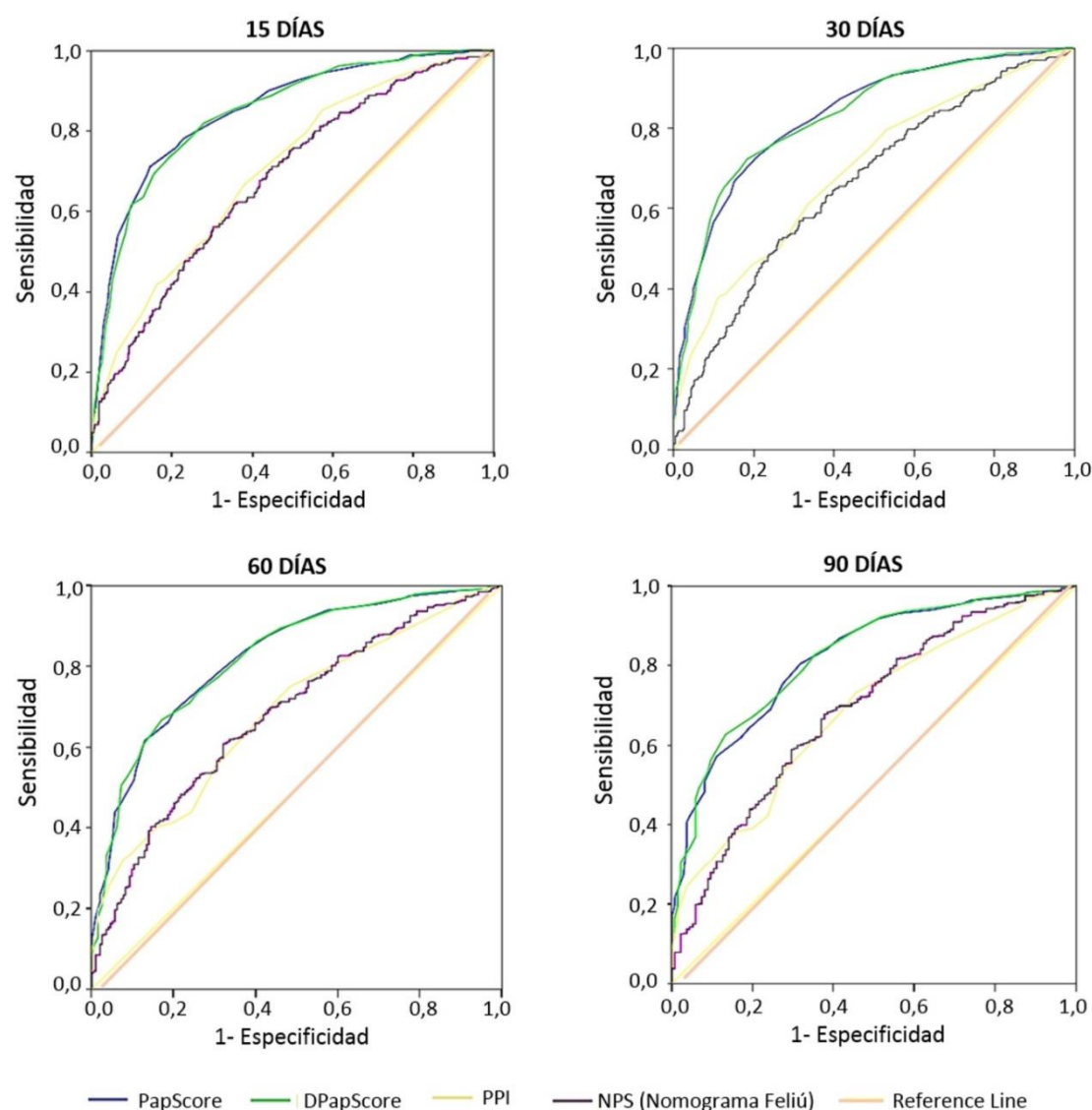
Analizamos la capacidad predictiva de supervivencia de los índices pronósticos clásicos (PaP Score, Delirium PaP Score, PPI) y del NPS. En la tabla 49 se resume el área bajo la curva del PaP Score, el Delirium PaP Score, PPI y NPS a los 15, 30, 60 y 90 días, así como en la figura 30. El PaP Score y el Delirium PaP Score tuvieron mayor capacidad predictiva, con un área bajo la curva por encima de 0,80, en todos los intervalos de tiempo analizados en la cohorte UCPA. Las diferencias con los otros índices estuvieron entre un 13-18%. Asociar el diagnóstico de delirium al PaP Score no mejoró la capacidad predictiva de éste. El PPI tuvo una capacidad predictiva ligeramente superior a los 15 y 30 días, prácticamente igual a los 60 días y algo inferior a los 90 días que el NPS.

Tabla 49. Capacidad predictiva de supervivencia del PaP Score, Delirium PaP Score, PPI y NPS

Mortalidad a	Score	AUC	ES*	IC 95%	P
15 días (260 eventos)	PaP Score	0,85	0,015	0,820-0,879	<0,001
	D PaP Score	0,845	0,015	0,815-0,874	<0,001
	PPI	0,702	0,02	0,663-0,741	<0,001
	NPS	0,679	0,021	0,639-0,719	<0,001
30 días (387 eventos)	PaP Score	0,833	0,015	0,804-0,863	<0,001
	D PaP Score	0,833	0,015	0,803-0,862	<0,001
	PPI	0,696	0,019	0,658-0,734	<0,001
	NPS	0,664	0,02	0,624-0,703	<0,001
60 días (526 eventos)	PaP Score	0,823	0,017	0,790-0,856	<0,001
	D PaP Score	0,823	0,017	0,789-0,856	<0,001
	PPI	0,685	0,021	0,643-0,726	<0,001
	NPS	0,681	0,022	0,638-0,724	<0,001
90 días (584 eventos)	PaP Score	0,821	0,019	0,784-0,858	<0,001
	D PaP Score	0,823	0,019	0,786-0,860	<0,001
	PPI	0,685	0,024	0,638-0,732	<0,001
	NPS	0,69	0,025	0,640-0,739	<0,001

AUC: Área bajo la curva; *error estándar; IC: Intervalo de confianza;

Figura 30. Curva ROC de PaP Score, Delirium PaP Score, PPI y NPS a 15, 30, 60 y 90 días



6.10 Predicción clínica de supervivencia

Analizamos las diferencias entre la PCS estimada según los intervalos asignados al PaP Score y la supervivencia observada. El porcentaje de acierto osciló entre 87 % para predicción de supervivencia inferior a 1-2 semanas y 65% para supervivencia superior a 12 semanas. En general, se observó una tendencia a la sobreestimación de la supervivencia. Tabla 50.

Tabla 50. Diferencias entre la supervivencia estimada y la observada

Supervivencia predicha		Supervivencia real						Total
		< 14 días	15-28 d	29-42 d	43-70 d	71-84 d	> 84 d	
1-2 semanas	n	281	23	4	10	0	4	322
	%	87,30%	7,10%	1,20%	3,10%	0%	1,20%	100%
3-4 semanas	n	68	34	22	6	1	11	142
	%	47,90%	23,90%	15,50%	4,20%	0,7	7,70%	100%
5-6 semanas	n	26	38	21	20	8	18	131
	%	19,80%	29,00%	16,00%	15,30%	6,1 %	13,70%	100%
7-10 semanas	n	21	33	37	34	6	42	173
	%	12,10%	19,10%	21,40%	19,70%	3,5 %	24,30%	100%
11-12 semanas	n	10	8	17	19	6	38	98
	%	10,20%	8,20%	17,30%	19,40%	6,1%	38,80%	100%
> 12 semanas	n	1	5	8	15	3	61	93
	%	1,10%	6,40%	8,60%	16,10%	3, 2%	65,60%	100%
Total	n	407	141	109	104	24	174	959
	%	42,40%	14,70%	11,40%	10,80%	3%	18,10%	100%

Supervivencia predicha o estimada; Supervivencia real u observada; d: días

6.11 Comparación de los hallazgos encontrados al analizar el riesgo de fallecimiento en el primer ingreso y la supervivencia global

Al comparar las variables que aumentaron el riesgo de fallecimiento durante el primer ingreso y aquellas relacionadas con la supervivencia global, observamos que la mayoría de las variables coincidían. Sólo encontramos que el número de localizaciones metastásicas y el tiempo desde el diagnóstico al inicio de la fase terminal no aumentaron de manera significativa el riesgo de fallecimiento en el primer ingreso. En cambio, estas variables si tuvieron relación con la supervivencia global, con un *HR* de 1,21 (IC 95% 1,06-1,39) y de 0,99 (IC 95% 0,99-1,00) respectivamente.

Respecto a los síntomas, el insomnio moderado-severo no tuvo relación estadísticamente significativa con el riesgo de fallecimiento en el primer ingreso y sí con la supervivencia global con un *HR* de 1,24 (IC 95% 1,04-1,48).

En cuanto a las variables analíticas, la hiponatremia no se relacionó con el riesgo de muerte en el primer ingreso, a diferencia de la hipernatremia que aumentó este riesgo de manera significativa con un *OR* de 2,76. Respecto a la supervivencia global, tanto la hiponatremia como la hipernatremia, aumentaron el riesgo de fallecimiento.

En cuanto a la capacidad predictiva de los índices pronósticos, observamos que el PaP Score y el Delirium PaP Score tuvieron mayor capacidad predictiva que el PPI y el

NPS, tanto para predecir el riesgo de muerte durante el primer ingreso como para la supervivencia global.

7 ELABORACIÓN DE UN MODELO PRONÓSTICO DE SUPERVIVENCIA

A partir de todas las variables estudiadas en el análisis univariante se eligieron aquellas con más interés clínico y pronóstico para construir un modelo predictivo de supervivencia. Después de ajustar diferentes modelos y siguiendo la estrategia de selección descrita en el método, el modelo pronóstico al que llamamos LaPaz Score, se presenta en la Tabla 51.

El modelo pronóstico LaPaz Score, consta de 11 variables, e incluye 2 síntomas (disnea y astenia), 2 datos de exploración física (frecuencia cardíaca y edemas), valoración nutricional (Valoración Global Subjetiva), valoración funcional (porcentaje de caída del Índice de Barthel), valoración cognitiva (delirium) y 4 parámetros analíticos (Leucocitos, PCR, Sodio y LDH). Los síntomas se introdujeron como variables continuas (ESAS 0-10) así como la frecuencia cardíaca. El delirium y los edemas se incluyeron como variables dicotómicas (presencia/ausencia), los valores analíticos se introdujeron como variables cuantitativas continuas, excepto el sodio, que se distribuyó en categorías (hiponatremia severa, moderada, leve e hipernatremia). Finalmente la VGS se incluyó como variable ordinal (VGS A, B y C; 1, 2 y 3 respectivamente). Para facilitar la utilización del modelo pronóstico se construyó un nomograma con las 11 variables incluidas. Este nomograma se representa en la figura 31.

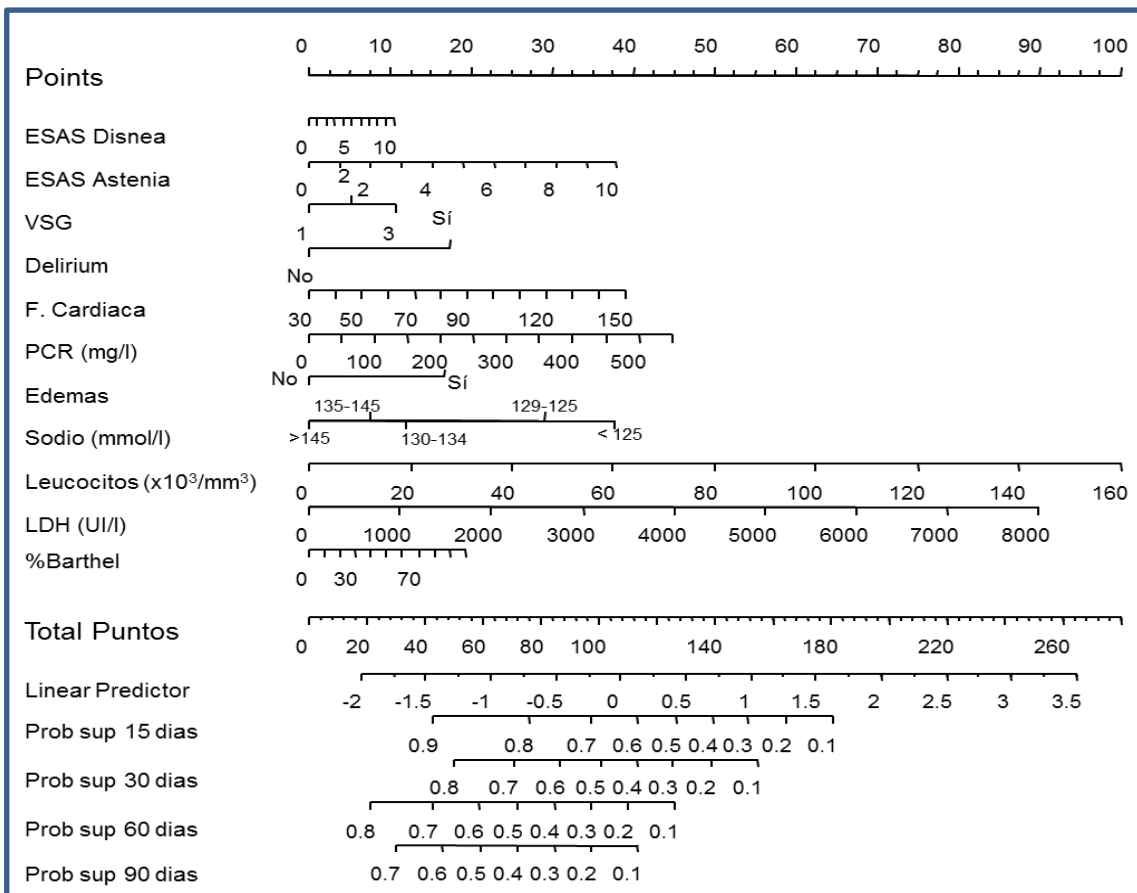
La capacidad predictiva de LaPaz Score fue buena con un índice de concordancia de Harrell de 0,704. En la tabla 51 se muestran las diferentes variables que entran en el modelo pronóstico LaPaz Score con su nivel de significación.

Tabla 51. Variables del modelo pronóstico LaPaz Score

Variables significativas N=678	Coefficiente β	ES de β	HR (IC 95%)	p
Disnea	0,023	0,014	1,02 (0,99-1,05)	0,067
Astenia	0,083	0,019	1,09 (1,05-1,13)	<0,001
Frecuencia cardiaca	0,007	0,002	1,01 (1,00-1,01)	0,003
Edemas (si)	0,363	0,085	1,44 (1,22-1,70)	<0,001
VGS	0,118	0,071	1,13 (0,98-1,30)	0,098
Caída Barthel	0,004	0,001	1,004 (1,00-1,01)	0,002
Delirium (si)	0,378	0,09	1,46 (1,23-1,74)	<0,001
Leucocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0,013	0,004	1,01 (1,01-1,02)	0,001
PCR (mg/L)	0,002	0,000	1,002(1,001-1,003)	<0,001
Sodio (mmol/L)				
135-145			1	
< 125	0,653	0,391	1,92(0,89-4,13)	0,095
129-125	0,474	0,172	1,61(1,15-2,25)	0,006
130-134	0,094	0,097	1,10 (0,91-1,33)	0,330
>145	-0,167	0,242	0,85(0,53-1,36)	0,492
LDH (UI/L)	0,00024	0,000	1,00 (1,00-1,00)	<0,001

ES: Error estándar; HR: Hazard Ratio. Por cada aumento en 10 lpm de la frecuencia cardiaca HR 1,074(IC 95% 1,025-1,126). Por cada 10 unidades de aumento de PCR HR: 1,018 (IC95%1,008-1,028). Por cada 50 U de aumento de LDH, HR: 1,012 (IC 95% 1,007-1,017)

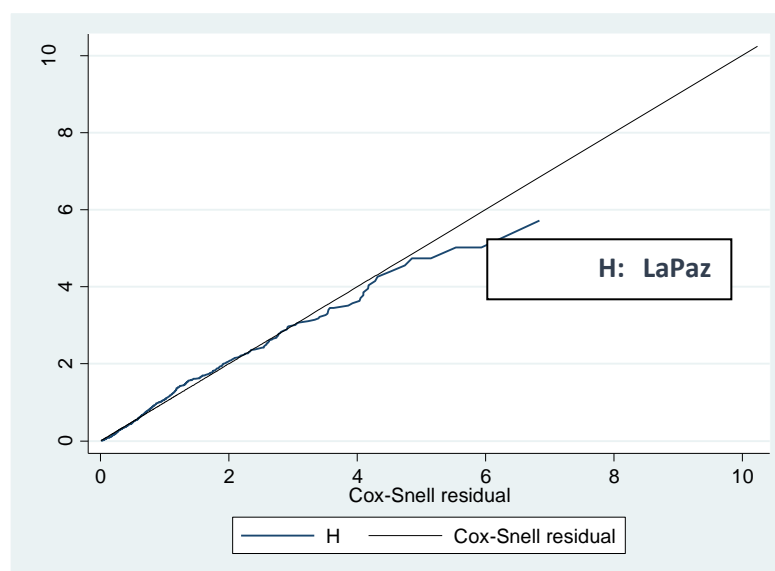
Figura 31. Nomograma pronóstico LaPaz



Los puntos se asignan trazando una línea desde cada una de las variables hasta la línea superior. La suma de los puntos correspondientes a las 11 variables se traza en la línea total de puntos y en la “línea predictor”. Trazando una línea hacia abajo se establecen la probabilidad de supervivencia a 15, 30, 60 y 90 días.

Para ver la bondad de ajuste del modelo LaPaz Score se representan los residuos de Cox-Snell. Para que un modelo tenga un buen ajuste, la línea de puntos debe ajustarse a la diagonal. Como se observa en el gráfico (Figura 32), LaPaz Score ajustó bien a los datos.

Figura 32. Residuos de Cox-Snell de LaPaz Score



7.1 Análisis descriptivo de LaPaz Score

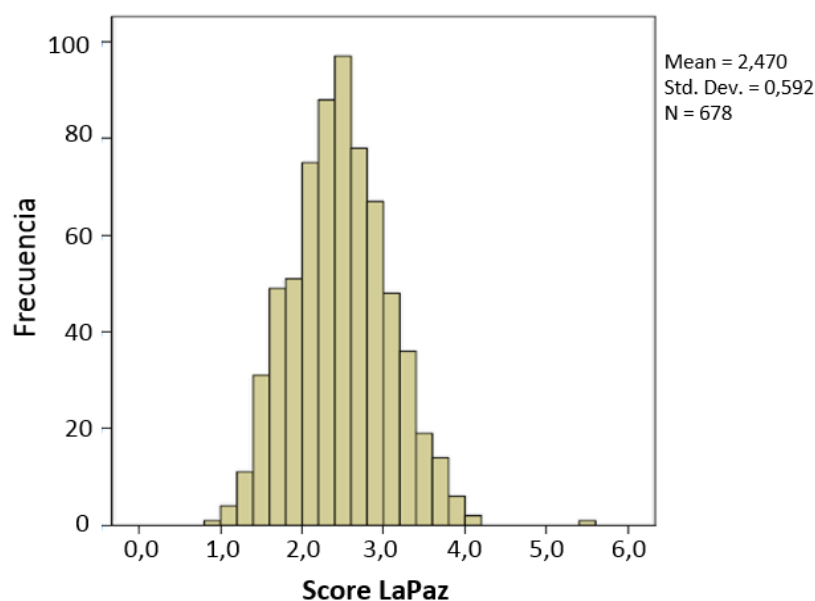
En la tabla 52 se describe la media y mediana de LaPaz Score en la cohorte de pacientes ingresados en UCPA. La distribución de la muestra se ve en el histograma (Figura 33).

Tabla 52. Descripción del modelo pronóstico LaPaz Score

LaPaz Score	Media	DS	Mediana	Mínimo	Máximo
N=678	2,47	0,59	2,45	0,89	5,55

DS: Desviación estándar

Figura 33. Histograma de LaPaz Score



7.2 Grupos de riesgo definidos por LaPaz Score

Se dividió el score en 4 grupos a partir de los percentiles 16, 50 y 84. Se utilizaron estos grupos, ya que de esta manera quedaron dos grupos más pequeños de bajo y alto riesgo que eran los más fáciles de predecir y dos grupos más grandes, centrales con aquellos pacientes en los que era más difícil establecer un pronóstico.

Los grupos de riesgo se denominaron de buen pronóstico, de pronóstico moderado, mal pronóstico y de muy mal pronóstico. En la tabla 53 se muestra el número de pacientes en cada grupo así como la cuantificación del riesgo de muerte de cada uno de los 4 grupos.

Tabla 53. Grupos de riesgo y cuantificación del riesgo de muerte de LaPaz Score

Percentil	Grupo de riesgo	Puntuación	N (%)	N de eventos	Coefficiente β	ES* (β)	HR (IC 95%)	p
\leq P 16	Buen pronóstico	0-1,86	108 (15,9)	106				<0,001
P 16-P 50	Pronóstico moderado	>1,86-2,44	235 (34,7)	228	0,4	0,11	1,50 (1,19-1,89)	0,001
P50-P84	Mal pronóstico	>2,44-3,05	227 (33,5)	227	1,03	0,12	2,80 (2,21-3,55)	<0,001
> P84	Muy mal pronóstico	>3,05	108 (15,9)	108	1,79	0,14	6,03 (4,55-7,99)	<0,001
Global			678 (100)	669				

P: percentil;N: número de pacientes en cada grupo;N eventos: número de pacientes fallecidos en cada grupo;ES: Error estandar;HR: *Hazard Ratio*

Se hizo una tabla de contingencia para ver la capacidad predictiva de fallecimiento del modelo LaPaz Score a los 15, 30, 60 y 90 días. Como se observa en la tabla 54, el número de pacientes que fallece aumenta según aumenta el grupo de riesgo. El modelo discriminó bien en los 4 periodos de tiempo. Por ejemplo a los 30 días, hubo un 10% de fallecidos en el grupo de buen pronóstico, 44% en el grupo de pronóstico moderado, 68% en el grupo de mal pronóstico y 91 % en el grupo de muy mal pronóstico.

Tabla 54. Capacidad predictiva de fallecimiento de LaPaz Score

Grupo de riesgo	LaPaz Score			
	15 días	30 días	60 días	90 días
Buen pronóstico	4 (3,7%)	11 (10,2%)	43 (39,8%)	60 (55,6%)
Pronóstico moderado	68 (28,9%)	103 (43,8%)	156 (66,4%)	178 (75,7%)
Mal pronóstico	103 (45,4%)	155 (68,3%)	193 (85,0%)	206 (90,7%)
Muy mal pronóstico	81 (75%)	98 (90,7%)	105 (97,2%)	107 (99,1%)
Total	256 (37,8%)	367 (54,1%)	497 (73,3%)	551 (81,3%)

7.2.1 Función de supervivencia para grupos de riesgo LaPaz Score

En la tabla 55 se muestran las medianas de supervivencia para los 4 grupos de riesgo definidos según el modelo. La función de supervivencia estimada mediante método de Kaplan-Meier se ve en la figura 34 A. En la figura 34 B se aprecia con más detalle la diferencia de supervivencia de los 4 grupos en los primeros 100 días del ingreso. Observamos que LaPaz Score diferencia bien entre los 4 grupos de riesgo. La mediana de supervivencia fue de 1, 3, 5 y 10 semanas aproximadamente en función del grupo de riesgo.

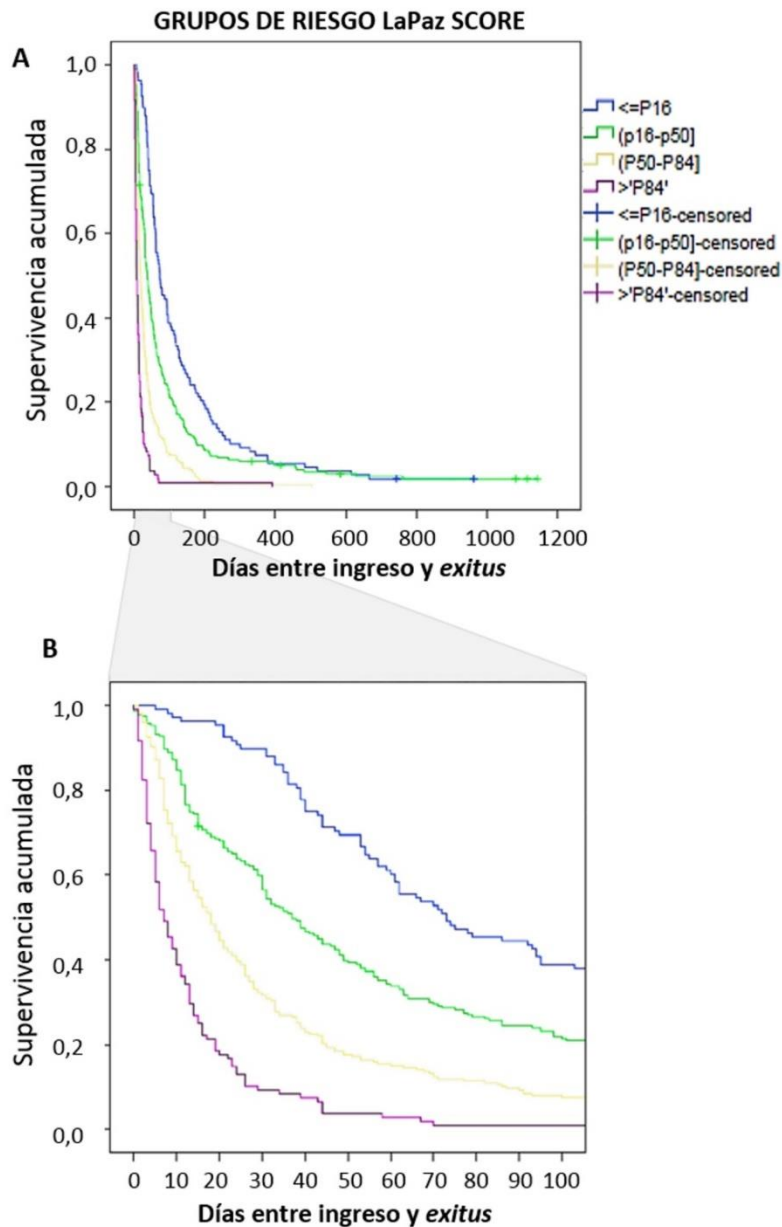
Tabla 55. Mediana de supervivencia para los grupos de riesgo LaPaz Score

Grupo de riesgo LaPaz Score	Mediana		
	Estimación (días)	ES	IC 95%
Buen pronóstico	73	10,39	52,63-93,36
Pronóstico moderado	37	3,67	29,79-44,20
Mal pronóstico	18	1,67	14,72-21,28
Muy mal pronóstico	7	1,22	4,60-9,39
Global	26	1,78	22,49-29,50

ES: Error estandar; IC: Intervalo de confianza

Figura 34 A. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de los grupos de riesgo de LaPaz Score.

Figura 34 B. Detalle de los primeros 100 días desde el ingreso



La probabilidad de sobrevivir a los 15, 30, 60 y 90 días según el modelo pronóstico LaPaz Score para los distintos grupos de riesgo se ve en la tabla 56.

Por ejemplo, un paciente del grupo de buen pronóstico tuvo un 96% de probabilidad de no fallecer en 15 días y un 60% de probabilidad de sobrevivir dos meses. Por el contrario, un paciente del grupo de muy mal pronóstico tuvo sólo un 25% de probabilidad de no fallecer en 15 días y un 91-99% de probabilidad de fallecer en uno a tres meses.

Tabla 56. Función de supervivencia a 15, 30, 60 y 90 días para los grupos de riesgo LaPaz Score

Grupo de riesgo	LaPaz Score		
	Días	Probabilidad supervivencia	ES
Buen pronóstico	15	0,963	0,018
	30	0,898	0,029
	60	0,602	0,047
	90	0,444	0,048
Pronóstico moderado	15	0,715	0,029
	30	0,565	0,032
	60	0,338	0,031
	90	0,244	0,028
Mal pronóstico	15	0,546	0,033
	30	0,317	0,031
	60	0,15	0,024
	90	0,093	0,019
Muy mal pronóstico	15	0,25	0,042
	30	0,093	0,028
	60	0,028	0,016
	90	0,009	0,009

ES: Error estándar

7.3 Capacidad predictiva de LaPaz Score

En la tabla 57 se muestra el área bajo la curva ROC (AUC) de LaPaz Score a 15, 30, 60 y 90 días. El índice mostró una buena capacidad predictiva de supervivencia en todos los intervalos de tiempo, aunque a los 30 días fue ligeramente superior.

Tabla 57. Área bajo la curva ROC de LaPaz Score

	Días	N fallecidos	AUC	ES	IC 95%	p
LaPaz Score	15	256	0,768	0,018	0,733-0,804	<0,001
	30	367	0,789	0,017	0,755-0,823	<0,001
	60	497	0,768	0,02	0,730-0,807	<0,001
	90	551	0,761	0,022	0,718-0,803	<0,001

ES: Error estándar; AUC: Área bajo la curva IC: Intervalo de confianza

7.4 Comparación de LaPaz Score con otros índices pronósticos: PaP Score, Delirium PaP Score, PPI y NPS

7.4.1 Correlación entre los distintos índices

Se hizo un análisis de correlación lineal *rho* de Spearman entre LaPaz Score y los otros 4 índices aplicados en los pacientes ingresados en UCPA (Tabla 58). Se observó una correlación moderada entre LaPaz Score, el PPI y el PaP Score ($r=0,634-0,656$ respectivamente). La mayor correlación fue con el Delirium-PaP Score ($r=0,694$). La correlación de LaPaz Score con el NPS fue menor ($r=0,491$). Todos los coeficientes de correlación fueron estadísticamente significativos con $p < 0,001$.

Tabla 58. Correlación lineal *rho* de Spearman entre scores pronósticos

Score	Correlación	LaPaz Score
PaP Score *	Coeficiente de correlación Significación bilateral	0,656 0,000
Delirium PaP Score *	Coeficiente de correlación Significación bilateral	0,694 0,000
PPI *	Coeficiente de correlación Significación bilateral	0,634 0,000
NPS **	Coeficiente de correlación Significación bilateral	0,491 0,000

*N=678 pacientes; ** N= 631 pacientes

7.4.2 Capacidad predictiva de LaPaz Score frente a otros índices pronósticos

Analizamos la capacidad predictiva de supervivencia de LaPaz Score frente a PaP Score, Delirium PaP Score, PPI y NPS.

En la tabla 59 se muestra el área bajo la curva ROC calculadas para los diferentes índices en distintos intervalos de tiempo.

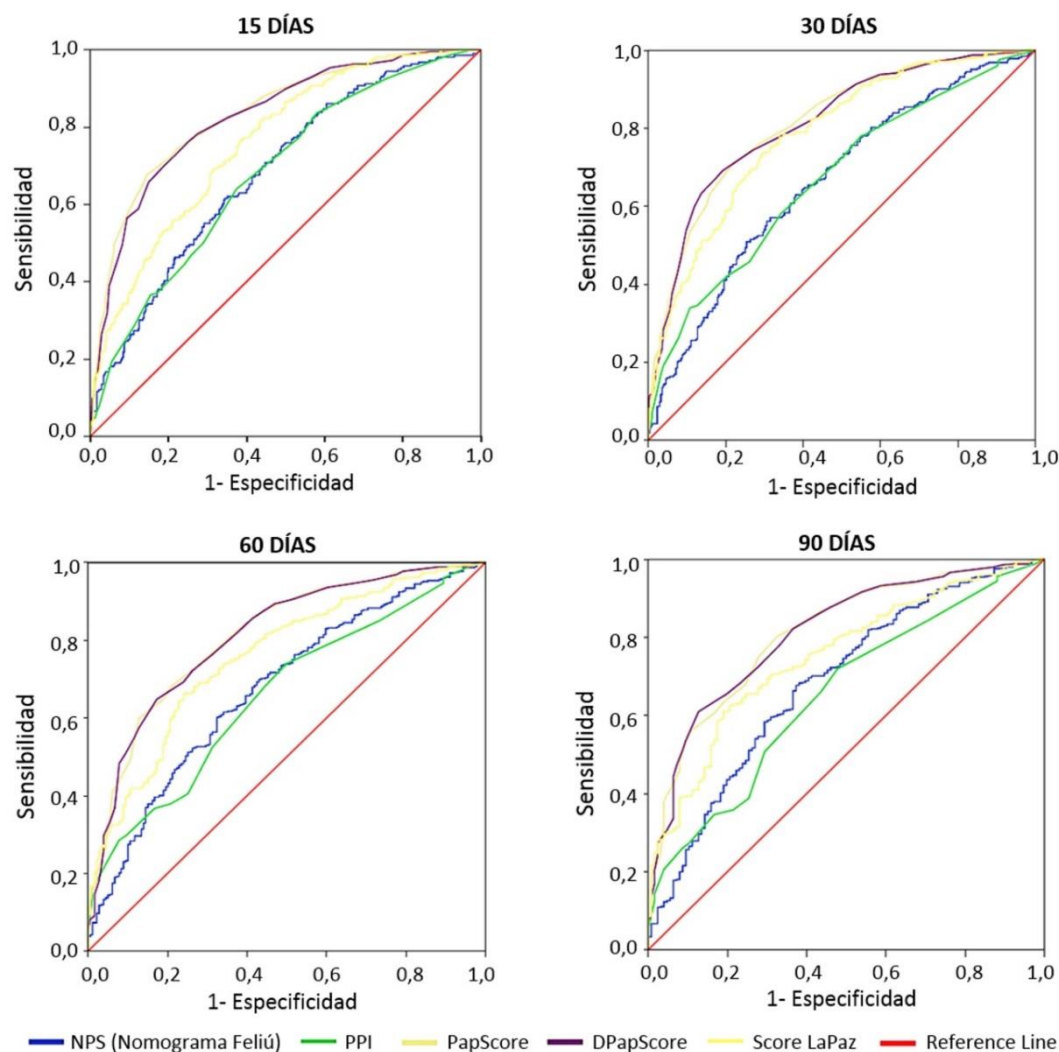
En la figura 35 se muestran las curvas ROC para LaPaz Score, PaP Score, Delirium PaP Score, PPI y el NPS

Tabla 59. Área bajo la curva de LaPaz Score vs PaP Score, Delirium PaP Score, PPI y NPS a 15, 30, 60 y 90 días

Mortalidad a	Score	AUC	ES	IC 95%	p
15 días (216 eventos)	LaPaz Score	0,763	0,019	0,725-0,800	<0,001
	PaP Score	0,834	0,017	0,801-0,867	<0,001
	D PaP Score	0,828	0,017	0,795-0,862	<0,001
	PPI	0,680	0,022	0,637-0,723	<0,001
	NPS	0,685	0,022	0,642-0,727	<0,001
30 días (324 eventos)	LaPaz Score	0,785	0,018	0,750-0,820	<0,001
	PaP Score	0,814	0,017	0,781-0,847	<0,001
	D PaP Score	0,813	0,017	0,780-0,846	<0,001
	PPI	0,669	0,021	0,627-0,711	<0,001
	NPS	0,664	0,021	0,622-0,706	<0,001
60 días (452 eventos)	LaPaz Score	0,758	0,021	0,718-0,798	<0,001
	PaP Score	0,811	0,019	0,774-0,848	<0,001
	D PaP Score	0,809	0,019	0,772-0,846	<0,001
	PPI	0,659	0,023	0,613-0,704	<0,001
	NPS	0,675	0,023	0,629-0,721	<0,001
90 días (505 eventos)	LaPaz Score	0,751	0,023	0,707-0,795	<0,001
	PaP Score	0,813	0,020	0,773-0,852	<0,001
	D PaP Score	0,812	0,021	0,771-0,852	<0,001
	PPI	0,653	0,026	0,602-0,704	<0,001
	NPS	0,685	0,027	0,632-0,737	<0,001

N=631 pacientes; D PaP Score: Delirium PaP Score; AUC: Área bajo la curva; ES: Error estándar; IC: Intervalo de confianza

Figura 35. Curva ROC de LaPaz Score vs PaP Score, Delirium PaP Score, PPI y NPS a 15, 30, 60 y 90 días



7.5 Utilidad de la predicción clínica subjetiva de supervivencia asociada a un modelo pronóstico

Como se observa en las tablas anteriores, los 5 índices mostraron capacidad predictiva estadísticamente significativa. La capacidad predictiva de LaPaz Score fue buena con un área bajo la curva (AUC) de 0,76; 0,78; 0,75 y 0,75 a los 15, 30, 60 y 90 días respectivamente. Fue mayor que dos de los índices pronósticos con los que se comparó, el PPI y el NPS, mostrando mayor AUC en todos los periodos de tiempo analizados. Sin embargo, el PaP Score y el Delirium PaP Score mostraron una capacidad predictiva ligeramente mayor. Por este motivo analizamos la utilidad del PaP Score y del Delirium

PaPScore eliminando la parte subjetiva, esto es, la predicción clínica de supervivencia (PCS) y por otro lado, valoramos la capacidad predictiva de nuestro modelo al añadirle la predicción clínica de supervivencia.

7.5.1 Comparación de LaPaz Score con PaP Score y Delirium PaP Score sin predicción clínica de supervivencia

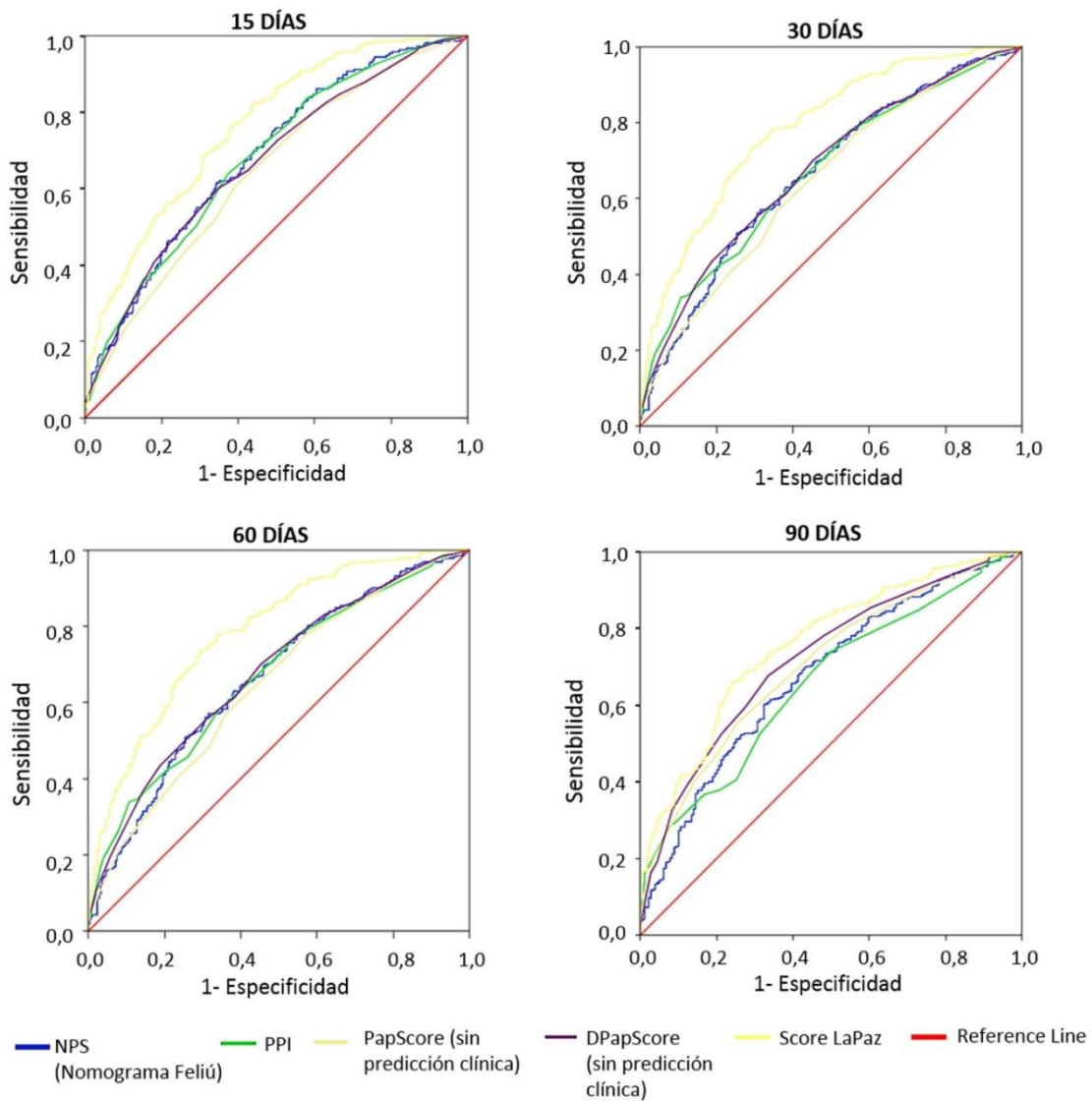
En la tabla 60 y figura 36 vemos el área bajo la curva (AUC) y las curvas ROC del PaP Score y Delirium PaP Score eliminando la predicción clínica de supervivencia, así como la comparación con el PPI, el NPS y LaPaz Score a los 15, 30, 60 y 90 días. Observamos como, al eliminar la PCS del PaP Score y del Delirium PaP Score, estos índices perdían capacidad predictiva, indicando el excesivo peso de la PCS en ambos scores. A los 15 días incluso, la capacidad predictiva del PPI y del NPS fue algo mayor que la del PaP Score y Delirium PaP Score. La capacidad predictiva de LaPaz Score fue mayor que la de los otros 4 índices en todos los periodos de tiempo analizados (Figura 36).

Tabla 60. Área bajo la curva de los scores sin PCS a 15, 30, 60 y 90 días

Mortalidad a	Score	AUC	ES	IC 95%	p
15 días (216 eventos)	PaP Score sin PCS	0,644	0,023	0,599-0,689	<0,001
	D PaP Score sin PCS	0,669	0,023	0,625-0,713	<0,001
	PPI	0,68	0,022	0,637-0,723	<0,001
	NPS	0,685	0,022	0,642-0,727	<0,001
	LaPaz Score	0,763	0,019	0,725-0,800	<0,001
30 días (324 eventos)	PaP Score sin PCS	0,645	0,022	0,602-0,687	<0,001
	D PaP Score sin PCS	0,677	0,021	0,635-0,718	<0,001
	PPI	0,669	0,021	0,627-0,711	<0,001
	NPS	0,664	0,021	0,622-0,706	<0,001
	LaPaz Score	0,785	0,018	0,750-0,820	<0,001
60 días (452 eventos)	PaP Score sin PCS	0,703	0,022	0,659-0,746	<0,001
	D PaP Score sin PCS	0,721	0,022	0,678-0,764	<0,001
	PPI	0,659	0,023	0,613-0,704	<0,001
	NPS	0,675	0,023	0,629-0,721	<0,001
	LaPaz Score	0,758	0,021	0,718-0,798	<0,001
90 días (505 eventos)	PaP Score sin PCS	0,671	0,026	0,620-0,721	<0,001
	D PaP Score sin PCS	0,695	0,025	0,646-0,743	<0,001
	PPI	0,653	0,026	0,602-0,704	<0,001
	NPS	0,685	0,027	0,632-0,737	<0,001
	LaPaz Score	0,751	0,023	0,707-0,795	<0,001

N=631 pacientes; PCS: Predicción clínica de supervivencia; D PaP Score: Delirium PaP Score; LaPaz Score, PaP Score, Delirium PaP Score y PPI; AUC: Área bajo la curva; ES: Error estándar; IC: Intervalo de confianza

Figura 36. Curva ROC de PaP Score y Delirium PaP Score sin PCS vs PPI, NPS y LaPaz Score a 15, 30, 60 y 90 días



7.5.2 Predicción clínica de supervivencia asociada a LaPaz Score

Como se ha descrito en el método, la adición de la predicción clínica de supervivencia (PCS) a LaPaz Score se realizó de dos maneras; La puntuación correspondiente aparece reflejada en la tabla 61.

Tabla 61. Puntuación de predicción clínica de supervivencia asignada a LaPaz Score

Predicción clínica de supervivencia	Puntos PAP (PTOSPAP)	LaPaz Score Puntos (pClinHULP)
>12 semanas	0	0
11-12 semanas	2	0,5
7-10 semanas	2,5	1
5-6 semanas	4,5	2
3-4 semanas	6	2
1-2 semanas	8,5	3

PTOSPAP: puntuación asignada al modelo original del Pap Score, "0,75 LaPaz Score + 0,25 PTOSPAP". pClinHULP: puntuación asignada mediante regresión de Cox de grupos de riesgo de LaPaz Score, " LaPaz Score + PCS".

El área bajo la curva de LaPaz Score asociada con la PCS del PaP Score (75/25) o con la regresión de Cox estratificada de nuestra muestra a los 15, 30, 60 y 90 días se ve en la tabla 62.

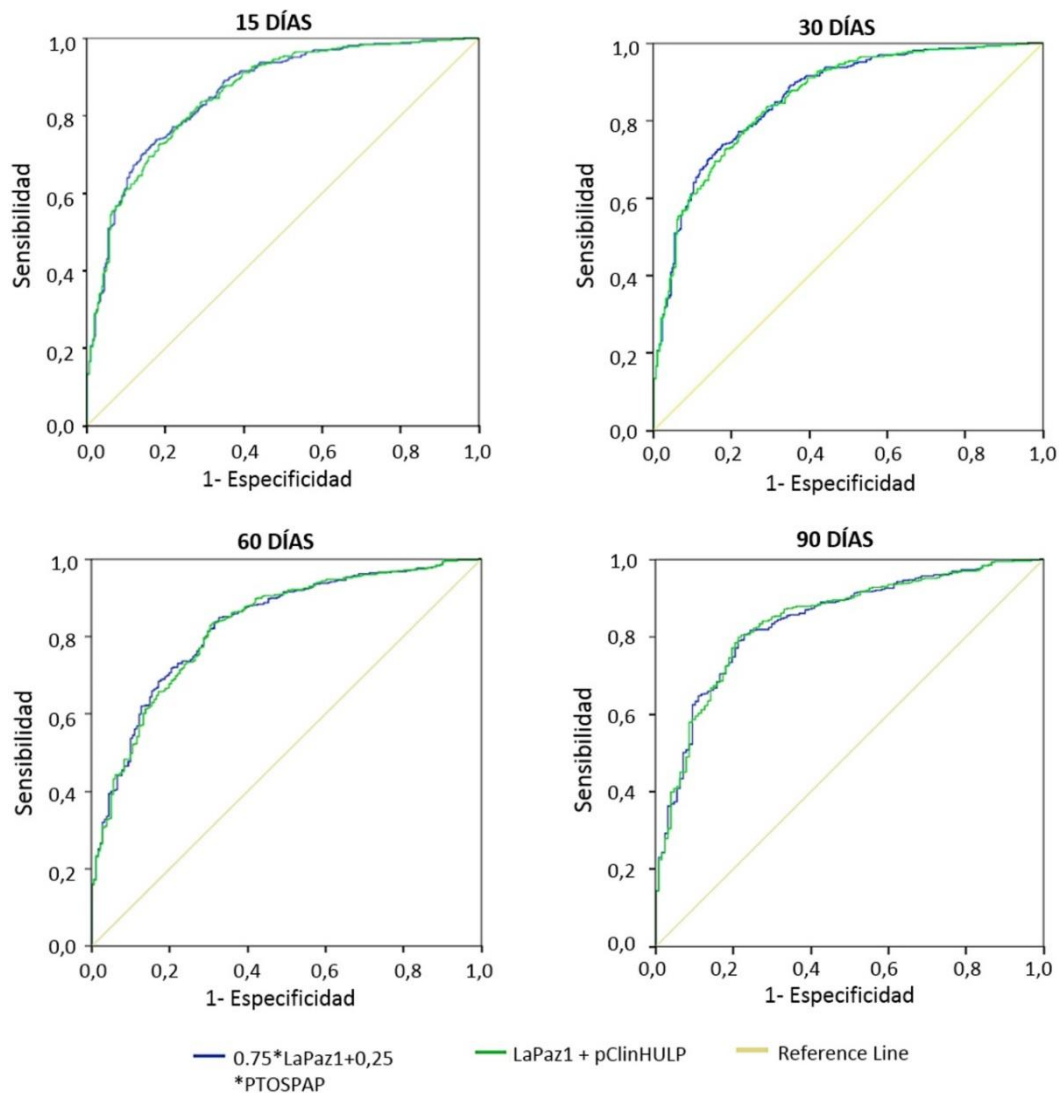
La capacidad predictiva de LaPaz Score con la predicción clínica de supervivencia asociada, de cualquiera de las dos maneras, esto es, con los puntos del PaP Score o con los de nuestra muestra, fue muy similar a los 15, 30, 60 y 90 días (Figura 37). La capacidad predictiva de LaPaz Score mejoró cuando se le añadió la predicción clínica de supervivencia. El índice de concordancia de Harrell fue de 0,770. El área bajo la curva de LaPaz Score + PCS (puntuación de nuestra muestra) fue de 0,86; 0,85; 0,82 y 0,84 a los 15, 30, 60 y 90 días respectivamente, siendo mayor a los 15 y 30 días.

Tabla 62. Área bajo la curva de LaPaz Score con dos combinaciones de predicción clínica de supervivencia a 15, 30,60 y 90 días

Mortalidad a	Modelo	AUC	ES	IC 95%	p
15 días (256 eventos)	0,75 LaPaz Score+0,25 PTOSPAP	0,872	0,013	0,845-0,898	<0,001
	LaPaz Score + PCS	0,864	0,014	0,838-0,891	<0,001
30 días (367 eventos)	0,75 LaPaz Score+0,25 PTOSPAP	0,861	0,014	0,833-0,888	<0,001
	LaPaz Score + PCS	0,858	0,014	0,830-0,885	<0,001
60 días (497 eventos)	0,75 LaPaz Score+0,25 PTOSPAP	0,829	0,017	0,796-0,863	<0,001
	LaPaz Score + PCS	0,827	0,018	0,792-0,861	<0,001
90 días (551 eventos)	0,75 LaPaz Score+0,25 PTOSPAP	0,841	0,019	0,804-0,877	<0,001
	LaPaz Score + PCS	0,842	0,019	0,805-0,878	<0,001

AUC: Área bajo la curva; ES: Error estándar; IC: Intervalo de confianza; 0,75 LaPaz Score + 0,25 PTOSPAP: LaPaz Score con puntuación asignada al modelo original del Pap Score, en proporción 75/25; LaPaz Score+PCS: puntuación asignada mediante regresión de Cox de grupos de riesgo de LaPaz Score

Figura 37. Curva ROC de LaPaz Score con dos combinaciones de predicción clínica de supervivencia a los 15, 30, 60 y 90 días



7.5.3 Comparación de los índices pronósticos que incluyen predicción clínica de supervivencia.

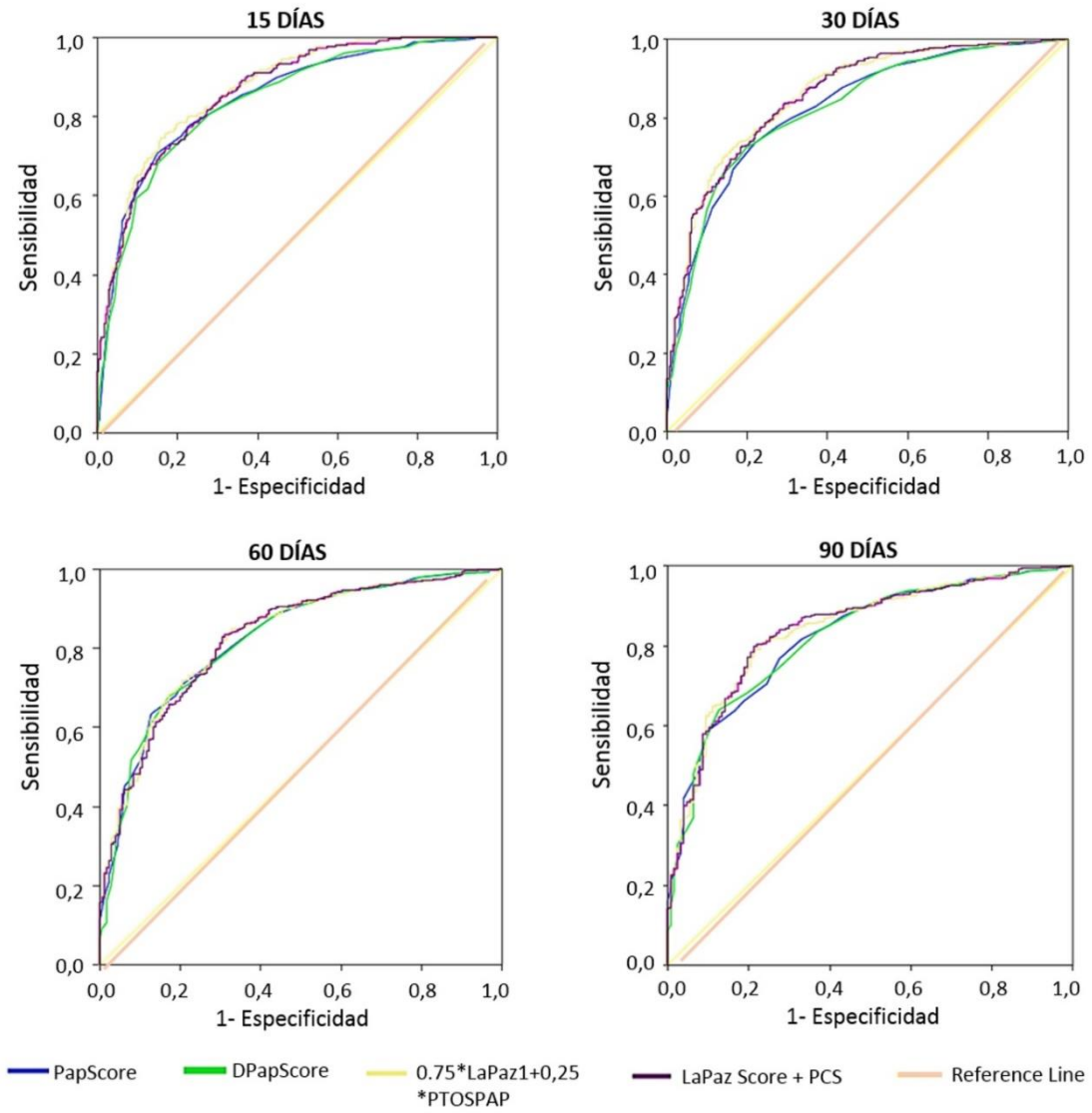
En la tabla 63 se muestra la comparación de LaPaz Score con predicción clínica de supervivencia versus PaP Score y Delirium PaP Score. Las curvas ROC de los scores LaPaz con PCS, PaP Score y Delirium PaP Score se ven en la figura 38.

El modelo pronóstico LaPaz Score con la PCS tuvo mayor capacidad predictiva que el PaP Score y el Delirium PaP Score en nuestra cohorte de pacientes sobre todo a los 15, 30 y 90 días. La capacidad predictiva fue similar a los 60 días.

Tabla 63. Comparación de los scores con predicción clínica de supervivencia

Mortalidad a	Score	AUC	ES	IC 95%	p
15 días (256 eventos)	PaP Score	0,848	0,015	0,817-0,878	<0,001
	Delirium PaP Score	0,840	0,016	0,810-0,871	<0,001
	0,75 LaPaz Score + 0,25 PTOSPAP	0,872	0,013	0,845-0,898	<0,001
	LaPaz Score + PCS	0,864	0,014	0,838-0,891	<0,001
30 días (367 eventos)	PaP Score	0,827	0,016	0,796-0,858	<0,001
	Delirium PaP Score	0,826	0,016	0,795-0,856	<0,001
	0,75 LaPaz Score + 0,25 PTOSPAP	0,861	0,014	0,833-0,888	<0,001
	LaPaz Score + PCS	0,858	0,014	0,830-0,885	<0,001
60 días (497 eventos)	PaP Score	0,825	0,018	0,791-0,860	<0,001
	Delirium PaP Score	0,823	0,018	0,788-0,858	<0,001
	0,75 LaPaz Score + 0,25 PTOSPAP	0,829	0,017	0,796-0,863	<0,001
	LaPaz Score + PCS	0,827	0,018	0,792-0,861	<0,001
90 días (551 eventos)	PaP Score	0,825	0,019	0,788-0,863	<0,001
	Delirium PaP Score	0,824	0,02	0,786-0,862	<0,001
	0,75 LaPaz Score + 0,25 PTOSPAP	0,841	0,019	0,804-0,877	<0,001
	LaPaz Score + PCS	0,842	0,019	0,805-0,878	<0,001

Figura 38. Curva ROC de LaPaz score con PCS, PaP Score y Delirium PaP Score a los 15, 30, 60 y 90 días



DISCUSIÓN

Nuestro objetivo fue construir un índice pronóstico que además de que fuera lo más sencillo y objetivo posible, incluyera aspectos que consideramos muy relevantes y de interés clínico a la hora de valorar la expectativa de vida de los pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Paliativos Agudos (UCPA). Nuestros resultados muestran que el índice pronóstico al que hemos llamado LaPaz Score formado por 11 variables, la mayoría de ellas objetivas, permite clasificar a los pacientes en 4 grupos de riesgo homogéneos bien diferenciados y predice correctamente la supervivencia en un 70% de los mismos. Además la inclusión de la predicción clínica de supervivencia, refuerza el papel del equipo multidisciplinar, su conocimiento y experiencia en la toma de decisiones a la cabecera del enfermo, mejorando la capacidad predictiva del score hasta alcanzar un 77%.

Aunque los conceptos de supervivencia global y mortalidad intrahospitalaria están muy relacionados, hemos identificado variables que aumentan el riesgo de fallecimiento en el ingreso. Este aspecto tiene implicaciones no sólo éticas, sino también prácticas, ya que puede ayudar a la hora de dirigir nuestros esfuerzos en las medidas de confort, minimizando los tratamientos agresivos o la posibilidad de alta.

Finalmente, quisimos observar el comportamiento en nuestra cohorte de distintos índices predictivos y compararlos con nuestro modelo. Una de las recomendaciones de la EAPC es que se realicen estudios comparativos para seleccionar aquellos modelos pronósticos que tienen mejor capacidad predictiva, teniendo en cuenta la supervivencia y las características de la cohorte en la que se aplican^{94,326}.

En primer lugar, analizaremos los resultados del análisis univariante de factores predictivos de supervivencia, conjuntamente con los factores relacionados con el riesgo de fallecimiento en el primer ingreso. En segundo lugar, se analizará el resultado del análisis multivariante que lleva al desarrollo del modelo pronóstico LaPaz Score. Finalmente, se presentarán los datos comparativos de los distintos scores en la cohorte de pacientes ingresados en UCPA, incluyendo LaPaz Score.

1 IMPORTANCIA DEL LUGAR DE ESTUDIO PARA VALORAR UN ÍNDICE PRONÓSTICO

La Unidad de Cuidados Paliativos agudos del Hospital Universitario La Paz es una unidad de hospitalización específica, compuesta por un equipo multidisciplinar que atiende mayoritariamente pacientes oncológicos avanzados, con escasas posibilidades de tratamiento específico y con criterios de complejidad. Aunque las UCPA se definen de forma genérica^{25,34} como unidades ubicadas en hospitales de referencia, con un mínimo de 8-12 camas, con una estancia media corta (<15 días), atención a pacientes de máxima complejidad, más jóvenes (≤ 60 años) y con una tasa de mortalidad baja ($\leq 60-75\%$) se aprecian diferencias en las cohortes de los distintos estudios realizados en UCPA.

Las principales características que definen a los pacientes oncológicos incluidos en este estudio se describen a continuación.

1.1 Características socio-demográficas y tiempo de evolución

Las características socio-demográficas de nuestra cohorte en cuanto a edad, sexo, tipo de tumor y estancia media presentan algunas pequeñas diferencias respecto a otras UCPA^{136,150,237,241,244,432}. En nuestra serie hubo un 70% de pacientes mayores de 65 años, cifra superior a la reportada en otras unidades de características similares a la nuestra, alguna de las cuales describía solo un 36% de pacientes mayores de 65 años²⁴¹. La mediana de supervivencia de 20 días fue similar a la de la mayoría de UCPA^{177,272,321,345}, aunque algunas tienen medianas de supervivencia más prolongadas (35-46 días)^{196,218,271,433} o más cortas (7-14 días)^{233,301,302,390,434}. Sin embargo, dada la gran variabilidad entre las mismas en función de su ubicación u otras características, es difícil establecer comparaciones.

Hay dos aspectos que pueden estar relacionados con la derivación tardía de los pacientes a CP y que vemos reflejados en nuestros datos. Más de un 40% de los pacientes ingresaron desde urgencias, siendo identificados allí como pacientes paliativos. Es una cifra superior al 11-17% reportado por otras unidades^{241,300}. Además, el tiempo que el paciente pasa en un programa de CP fue de 41 días. Aunque hay

estudios que refieren un tiempo similar³²² o incluso inferior^{49,321}, en muchas otras unidades este tiempo oscila entre 55 y 60 días^{319,320,382}. En nuestro caso, aunque es un dato que se reproduce en distintos países⁴³⁵, podemos concluir que las derivaciones a CP se producen cerca del final de la vida a pesar de la integración de un equipo de CP en el hospital. Este aspecto influye en la corta expectativa de vida de nuestra serie.

1.2 Frecuencia e intensidad de los síntomas

La frecuencia y la intensidad de la astenia, la anorexia y el malestar general que refieren nuestros pacientes es similar a la de otras unidades^{433,436,437}. En la revisión sistemática sobre la prevalencia de síntomas en pacientes con cáncer, realizada por Teunissen et al.⁴³⁸, la astenia, la anorexia y el dolor se detectaron en más del 50% de los pacientes. En nuestro caso, el dolor fue menos frecuente. Sin embargo, una de las limitaciones de ésta y otras revisiones sobre síntomas en pacientes con cáncer avanzado, es la heterogeneidad de los estudios, la distinta interpretación de los síntomas y el método de valoración utilizado, lo que puede justificar la distinta prevalencia de los mismos.

En líneas generales, en nuestra cohorte se refleja un hecho ya descrito por otros autores, en relación al empeoramiento progresivo de síntomas como disnea, anorexia, astenia, somnolencia y malestar, a medida que se acerca el final de vida, frente a la estabilidad de otros como depresión, náusea, ansiedad o dolor^{160,226,439,440}. Seow et al.¹⁶⁰ observaron como la severidad de la disnea y de la astenia aumentaba de un EVN de 2,2 y 4,1 respectivamente en los 6 meses previos al fallecimiento hasta un EVN de 3,8 y 6,9 respectivamente, una semana antes de la muerte. Jia et al.²²⁶ evaluaron la trayectoria del ESAS en una gran cohorte de pacientes ambulatorios con cáncer, encontrando que la astenia y el malestar general se deterioraban rápidamente al final de la vida. Tsai et al.⁴³⁹ en un estudio realizado en una UCPA, observaron cómo los síntomas del síndrome anorexia-caquexia, la astenia y la disnea empeoraban desde el ingreso hasta el final de la vida, de manera independiente al diagnóstico o al tratamiento aplicado, frente a la estabilidad y mejoría del dolor y la depresión. Por tanto, esta situación de enfermedad muy avanzada, con corta expectativa de supervivencia que caracteriza nuestra cohorte, justifica la frecuencia e intensidad de los síntomas descritos.

La disnea es el único síntoma que en nuestra muestra, no se adapta tanto al patrón evolutivo referido en los estudios anteriores. Fue un síntoma menos frecuente y poco severo con una intensidad media de 2,3 (DS 3). Aunque en algunas unidades se reportan datos similares a los nuestros, con medias que oscilan entre 2,1-4,6^{218,441}, en muchos otros estudios la disnea fue un síntoma más frecuente y severo^{180,223,236,238,439}. Dado que en nuestra cohorte el porcentaje de pacientes con cáncer de pulmón y con metástasis pulmonares no es inferior al de otros estudios²¹⁸, quizás una de las causas radica en que nuestros pacientes están hospitalizados, tienen un deterioro funcional marcado y por tanto una disnea menos sintomática que la de los pacientes ambulatorios o atendidos en consultas externas^{224,433}, aunque en ocasiones se describe la propia debilidad como causante de la disnea al final de la vida¹⁹⁴. En nuestros pacientes, es probable también el papel del equipo de soporte en la mejoría sintomática de las causas reversibles de disnea de forma previa al ingreso. Sin embargo, como veremos más adelante, aunque fue un síntoma menos frecuente y menos severo que otros en nuestra cohorte, aquellos pacientes que refirieron disnea severa tuvieron un alto riesgo de muerte durante el ingreso y menor supervivencia global.

Respecto a la elevada carga sintomática al ingreso, los resultados son similares a estudios realizados en el mismo medio^{213,218}. De nuevo, la causa puede estar relacionada con el ingreso hospitalario⁴³⁶, el deterioro funcional y la corta expectativa de vida de nuestros pacientes. En estudios realizados en pacientes ambulatorios y por tanto con mejor situación funcional y supervivencia, se ha visto menor carga sintomática con medias entre 23 (DS 15,7)⁴⁴² y 31,2 (DS 16,5)⁴⁴³. Quizás sea interesante investigar en el futuro si la elevada carga sintomática referida por nuestros pacientes pudo haber sido “modulada” por síntomas frecuentes en nuestra cohorte como la tristeza, la ansiedad o el CAGE positivo, como han descrito otros autores^{444,445}.

1.3 Situación funcional

El alto grado de dependencia y el deterioro funcional de la mayoría de nuestros pacientes, fueron muy similares a los de otras unidades de cuidados paliativos hospitalarias, con medianas de supervivencia cercanas a la nuestra^{136,235,272,349}.

1.4 Situación cognitiva y psicológica

La frecuencia de delirium al ingreso en UCPA (37%) es similar a la reportada en la literatura^{201,446,447}, con tasas que oscilan entre el 19%⁴⁴⁸ y el 42%⁴⁴⁷. Sin embargo, en general las frecuencias publicadas son heterogéneas, ya que dependen, entre otros factores, del método de diagnóstico, de si se evalúa el delirium al ingreso, el que aparece durante el mismo o el que aparece al final de la vida. Un estudio retrospectivo con un elevado número de pacientes que utilizó el MDAS como herramienta diagnóstica, observó que hasta un 60% de los pacientes tenían delirium al ingreso en UCPA⁴⁴⁹. Se ha observado mayor frecuencia de delirium en pacientes ingresados en UCPA que en pacientes atendidos en otros recursos de CP como domicilio u *Hospice*⁴⁴⁶. Probablemente, la edad avanzada, el deterioro funcional, la corta expectativa de vida y el ingreso hospitalario, contribuyeron a la frecuencia de delirium encontrada en nuestra serie, hecho ya descrito en otros trabajos^{201,436,450}.

Un 20% de nuestros pacientes tenían deterioro cognitivo moderado-severo al ingreso. Un estudio prospectivo realizado con un elevado número de pacientes atendidos por equipos de CP observó que había un 11% de pacientes oncológicos en CP que desarrollaron deterioro cognitivo y un 13% con deterioro cognitivo continuo o recurrente medido mediante MMSE⁴⁵¹

La frecuencia de depresión, diagnosticada clínicamente en nuestra cohorte, es baja en comparación con otros estudios⁴⁵². La frecuencia de sintomatología depresiva significativa medida por un HADS \geq 11 fue del doble (24%), por lo que esta baja frecuencia de depresión puede estar relacionada con que haya sido infradiagnosticada o no adecuadamente recogida. Otros grupos de investigación, encontraron que hasta un 56-66% de pacientes atendidos por equipos de CP, tanto en hospital como en domicilio, tenían HADS-D \geq 11^{433,453}. En la literatura publicada al respecto, la prevalencia de depresión y trastorno adaptativo en pacientes oncológicos en el ámbito de cuidados paliativos es del 25%, aunque es difícil de establecer dada la heterogeneidad de los estudios⁴⁵². Esta heterogeneidad hace también difícil la comparación con los resultados aquí descritos.

1.5 Valoración del estado nutricional

Cerca de la mitad de nuestros pacientes tenían malnutrición moderada (VGS B) y algo menos de la otra mitad, malnutrición severa (VGS C). Es una frecuencia mucho mayor a la encontrada en otros estudios⁴⁵⁴, aunque hay pocos realizados en UCPA con valoración de la situación nutricional mediante VGS. El estudio más relevante, que sirvió de base para el desarrollo de un modelo pronóstico, utilizó la VGS-GP, en donde parte de la escala nutricional la completaba el paciente¹⁷⁸. Reportó malnutrición moderada en 44% y severa en sólo 4% de los pacientes. Este estudio incluyó pacientes atendidos mayoritariamente por equipos de CP en domicilio y consultas externas, y por tanto con mejor situación funcional, y un número muy bajo de pacientes ingresados en UCPA. La mediana de supervivencia fue de 1-3 meses. Otro trabajo¹⁸⁷, con muy pocos pacientes, que utilizó la VGS, observó que un 28% tenían malnutrición moderada y un 37% severa. No se hace referencia en el estudio a datos de supervivencia global o situación funcional que permitan la comparación con nuestra serie. En otro trabajo¹⁸⁸, también con pocos pacientes y utilizando VGS-GP, se observó que un 50% tenían malnutrición moderada y un 19% severa. Sin embargo, en este estudio se incluyeron solo pacientes ambulatorios ingresados o en consultas externas y se excluyeron específicamente pacientes con edemas, ascitis o pacientes terminales con metástasis múltiples, sin hacer referencia a la mediana de supervivencia. Recientemente, se ha publicado otro estudio que utilizó la VGS-GP en pacientes atendidos en un programa de CP⁴⁵⁵. En este trabajo, un 41% de los pacientes tenían malnutrición moderada y un 35% severa y la mediana de supervivencia fue de 5 meses, muy superior a la nuestra⁴⁵⁵. La elevada frecuencia de malnutrición moderada y severa de nuestra serie puede estar relacionada con el deterioro funcional, la expectativa de vida limitada y probablemente también con la frecuencia de cáncer de pulmón y neoplasias gastrointestinales de nuestra serie, tumores relacionados en algunos estudios con un mayor grado de desnutrición¹⁷⁸. Es probable también, que la utilización de una herramienta nutricional específica, detecte más casos de malnutrición que la evaluación mediante otros parámetros.

En líneas generales nuestra serie es similar a la de otras UCPA en lo que respecta al sexo, tipo de tumor, mediana de supervivencia, carga sintomática, situación funcional y cognitiva. Únicamente destacar la edad más avanzada, el mayor porcentaje de

ingresos desde urgencias, el mayor grado de desnutrición y la menor frecuencia de depresión respecto a otras unidades.

2 FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA Y DE FALLECIMIENTO EN EL INGRESO

2.1 Características socio-demográficas, procedencia del paciente y tiempos de evolución

La menor supervivencia de los varones en nuestra cohorte, así como el mayor riesgo de fallecimiento en el primer ingreso, puede estar relacionada con la mayor frecuencia de cáncer de pulmón en varones, así como diferencias en comorbilidad. En general, las tasas de mortalidad ajustadas por edad para la mayoría de tumores son mayores en los varones⁴⁵⁶. En algunos estudios realizados en UCPA se observa este mismo dato^{272,299} e incluso relación independiente con la supervivencia^{136,301,302,457}, teniendo los varones más del doble de riesgo de fallecer en 2 semanas³⁰² y más riesgo de fallecer en el ingreso⁴⁵⁷. Sin embargo, en la mayoría de los estudios no se encuentra relación significativa entre el sexo y el riesgo de fallecimiento^{233,237,241,244}.

La relación entre la procedencia del ingreso y la supervivencia en una UCPA se ha descrito en varios estudios^{205,241,270,300}. En nuestra cohorte, los pacientes que tuvieron menor supervivencia fueron los que ingresaron procedentes de otras plantas de hospitalización oncológica respecto a los procedentes de domicilio o de consultas externas. También los pacientes trasladados desde plantas de hospitalización oncológica fallecieron con mayor frecuencia en el primer ingreso. Elsayem et al.²⁴¹ en un estudio retrospectivo con 500 pacientes ingresados en UCPA, en donde analizaron el riesgo de muerte en la unidad, obtuvieron un resultado similar en el análisis multivariante. También el ingreso desde urgencias fue un factor de riesgo de fallecimiento en nuestra cohorte, dato ya descrito por otros autores^{205,270,300}. El motivo por el que los pacientes procedentes de plantas de oncología o de urgencias tienen más riesgo de fallecimiento que los pacientes de domicilio o que ingresan de forma programada, puede estar relacionado con la existencia de síntomas, situaciones complejas o situaciones agudas severas e inestables que requieren un tratamiento más intensivo y que, en definitiva, pueden representar un tumor más agresivo o una fase más avanzada de la enfermedad.

La relación del tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de fase terminal (TTD) con la supervivencia ha sido ya descrita en otros trabajos. En el nomograma de Feliu et

al.¹⁵¹, al igual que en otros estudios²⁵⁷ con medianas de TTD de 8 meses, se observó relación significativa con la supervivencia en el análisis multivariante. En otros modelos pronósticos, el tiempo desde el diagnóstico del tumor a la hospitalización, con mediana de 6 meses, se relacionó de manera independiente con la supervivencia²⁷⁰. En general, cuanto menor es este tiempo el riesgo de fallecimiento es mayor, indicando probablemente un tumor más agresivo y con menos respuesta al tratamiento. El mayor peso de otras variables, y que este tiempo fuera mayor (12 meses), puede haber influido en que el TTD no resultara significativo en el análisis multivariante de nuestra cohorte.

También la relación del tiempo desde el inicio de CP al ingreso con la supervivencia, así como el mayor riesgo de fallecimiento durante el ingreso han sido descritos previamente^{316,321}. En uno de estos estudios realizado en UCPA, se observó relación independiente con la supervivencia y un mayor riesgo de fallecimiento cuando este tiempo fue inferior a 10 días³²¹. En otro de los estudios realizado en un *Hospice*, los pacientes que requirieron ingreso en el momento de la primera derivación a CP, tuvieron mayor riesgo de fallecer independientemente del PS o de otras variables³¹⁶.

2.2 Características del tumor

La disminución de la supervivencia en relación con algunos tumores, como las neoplasias hematológicas, así como con la existencia de dos o más localizaciones metastásicas se ha descrito previamente por algunos autores^{241,306,458}. En un estudio retrospectivo reciente realizado en EEUU con un elevado número de pacientes derivados a *Hospices* se vio, en el análisis multivariante, que los pacientes que fueron ingresados en los últimos tres días de vida, era más probable que tuvieran una neoplasia hematológica⁴⁵⁸. Este mayor riesgo de fallecimiento puede deberse a la derivación tardía a CP por parte de los hematólogos, ya descrita en numerosos estudios^{459,460} y atribuible a la menor carga sintomática, la mayor disponibilidad de tratamientos aún en fases avanzadas de la enfermedad, la falta de indicadores clínicos fiables de refractariedad, la posibilidad de un declinar muy abrupto cerca del final de vida y la dependencia del soporte transfusional. Además, el mayor riesgo de eventos súbitos como sepsis o hemorragia, entre otras causas, hace más probable que los pacientes con neoplasias hematológicas fallezcan en el hospital en lugar de en domicilio^{320,460,461}. Un modelo pronóstico desarrollado por Hui et al.²²² para evaluar el riesgo de fallecimiento

en UCPA, incluyó la existencia de una neoplasia hematológica como una variable independiente, que contribuyó al modelo con un alto riesgo de fallecimiento. Este dato concuerda con nuestro estudio, en el que fallecieron más pacientes con neoplasias hematológicas durante el primer ingreso de manera significativa.

Al igual que lo observado en nuestro estudio, el cáncer de pulmón se ha relacionado con una supervivencia más corta en el análisis multivariante de algunos trabajos realizados en etapas más precoces de la enfermedad avanzada^{313,314}, pero también en tumores en fase terminal¹⁷⁶ y en pacientes atendidos en CP^{178,196,342}. Incluso, se ha incluido como variable con valor pronóstico independiente en un modelo predictivo realizado en pacientes atendidos por un ESHCP³¹⁵.

Respecto a la presencia de metástasis y número de localizaciones metastásicas, la mayoría de estudios mostraron relación con la supervivencia, aunque muchos de ellos son estudios realizados en fases más precoces de la enfermedad, con pocos pacientes y en ocasiones sólo significativos en el análisis univariante^{82,314}, como sucede en nuestra muestra. Sin embargo, en algún trabajo sobre factores pronósticos, el número de metástasis reflejó relación independiente con la supervivencia¹⁷⁶ y es una variable que se ha incluido en modelos pronósticos de supervivencia, tanto en pacientes con cáncer avanzado y terminal^{175,233,306,315}, como en pacientes en tratamiento con quimioterapia paliativa^{391,392} o en modelos pronósticos desarrollados para incluir pacientes en ensayos en fase I^{83,402}.

Podemos concluir que las características del tumor y la carga tumoral no tuvieron relación independiente con la supervivencia en nuestra cohorte, en probable relación con que se trataba de pacientes en fase muy avanzada de la enfermedad que siguen una vía final común independientemente del tipo de tumor, dato ya recogido en diversos estudios^{90,94,311,312}. En fases más iniciales de la enfermedad, las características del tumor y la carga tumoral han demostrado mayor importancia^{313,314,462}. También es probable que en nuestro estudio la influencia de la carga tumoral en la supervivencia pueda estar sustituida en el análisis multivariante por alguna variable como la LDH, que se relaciona con la extensión del tumor y puede representar una medida más exacta de la carga tumoral que el número de lesiones metastásicas.

2.3 Síntomas y signos clínicos

2.3.1 Relación de los síntomas y su severidad con la supervivencia

Muchos de los estudios que evalúan la relación entre los síntomas, su severidad y la supervivencia están realizados con pacientes en distintos ámbitos de atención^{73,229,463,464} y con tumores en distintas fases evolutivas¹⁶⁷. La población de pacientes con cáncer avanzado ingresados en un hospital de tercer nivel no es comparable, ya que es un grupo más heterogéneo que incluye pacientes ambulatorios e independientes y pacientes encamados, con gran variedad de síntomas agudos, como hemos descrito en nuestra cohorte.

En el análisis univariante de nuestra muestra, los síntomas que tuvieron más relación con la supervivencia fueron la astenia, la disnea y la anorexia, aunque esta última perdió capacidad predictiva en el análisis multivariante, como luego veremos. Dos revisiones sistemáticas han demostrado la relación de los síntomas con la supervivencia^{167,464} y confirmado en parte, nuestros hallazgos. Una de ellas, realizada en 2007, mostró que la disnea, la anorexia y el delirium-confusión-deterioro cognitivo, eran los síntomas que más frecuentemente se reportaban relacionados con la supervivencia en pacientes con cáncer avanzado y una expectativa de vida inferior a 6 meses⁴⁶⁴. En el último mes de vida los síntomas más relacionados con la supervivencia fueron el delirium y la anorexia⁴⁶⁴. Una revisión sistemática posterior, publicada en 2012, que incluyó 44 estudios, mostró que los síntomas que más relación mostraron con la supervivencia en el análisis multivariante fueron la pérdida de peso, la caquexia, la confusión, la anorexia, la disfagia, la astenia y la disnea¹⁶⁷. En la mayoría de los estudios la severidad de los síntomas empeoraba significativamente en las 4 últimas semanas previas a la muerte en comparación con los meses previos²²⁹. Por este motivo algunos autores proponen que la valoración repetida de la severidad de los síntomas en lugar de una única valoración al ingreso mejora la predicción del riesgo de muerte²²⁷.

En la cohorte de estudio el síntoma que más relación tuvo con una menor supervivencia fue la astenia. La astenia ha demostrado su relación independiente con la supervivencia y con mayor riesgo de muerte durante el ingreso en muchos estudios realizados en pacientes hospitalizados^{150,168,180,196,223,269,271,382,439}. En uno de estos trabajos se encontró que el cluster astenia/anorexia/caquexia era el que mostraba

mayor relación con la supervivencia en comparación con otros cluster que incluían disnea, disfagia y edemas¹⁶⁸. Otro estudio realizado en nuestro medio mostró también que la astenia era el mayor predictor independiente de corta supervivencia³⁸². En nuestra cohorte, observamos además, que los pacientes con astenia severa tenían menor supervivencia y mayor riesgo de muerte durante el ingreso que los pacientes con astenia leve o moderada. Este hecho se ha descrito previamente en otros trabajos de investigación^{180,223,233}. Un estudio realizado en UCPA, con una mediana de supervivencia de sólo 13 días, observó que la astenia severa tenía relación independiente con la supervivencia, a diferencia de la leve y moderada²³³. En estudios realizados en pacientes oncológicos hospitalizados, con medianas de supervivencia algo mayores, se observa el mismo dato^{180,223}. La severidad de la astenia y su relación con la supervivencia se observa no sólo en pacientes ingresados en el hospital, con deterioro funcional y corta expectativa de vida, sino también en pacientes ambulatorios con cáncer atendidos en consultas externas³¹³ y en domicilio³⁸⁵.

En nuestra serie, la disnea se relacionó con una menor supervivencia, aunque su influencia en la misma fue algo menor que la de la astenia. La disnea se ha relacionado con corta expectativa de supervivencia en numerosos estudios, muchos de ellos realizados en pacientes hospitalizados^{48,166,168,174,196,199,465}. Además, es el síntoma que con más frecuencia se incluye en los índices pronósticos³²⁶. En el estudio ya clásico de Reuben et al.⁴⁸ la disnea fue el síntoma más relacionado con una disminución significativa de la supervivencia. En el trabajo de Maltoni et al.¹⁹⁷ la disnea fue uno de los síntomas con mayor valor predictivo en el análisis multivariante, motivo por el que se incluyó posteriormente en el modelo pronóstico PaP Score¹⁷³. Otro modelo pronóstico que incluye la disnea es el PiPS-A¹⁷⁵. En este modelo, la disnea solo mostró capacidad predictiva a dos semanas, pero no fue capaz de predecir supervivencias a más largo plazo.

También se ha demostrado la relación entre la disnea y el riesgo elevado de fallecer durante el ingreso en UCPA²⁰⁵, como sucedió en nuestra serie. En un trabajo realizado en una UCPA, la presencia de disnea y úlceras por presión junto a la inmovilidad fueron los factores que confirieron mayor riesgo de mortalidad durante el ingreso¹⁹⁶. En el estudio de Elsayem et al.²⁴¹ al que hemos hecho referencia

anteriormente, la disnea se asoció con un elevado riesgo de muerte en UCPA, pero no se pudo evaluar en el análisis multivariante por el elevado número de pérdidas en el ESAS. Sin embargo, la taquipnea y la necesidad de oxígeno, sí tuvieron relación independiente con la supervivencia, resaltando la importancia del fallo respiratorio en el riesgo de muerte.

Al igual que sucedió con la astenia, observamos cómo la intensidad de la disnea en nuestra muestra, era inversamente proporcional al tiempo de supervivencia. Los pacientes con disnea severa tuvieron menor supervivencia en comparación con los pacientes con disnea leve o moderada. Dos de los modelos pronósticos comentados anteriormente, que incluyen la disnea entre sus variables, como son el PaP Score¹⁷³ y el PiPS-A¹⁷⁵, la incluyen como variable dicotómica, sin tener en cuenta su severidad. Algunos estudios sobre índices pronósticos recogen la severidad de la disnea mediante ESAS^{180,223,241}, al igual que en nuestro modelo predictivo, como luego veremos. Sin embargo, en otros trabajos e índices pronósticos se hace referencia a disnea “de reposo”^{174,236,238,272} o sólo a la disnea severa, sin establecer categorías, lo que consideramos que aumenta la subjetividad en la recogida de esta variable¹⁵⁰. El estudio de Morita et al.³⁴¹ que sirvió de base para el desarrollo del PPI, encontró que la disnea de reposo disminuía la supervivencia a 3 y 6 semanas. En su modelo, la disnea sólo fue superada por el riesgo de presentar delirium y un PPS de 10-20¹⁷⁴. Otra investigación posterior reflejó que la disnea de reposo suponía un riesgo muy alto de fallecimiento en 15 días siendo la variable con mayor valor predictivo, incluyéndose en el modelo pronóstico desarrollado por estos autores²³⁶. También se ha descrito la asociación de disnea aguda, aumento de la frecuencia cardíaca, ingreso desde urgencias y riesgo de muerte durante el ingreso por algunos autores¹⁹⁸, de manera similar a lo que observamos en la serie objeto de estudio.

La anorexia es uno de los síntomas que con más frecuencia se relacionan con la supervivencia^{167,464}, observando además aumento en su frecuencia y severidad en los últimos días-semanas de vida^{160,226,439}. En el análisis univariante de nuestro trabajo encontramos relación entre la anorexia severa y la supervivencia. Esto es consistente con otros estudios en donde se observó, hasta en un 86% de los mismos, que la anorexia era significativa en el análisis univariante, pero sólo mantenía relación independiente

con la supervivencia en un 40% de los estudios¹⁶⁷. Otros síntomas relacionados con la anorexia como la caquexia o la pérdida de peso mostraron relación independiente con la supervivencia en mayor número de trabajos, 50 y 56% respectivamente¹⁶⁷. La asociación entre astenia y anorexia-caquexia descrita como un “Cluster Symptom” por distintos autores^{168,169,180}, así como la asociación con la elevación de PCR y el deterioro de la capacidad para realizar ABVD descrito recientemente⁴⁶⁶, puede haber contribuido a que la anorexia no saliera significativa en el análisis multivariante de la muestra actual, probablemente por el mayor peso de la astenia, de la PCR y de otras variables relacionadas con la nutrición.

Respecto a la somnolencia, observamos en nuestra cohorte relación significativa con la supervivencia, hecho ya descrito en varios trabajos, observándose además empeoramiento progresivo a medida que se acerca el final de vida^{166,218,224,227-229,382}. Algunos autores encontraron relación independiente entre la somnolencia y el riesgo de morir en el ingreso²⁰⁵. Su relación con la supervivencia puede deberse a su asociación con astenia, ser un pródromo del delirium o signo de fallo orgánico.

Los síntomas que tuvieron relación con la supervivencia, tanto en el análisis univariante como multivariante, en estudios prospectivos realizados en pacientes oncológicos avanzados (con mediana de supervivencia \leq 6 meses) e ingresados en el hospital, es decir en cohortes de características similares a la descrita, se ven en la tabla 64. Se han excluido los estudios que hacen referencia a un determinado tipo de tumor.

Tabla 64. Estudios prospectivos que muestran asociación entre síntomas y supervivencia

Autor	n	M spv (días)	Lugar	Síntomas relacionados con spv en análisis UV o MV
Reuben ⁴⁸ (EEUU) 1988	1592	35	Domicilio, <i>Hospice</i> y hospital	Anorexia, boca seca, pérdida de peso, disnea y disfagia
Forster ¹⁸² (EEUU) 1989	108	25	<i>Hospice</i>	Deterioro cognitivo, dolor
Bruera ¹⁷⁷ (Canadá) 1992	47	28	UCPA	Disfagia, pérdida de peso \geq 10%, deterioro cognitivo
Hardy ¹⁹⁶ (RU) 1994	107	42	UCPA	Disnea, úlceras por presión, inmovilidad, estreñimiento, astenia

Morita ³⁴¹ (Japón) 1999	150	27	Hospice	Anorexia, delirium, xerostomía, disfagia, disnea, edema fiebre, malestar
Llobera ³⁸² (España) 2000	200	59	UCP	Anorexia, astenia, confusión, somnolencia y úlceras por presión
Vigano ¹⁷⁶ (Canadá) 2000	227	107	Hospital	Nausea, pérdida de peso > 8,1 Kg
Yun ³⁷⁸ (Corea) 2001	91	59	Hospital	Anorexia, diarrea, confusión
Walsh ³⁰³ (EEUU) 2002	1000	93	Hospital y consulta	Disfagia, saciedad precoz
Faris ⁴³⁴ (Omán) 2003	162	10	UCP	Anorexia, delirium, xerostomía, edemas
Chuang ²³³ (Taiwan) 2004	356	13	UCPA	Anorexia, confusión, disfagia, disnea, astenia, agitación, pérdida de peso
Toscani ¹⁵⁰ (Italia) 2005	574	37	UCP (hospital, domicilio, consultas, Hospice)	Delirium, disfagia, disnea, astenia, caquexia
Goncalves ³⁹⁰ (Portugal) 2005	110	11	UCPA	Capacidad de alimentación y deglución
Teunissen ¹⁶⁶ (Holanda) 2006	181	53	ESHCP en hospital universitario	Nausea, disfagia, disnea, confusión y ánimo deprimido
Kikuchi ²⁷¹ (Japón) 2007	238	42	UCPA	Astenia
Suh ²⁶⁹ (Corea) 2007	93	19	UCPH	Dolor, astenia
Barbot ³⁰⁶ (Francia) 2008	177	58	Hospital	Disnea, anorexia, edema, confusión
Chang ³⁰¹ (Taiwan) 2009	180	14	UCPA	Carga sintomática

Chiang ²³⁴ (Taiwan) 2009	374	17	UCPA	Estado cognitivo, edema
Martin ¹⁷⁸ (Canadá) 2010	1767	30-111	Domicilio, consultas, UCPA	Disfagia, xerostomía
Suh ²⁷² (Corea) 2010	209	26	Hospital	Anorexia, Disnea
Gwillian ¹⁷⁵ (RU) 2011	1018	34	Hospital, UCPH, ESHCP	Frecuencia cardiaca, Anorexia, Disnea, Disfagia
Ohde ²³⁶ (Japón) 2011	185	-	UCPA	Anorexia, Disnea, Edemas
Liu ²²³ (China) 2011	256	49	Hospital oncológico	Astenia, disnea, anorexia, tristeza
Aktas ¹⁶⁸ (EEUU) 2012	1000	54	ESHCP y consultas externas	Cluster 1: Astenia-anorexia- caquexia Cluster 2: Tos, disnea, disfagia Cluster 3: Edema, confusión
Hui ²²² (EEUU) 2012	151		UCPA	Carga sintomática, delirium
Liu ¹⁸⁰ (China) 2013	163	51	Hospital (Servicio oncología)	Astenia, anorexia y disnea
Cui ²³⁷ (China) 2014	320	34	Hospital	Dolor, Delirium, Caquexia
Huang ²³⁸ (China) 2014	181	20	Hospital	Edemas, disnea, Anorexia, deterioro cognitivo
Chen ²⁴⁴ (Taiwan) 2015	234	-	UCPA	Frecuencia cardiaca

M: Mediana; Spv: supervivencia; UV: Univariante; MV: Multivariante; UCP: Unidad de cuidados paliativos; UCPA: unidad de cuidados paliativos agudos; UCPH: Unidad de cuidados paliativos hospitalaria; ESHCP: Equipo de soporte hospitalario de cuidados paliativos.;EEUU: Estados Unidos; RU: Reino Unido

2.3.2 *Relación de la carga sintomática con la supervivencia*

Otro aspecto interesante que obtuvimos de nuestro trabajo fue la relación entre la carga sintomática, medida mediante el ESAS Global Distress Score y la supervivencia. En general los pacientes que requieren ingreso en una unidad de cuidados paliativos^{32,301} son pacientes más dependientes y con una expectativa de vida más corta, que aquellos que pueden ser atendidos de manera ambulatoria, lo que justifica que presenten mayor carga sintomática. La relación independiente entre la carga sintomática y la supervivencia, así como el aumento progresivo de la misma a medida que se acerca el final de vida, se ha descrito en muchos estudios^{160,220,224,229,301}, aunque en alguno²²⁰, perdió valor pronóstico en el análisis multivariante como sucedió en nuestro trabajo. Uno de estos estudios, en donde se realizó un seguimiento de la evolución de los pacientes desde que eran ambulatorios hasta el final de vida, demostró como la media del ESAS Global Distress Score aumentaba progresivamente, siendo de 19,9 (DS 13,4) a los 6 meses del fallecimiento, de 28,3 (DS 14,1) a las 4 semanas y de 33,6 (DS 14,5) una semana antes de la muerte¹⁶⁰. Un trabajo realizado en una UCPA de características similares a la nuestra, mostró como un ESAS Global Distress Score > de 60 aumentaba el riesgo de fallecimiento en la unidad de manera independiente²²².

2.3.3 *Signos clínicos*

En nuestro trabajo observamos como la taquicardia y la existencia de edemas se relacionaba de manera significativa con la supervivencia y con el riesgo de fallecimiento en el ingreso.

Hay una amplia evidencia del valor predictivo de la frecuencia cardiaca en la supervivencia, tanto en hospital^{175,241,242,244}, como en domicilio^{220,243}, así como su relación con mayor riesgo de muerte en el ingreso²⁴¹. En la mayoría de estos estudios la relación con la supervivencia se mantuvo en el análisis multivariante^{175,220,241,243,244}, al igual que en el nuestro. Un modelo predictivo, desarrollado para analizar riesgo de muerte en 30 días, en pacientes con cáncer avanzado, utilizó distintas variables recogidas de la historia clínica electrónica el primer día de ingreso, siendo la frecuencia cardiaca una de las que mostró mayor relación con el riesgo de muerte²⁴². Dado su valor pronóstico, su objetividad y facilidad de medición se ha incluido en algunos índices pronósticos desarrollados en hospitales^{175,244}. Hay estudios^{467,468} que inciden en el

aumento de la frecuencia cardiaca en las dos últimas semanas de vida, aunque la baja sensibilidad dificulta su identificación como un marcador de muerte inminente⁴⁶⁷.

Los edemas han mostrado relación independiente con la supervivencia en diversos trabajos^{174,235,237,238,434}, así como mayor riesgo de fallecimiento durante el ingreso^{234,457}. Se han incluido en varias escalas pronósticas^{174,233–238,457} como el PPI¹⁷⁴. En la mayoría de los trabajos se evalúan los edemas en función de su presencia o no^{174,235,237,238}. Sólo hemos encontrado tres estudios en los que se evalúan los edemas en 4 categorías en función de la severidad^{233,234,457}. Sin embargo, sólo en uno de ellos hay diferencia en el riesgo de muerte entre edemas muy severos y el resto⁴⁵⁷. En dos de los modelos pronósticos que se han desarrollado para predecir el riesgo de fallecimiento a 7 días²³⁴ y 14 días²³⁶ en una UCPA, el riesgo en relación a la presencia de edemas fue elevado.

En resumen, hemos identificado en nuestra cohorte, al igual que en los datos previamente reportados por la literatura, cómo aquellos pacientes con astenia y disnea severa, con frecuencia cardiaca elevada y edemas tuvieron mayor riesgo de fallecimiento durante el ingreso, así como menor supervivencia global, en comparación con los pacientes con sintomatología leve o moderada, independientemente de otros factores de riesgo.

La anorexia, somnolencia, insomnio, malestar general o alta carga sintomática tuvieron relación con la supervivencia en el análisis univariante, pero fueron desplazados del multivariante, en probable relación con la estrecha interacción con muchas de las variables incluidas.

2.4 Situación funcional

2.4.1 Relación entre la situación funcional al ingreso y la supervivencia

En numerosos estudios realizados en pacientes con cáncer avanzado atendidos en hospitales se ha visto una relación estadísticamente significativa entre el estado funcional y la supervivencia^{114,129,133–140}. También se ha descrito la relación entre el estado funcional y un mayor riesgo de muerte intrahospitalaria^{457,469,470}. Dada su importante capacidad predictiva es una de las variables que se incluye en la mayoría de los índices pronósticos desarrollados tanto en hospitales como en unidades de cuidados

paliativos^{151,174,175,233-235,238,271,272,302,306,326}. La asociación entre el estado funcional y la supervivencia puede ser tiempo-dependiente, siendo más evidente en supervivencias más cortas (3-12 semanas) que a más largo plazo (por encima de 3 o 6 meses). En nuestro trabajo confirmamos esta relación de la funcionalidad, medida por el PPS y el Índice de Barthel, con la supervivencia en el análisis univariante. Sin embargo, en el análisis multivariante ambos índices fueron desplazados por el porcentaje de caída funcional. Ésta pérdida de la potencia estadística del PPS y del Índice de Barthel en el análisis multivariante ya ha sido descrita por otros autores^{176,177}.

Las escalas más utilizadas para medir la funcionalidad en la mayoría de estos estudios fueron el ECOG y el IK. La escala funcional PPS se utilizó en muchos de los trabajos realizados en UCPH^{130,136,138,174,178,236,469}, mostrando su mayor implementación en CP; sin embargo, uno de los pocos modelos predictivos que utilizó el PPS como medida funcional fue el PPI¹⁷⁴. Respecto a las escalas geriátricas, algunos estudios utilizaron el Índice de Katz^{150,151}, pero no hemos encontrado ningún trabajo realizado en UCPA que analice la relación entre la supervivencia y la funcionalidad utilizando el Índice de Barthel.

Llama la atención ver que la mediana de supervivencia de las categorías superiores del PPS tuvo marcadas diferencias en función del lugar y el contexto en el que se realizara la investigación. En nuestra serie la mediana de supervivencia para un PPS 60-100 fue de 48 días, igual que la mediana recogida en el meta-análisis de Downing et al.¹¹⁴ realizado con pacientes oncológicos y no oncológicos atendidos en *Hospice* y en UCPA, y muy cercana a los 43-50 días de otros estudios realizados en una UCPH¹³⁴ y en un ESHCP⁴⁷¹. Sin embargo, en un trabajo realizado en UCPA, la mediana de supervivencia para un PPS de 60 fue de 30 días¹³⁰, mientras que en otros realizados en pacientes atendidos en consultas de paliativos estuvo entre 104 días¹³⁹ y 115 días¹⁴⁴. Estas diferencias son menores en los pacientes con PPS inferiores a 40. La explicación de estas diferencias puede radicar en la subjetividad a la hora de asignar estado funcional en función del profesional que lo realice^{92,164}, en la dificultad para discriminar entre los tramos más altos del PPS^{94,133,472}, en la influencia que pueden tener los eventos agudos reversibles y en la caída brusca de funcionalidad de los pacientes atendidos en CP⁸⁶, como se describe por algunos autores.

En la tabla 65 aparecen algunos de los estudios que relacionan la funcionalidad con la supervivencia realizados en el ámbito hospitalario, con la correspondiente escala de funcionalidad que han utilizado.

Tabla 65. Estudios realizados en ámbito hospitalario con relación entre situación funcional y supervivencia

Autor	M días	Lugar	PS	UV	HR/OR	MV	HR/OR
Reuben ⁴⁸ (EEUU) 1988	35	Domicilio <i>Hospice</i> y hospital	IK	Si		Si	IK 10-20: 0,22 IK: 30-40:0,60
Bruera ¹⁷⁷ (Canadá) 1992	28	UCPA	IK ECOG	Si	0,04	No	
Rosenthal ³¹⁶ (Australia) 1993	14	<i>Hospice</i>	ECOG	Si	-	Si	OR:4,93
Hardy ¹⁹⁶ (RU) 1994	42	UCPA	Inmovilid Si /No	Si	-	Si	2,13
Morita ³⁴¹ (Japón) 1999	27	<i>Hospice</i>	PPS	Si	-	Si	PPS 30-50 :1,82 PPS 10-20:2,71
Llobera ³⁸² (España) 2000	59	UCP	IK	Si	-	Si	IK 30-60: 1,5 IK 10-20: 2,77
Vigano ¹⁷⁶ (Canadá) 2000	107	Hospital	IK ECOG	Si	IK 60-70: HR 1,6 IK≤50: HR 2,3	Si	ECOG 2-4 vs ECOG 0- 1:1,6-2,3
Bennett ¹⁴⁸ (RU) 2000	35	<i>Hospice</i>	Índice de Barthel	-		-	
Walsh ³⁰³ (EEUU) 2002	93	Hospital y consulta	ECOG	Si	-	Si	1,4 (por cada punto de aumento)
Virik ¹³⁰ (Australia) 2002	13	UCP	PPS	-		-	
Faris ⁴³⁴ (Omán) 2003	10	UCP	ECOG	Si	-	Si	-
Conill ⁴⁷³ (España) 2003	32	UCPMLE Domicilio	IK	Si	-	Si	RR: 0,96
Chuang ²³³ (Taiwan) 2004	13	UCPA	ECOG	Si	-	Si	ECOG 1:0 ECOG 2:2,29 ECOG 3:2,71 ECOG 4: 4,05

Bozcuk ²⁷⁰ (Turquía) 2004	-	Hospital	ECOG	Si	ECOG 4 vs 0-3:RR muerte hospital 241,11	Si	ECOG 4 vs 0-3: RR muerte hospital 125,00
Harrold ¹³⁷ (EEUU) 2005	-	Hospice	PPS	Si	0,96	Si	-
Head ¹³³ (EEUU) 2005	28	Hospice	PPS	Si		Si	PPS 50% (vs PPS 10-20%) HR 0,19 PPS 30% HR 0,42
Toscani ¹⁵⁰ (Italia) 2005	37	UCP (hospital, domicilio, consultas, Hospice)	Índice de Katz	Si	2,3	Si	1,95 (modelo 1)-1,79 (modelo 3)
Lau ¹³⁸ (Canadá) 2006	10	UCPA	PPS	Si	-	Si	PPS 10% :18,02 PPS 20% :8,25 PPS 30% :2,71 PPS 40% :1,66
Olajide ¹²⁹ (Canadá) 2007	9	ESHCP	PPS	Si	-	Si	PPS 10%: 1,65
Kikuchi ²⁷¹ (Japón) 2007	42	UCPA	ECOG	Si	-	Si	Modelo 1: ECOG 2 :1,24 ECOG 3-4: 1,50 Modelo 2: ECOG 2:1,24; ECOG 3-4: 1,37
Suh ²⁶⁹ (Corea) 2007	19	UCPH	ECOG	Si	ECOG 4 :1,92	Si	ECOG 4: 1,81
Barbot ³⁰⁶ (Francia) 2008	58	Hospital	IK	Si	-	Si	IK 40-60%: 2,3 IK≤30%: 4,4
Stone ³¹⁵ (UK) 2008	-	UCPH	ECOG	Si	-	Si	ECOG 4:1,33-1,36
Chang ³⁰¹ (Taiwan) 2009	14	UCPA	IK	Si	-	Si	1,03
Chiang ²³⁴ (Taiwan) 2009	17	UCPA	ECOG	Si	ECOG 3-4 :OR (fallecer 7 días) 6,13	Si	ECOG 3-4 :OR (fallecer en 7 días) 3,45
Lau ⁴⁷¹ (Canadá) 2009	24	ESHCP y domicilio	PPS	Si		Si	PPS 20%:0,40 PPS 30%:0,20 PPS 40-50 %:0,09
Martin ¹⁷⁸ (Canadá) 2010	30-111	Domicilio consultas UCPA	ECOG (reportado paciente)	Si	ECOG 3: 1,44 ECOG 4: 2,40	Si	ECOG 3:1,39 ECOG 4:2,16

			y PPS (reportado médico)				
Suh ²⁷² (Corea) 2010	26	Hospital	ECOG	Si	-	Si	ECOG 4:2,10
Feliu ¹⁵¹ (España) 2011	29	Hospital UCPMLE Domicilio	ECOG Índice de Katz	Si	ECOG: 1,68 Índice Katz: 0,98	Si	ECOG:1,49
Gwillian ¹⁷⁵ (UK) 2011	34	Hospital, UCPH, ESHCP	ECOG	Si	-	Si	ECOG:OR 2 smn-2 meses PiPS-A 0,55-0,80 PiPS-B 0,58
Ohde ²³⁶ (Japón) 2011	-	UCPA	IK PPS	Si	-	No	
Durand ³⁰² (Francia) 2012	9	UCPA	IK	Si	IK≤30%: OR 3,45 (fallecer 2 smn)	Si	IK≤ 30%: OR 3,28 (fallecer 2 smn)
Casarett ⁴⁶⁹ (EEUU) 2012	7	Hospice	PPS	Si	-	Si	AUC 0,80 (riesgo de fallecer a los 7 días de ingreso)
Chan ¹⁶¹ (Singapur) 2013	7-29	ESHCP Onco y no Onco (15%)	PPS	Si	-	Si	PPS≥70%HR:1 PPS=50% HR:2,2 PPS=10% HR 31,5
Liu ¹⁸⁰ (China) 2013	51	Hospital Servicio oncología	IK	Si	0,48	Si	0,79
Mei ¹³⁶ (China) 2013	35	UCPA	PPS	Si	0,97 por tramo de PPS	Si	PPS 20-30%: 0,52; PPS 30-40 %:0,48; PPS 40-50%:0,37; PPS 50-60%:0,49; PPS 60-90%: 0,31
Ramchandran ²⁴² (EEUU) 2013	30	Hospital	ABVD (sí/no)	Si	-	Si	OR (muerte en 30 días): 1,57
Laird ³⁶⁹ (RU) 2013	96	Hospital UCPA UCPMLE	ECOG	Si	ECOG 2 :1,21 ECOG 3 :1,98 ECOG 4 :3,61	Si	ECOG 3:1,76 ECOG 4:2,77
Cui ²³⁷ (China) 2014	34	Hospital	IK	Si	-	Si	IK10-20% :2,97 IK 30-40%:1,71 IK 50-60%:1,30
Huang ²³⁸ (China) 2014	20	Hospital	IK	Si	-	Si	IK≤ 30:1,67
Kripp ³⁹³ (Alemania) 2014	-	UCPA	ECOG	Si	-	Si	ECOG 3-4: 3,48

Jonna ¹⁵² (EEUU) 2016	150	Hospital Servicio oncología>6 5 años	Índice de Katz Índice de Lawton	Si	Índice Katz <17: 1,43 Lawton <20: 1,64	Si	Índice Lawton <20: 1,64
--	-----	---	---------------------------------------	----	---	----	----------------------------

M: mediana días de supervivencia; IK: índice de Karnofsky; PPS: Palliative Performance Scale; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ABVD: Actividades basales de la vida diaria; UCPA: unidad de cuidados paliativos agudos; UCP: unidad cuidados paliativos; ESHCP: Equipo de soporte hospitalario de cuidados paliativos; *HR*: Hazard ratio; *RR*: Riesgo relativo; *OR*: Odds ratios; EEUU: Estados Unidos; RU: Reino Unido

2.4.2 Influencia del cambio de la situación funcional en la supervivencia

El valor pronóstico del cambio de funcionalidad ha sido reportado por distintos autores^{148,159-163,474}. Nuestros resultados coinciden con lo aportado en dichos trabajos. Cuando calculamos el porcentaje de caída de la funcionalidad como una medida relativa del cambio entre el mes previo y el momento del ingreso, vimos que predecía mejor la supervivencia que una medición puntual al ingreso, tanto en el análisis univariante como multivariante. Un paciente con una gran caída de su situación funcional (> 30%) medida por el PPS o el Índice de Barthel tenía casi el doble de riesgo de fallecer que un paciente sin caída o con caída leve-moderada. El riesgo de fallecer en el ingreso también aumentaba en 4-6 veces cuando se producía una caída superior al 30% en ambos índices.

Algunos de los estudios que evalúan la relación entre la caída funcional y la supervivencia son trabajos retrospectivos realizados con un elevado número de pacientes ambulatorios con cáncer y llevados a cabo por el mismo equipo investigador^{160,162,163}. Downing et al.¹⁵⁹ observaron como un cambio en el PPS tras el ingreso en UCPA, se asociaba de manera independiente con una menor supervivencia. Seow et al.¹⁶⁰ describieron como la tasa de transición hasta la muerte de pacientes ambulatorios con cáncer, aumentaba hasta 4 veces a medida que bajaba el PPS. También observaron como el riesgo de muerte aumentaba, de 1,045 a 1,69, cuando se tenía en cuenta la información aportada por la caída del PPS. Hay varios trabajos en los que se evalúa el porcentaje a partir del cual este cambio es significativo. En el trabajo de Downing et al.¹⁵⁹ consideraron una caída brusca como aquella mayor del 10% a los tres días del ingreso. En otro estudio realizado prospectivamente en un ESHCP por Chan et al.¹⁶¹ resultó significativa la caída mayor del 30%, pero no resultó significativo el

porcentaje de caída del 11-30%, al igual que sucedió en el análisis univariante de nuestra cohorte.

El único trabajo que hemos encontrado que utiliza el Índice de Barthel como una medida del cambio funcional, se realizó en pacientes ingresados en un *Hospice*¹⁴⁸. Observaron como el cambio semanal que se producía en este índice permitía predecir mejor la supervivencia que una medida puntual. La mitad de los pacientes que perdieron 10 o más puntos por semana en el Índice fallecieron en dos semanas y por el contrario, el 50% de pacientes en los que no se deterioró el Barthel semanal sobrevivieron dos meses. Son datos prácticamente iguales a los de nuestra serie, en la que los pacientes con caída del Índice de Barthel mayor del 30% sobrevivieron 14 días frente a los 59 días de supervivencia de los pacientes con una caída inferior al 10%.

Un estudio prospectivo con más de dos mil pacientes atendidos por un ESHCP utilizó el ECOG el día 1 y 8 en el momento de la inclusión en programa. Observaron una mayor capacidad predictiva de supervivencia global cuando se tuvo en cuenta este cambio, respecto a una valoración aislada el día 1⁴⁷⁴.

En la tabla 66 se muestran algunos de los trabajos que relacionan el cambio de la funcionalidad con la supervivencia.

Tabla 66. Estudios que relacionan el cambio de la situación funcional con la supervivencia

Autor	N	Ámbito	Escala	Resultados
Bennett ¹⁴⁸ (RU) 2000	93	Hospice	Índice Barthel	Descenso > 10 puntos/smn spv 2 smn. Si Barthel estable spv 2 meses
Downing ¹⁵⁹ (Canadá) 2010	3328	UCPA Onco y no Onco (11,7%)	PPS	Caída 10% HR 0,78-1,19 Caída 20% HR 1,25-1,78 Caída 30% HR 1,57-1,66
Seow ¹⁶⁰ (Canadá) 2011	7882	Dx cáncer ambulatorio 6 meses vida	PPS	HR PPS basal :1,045 HR PPS según caída: 1,69
Chan ¹⁶¹ (Singapur) 2013	400	ESHCP oncológico, no oncológico	PPS	Caída 11-30% HR:1,13 Caída >30% HR:1,48
Sutradhar ¹⁶² (Canadá) 2014	27.739	Dx cáncer ambulatorio 6 meses vida	PPS	Análisis Markow PPS 40-60. Medición puntual HR:1,51 PPS 40-60. Medición según caída HR:1,78
Peng ⁴⁷⁴ (Taiwan) 2014	2.392	ESHCP	ECOG	HR: Día 1 ECOG 1:0,40 ECOG 2: 0,56 ECOG 3: 0,79 ECOG 4:1 HR: Día 8 ECOG 1:0,31 ECOG 2: 0,42 ECOG 3: 0,64 ECOG 4:1
Su ¹⁶³ (Canadá) 2015	15.487	Dx cáncer ambulatorio 6 meses vida	PPS	Medición puntual: PPS 40-60 vs ≥ 70 HR: 2,20; PPS 10-30 vs ≥ 70. HR:3,35 Medición según caída: PPS 40-60 vs ≥ 70. HR:2,50 ;PPS 10-30 vs ≥ 70 HR:3,15

N: número de pacientes; Dx: Diagnóstico; PPS: Palliative Performance Scale; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; smn: semana; spv: supervivencia; UCPH: unidad de cuidados paliativos hospitalaria; UCP: unidad cuidados paliativos; HR: Hazard ratio; RU: Reino Unido

Podemos obtener tres conclusiones en función de estos estudios y de nuestros resultados; primera, que la funcionalidad es una variable con una estrecha relación con la supervivencia; segunda, que el porcentaje de caída o cambio de la funcionalidad, medido con cualquier escala, puede tener más valor predictivo que una valoración aislada a la hora de establecer el pronóstico y tercera, que puede considerarse significativa para predecir supervivencia la caída de un tercio aproximado de la funcionalidad respecto a la previa.

2.5 Situación cognitiva y psicológica

2.5.1 Delirium y deterioro cognitivo

Los pacientes con delirium de nuestra cohorte tuvieron casi el doble de riesgo de fallecer que los pacientes sin delirium, independientemente de otros factores. Cuando

estuvo presente, predijo una supervivencia muy corta, en torno a 10 días, hecho ya descrito por otros autores²⁰¹. Dentro de los síntomas, sólo la disnea intensa y el deterioro cognitivo severo se relacionaron con supervivencias tan cortas, en torno a 6 y 7 días respectivamente.

La relación entre el delirium y la supervivencia ha sido descrita en numerosos trabajos^{201,202,204,447,464}. En un estudio multicéntrico realizado por Caraceni et al.²⁰¹, que sirvió de base para el desarrollo del Delirium PaP Score, se observó que los pacientes con delirium diagnosticado mediante CAM tenían una supervivencia media de 21 días frente a 39 días en aquellos sin delirium, muy similar a la de nuestra cohorte que fue de 10 días vs 32 días. Cuando el delirium se añadió al PaP Score, además de observar una supervivencia estadísticamente significativa inferior de los pacientes con delirium, mejoró ligeramente la capacidad predictiva y reclasificó hasta un 20% de pacientes en otro grupo pronóstico²⁰⁰. En nuestra serie, la asociación del delirium con el PaP Score sólo reclasificó a un 3-8% de los pacientes en otra categoría pronóstica. En el PPI, la presencia de delirium tuvo una sensibilidad del 80% y una especificidad del 85 % para predecir supervivencia en pacientes con cáncer avanzado¹⁷⁴. Algunos estudios hacen referencia al peor pronóstico del delirium que aparece durante el ingreso frente al delirium diagnosticado al ingreso, en relación a la posible irreversibilidad del mismo⁴⁴⁹. Varios modelos pronósticos desarrollados en UCP incluyen entre sus variables el delirium diagnosticado mediante criterios DSM IV o CAM^{174,200,222,237}. El mayor riesgo de muerte en el ingreso en relación con la presencia de delirium, se ha descrito también por otros autores. En un estudio realizado en una UCPA, se observó como el delirium aumentaba hasta 4 veces el riesgo de fallecer durante el ingreso²²².

En nuestra cohorte también observamos que los pacientes con deterioro cognitivo, medido mediante el test de Pfeiffer, tuvieron menor supervivencia, hecho ya descrito por otros autores^{167,464}. Probablemente la influencia del delirium hizo que perdiera capacidad predictiva en el análisis multivariante. Hay modelos pronósticos desarrollados en el medio hospitalario que en lugar del delirium, incluyen entre sus variables el deterioro cognitivo y la confusión^{175,177,233,234,238,378} o el nivel de conciencia^{354,390}. Utilizan para ello test como el MMSE¹⁷⁷, test cognitivos similares al test de Pfeiffer¹⁷⁵, escalas de severidad del nivel de conciencia (letargia-confusión-coma, en

la mayoría de modelos desarrollados en China)^{233,234,238,378} u otras escalas de deterioro del nivel de conciencia diferentes^{354,390}. En todos ellos se observó una menor supervivencia en relación a la presencia de deterioro cognitivo^{175,177} o un mayor riesgo de muerte en el ingreso en relación a la presencia de letargia-confusión-coma^{234,238}.

2.5.2 Depresión

En nuestra serie, los pacientes con depresión tuvieron menos riesgo de fallecer, aunque esta relación se perdió en el análisis multivariante. Sin embargo, la sintomatología ansiosa o depresiva medida mediante el HADS no tuvo relación estadísticamente significativa con la supervivencia. Sólo hemos encontrado un trabajo, realizado por Teunissen et al.¹⁶⁶, en el que como en el nuestro, el ánimo deprimido, evaluado clínicamente por el equipo de CP, disminuyera significativamente el riesgo de muerte, aunque en este estudio se observó relación también en el análisis multivariante. Se trata de un trabajo prospectivo realizado en pacientes con cáncer avanzado, atendidos por un ESHCP y con mediana de supervivencia de 51 días. Un 27% de los pacientes tenían ánimo deprimido, más del doble que en nuestra cohorte. En el análisis multivariante, además del ánimo deprimido, la náusea, disfagia, disnea y confusión fueron factores pronósticos independientes de supervivencia y aumentaron significativamente el riesgo de fallecimiento. Estamos de acuerdo con los autores de este trabajo en que resulta difícil encontrar una explicación al papel “protector” de la depresión en la supervivencia¹⁶⁶.

Está claro que, independientemente de los resultados del estudio de Teunissen et al.¹⁶⁶ o de nuestros resultados, la asociación entre depresión y supervivencia en pacientes con cáncer sigue siendo controvertida. Parece que puede haber mayor relación en estadios precoces de la enfermedad^{208,209}, que en cuidados paliativos, en donde hay estudios que encuentran relación independiente con la supervivencia^{210,211}, mientras que en otros, o no se encuentra relación^{220,224} o pierde su significación en el análisis multivariante^{205,212}, probablemente por el mayor peso en el pronóstico de otras variables como la astenia o el deterioro funcional. Las diferencias en el diseño de los trabajos, la forma de evaluación o el periodo en el que se analiza pueden contribuir también a esta discrepancia.

2.5.3 CAGE

La frecuencia de CAGE positivo en nuestra serie fue inferior a la reportada en otros estudios, con cifras que oscilan entre 16%-28%^{437,475,476}. No hemos encontrado trabajos que relacionen el CAGE positivo con una menor supervivencia. Esta asociación, observada en el análisis univariante de nuestra muestra, podría deberse al peor pronóstico de algunos de los tumores etiológicamente relacionados con el alcohol, al diagnóstico tardío, menor adhesión al tratamiento o a la comorbilidad asociada.

2.6 Situación nutricional

Observamos relación entre la desnutrición y la supervivencia en el análisis univariante y multivariante de nuestra muestra. La evaluación nutricional realizada mediante la valoración global subjetiva (VGS) engloba muchos parámetros relacionados de manera independiente con la supervivencia como la pérdida de peso¹⁷⁶, los edemas, anorexia, caquexia y astenia¹⁶⁷, algunos de los cuales fueron también significativos en nuestra cohorte. Hay numerosos estudios que describen la relación entre malnutrición y supervivencia en pacientes con cáncer avanzado^{48,170,171,177,178}. Sin embargo, hay pocos estudios que relacionen la situación nutricional, evaluada mediante escalas nutricionales como la VGS o la Mini Nutritional Assessment (MNA) y la supervivencia en CP^{178,189,455}. En uno de estos estudios, se utilizó la valoración global subjetiva generada por el paciente (VGS-GP) en un número elevado de pacientes con cáncer atendidos en un programa de CP¹⁷⁸. Se observó que tres variables nutricionales de la VGS-GP como el cambio de peso (tanto pérdida como ganancia), la anorexia y la disfagia tenían capacidad predictiva de supervivencia en el análisis multivariante. La mediana de supervivencia fue de 1 a 4 meses. En un estudio reciente, que utilizó también la VGS-GP, se encontró correlación entre la desnutrición severa (VGS C), el Índice de Karnofsky ≤ 40 y la supervivencia, en una cohorte de pacientes incluidos en un programa de CP y con mediana de supervivencia de 5 meses⁴⁵⁵, muy lejos de la mediana de supervivencia de nuestra cohorte. Otro estudio que utilizó la valoración nutricional mediante MNA, evaluó el riesgo de muerte a los 6 meses de iniciar la primera línea de quimioterapia paliativa en pacientes mayores de 70 años³⁹¹. Es una población muy distinta a la descrita. Se observó que un 65 % de los pacientes tenían un MNA alterado y estaban en riesgo de

malnutrición o malnutridos. En el análisis multivariante esta malnutrición supuso un riesgo de más del doble de fallecimiento en 6 meses³⁹¹.

Aparte de los modelos pronósticos que incluyen síntomas, signos o alteraciones analíticas relacionadas con la nutrición, hay 4 modelos pronósticos^{175,233,235,237} que incluyen específicamente la situación nutricional, medida mediante la pérdida de peso^{175,233,235} o la caquexia²³⁷ entre sus variables.

Es probable que el mayor peso pronóstico del estado funcional respecto a la nutrición, como ya se ha descrito en otros estudios¹⁷⁸ o el peso de otras variables como los edemas, la astenia y parámetros inflamatorios como la PCR, puedan ser uno de los motivos que modifiquen el efecto de la VSG, que tuvo menor tamaño en el análisis multivariante que en el univariante de la muestra objeto de estudio. La malnutrición moderada y severa también aumentó el riesgo de muerte en el primer ingreso de manera muy significativa.

2.7 Valores analíticos

2.7.1 Variables del hemograma

Numerosos trabajos confirman la relación significativa de la leucocitosis, del aumento del porcentaje de neutrófilos, reducción simultánea del porcentaje de linfocitos y por tanto elevación de NLR, con la supervivencia^{249–251}. En nuestro trabajo únicamente la leucocitosis mantuvo relación independiente con la supervivencia. Pirovano et al.¹⁷³ integraron los valores de leucocitosis y linfopenia en el PaP Score tras demostrar su valor pronóstico independiente. Otros scores pronósticos desarrollados posteriormente incluyen los leucocitos^{175,237,238,244,272,302,354,360,380}, los linfocitos^{151,175,271,354,361,379,477}, los neutrófilos^{175,392} o la NLR^{85,372}, demostrándose en todos ellos relación significativa con la supervivencia en el análisis multivariante. La leucocitosis también se relacionó en nuestra cohorte, con un mayor riesgo de fallecer durante el ingreso. Un estudio reciente relaciona específicamente estos parámetros con el riesgo de fallecer en los primeros 14 días de ingreso³⁸⁰.

A pesar de que modelos pronósticos establecidos^{151,250} han encontrado una relación significativa entre el porcentaje de linfocitos y la supervivencia y por tanto han incluido esta variable en sus índices, en nuestro estudio no hemos encontrado esa relación en el análisis multivariante. En el modelo pronóstico de Gwilliam et al.¹⁷⁵ (PIPS-

B), se incluyeron tanto los leucocitos, como los neutrófilos y linfocitos con resultados significativos en el análisis multivariante. Sin embargo, mientras que los leucocitos tuvieron capacidad predictiva tanto a 2 semanas como a 2 meses, los neutrófilos y linfocitos solo predijeron supervivencia a 2 meses. Podría ser que la leucocitosis tuviera más relación con la supervivencia a corto plazo y la linfopenia a más largo plazo, lo que justificaría los resultados encontrados, quizás por la limitada expectativa de vida de nuestros pacientes. Es probable también, que la relación de la linfopenia con la malnutrición y con el síndrome anorexia-caquexia, haya contribuido a la pérdida del valor predictivo de la linfopenia en el análisis multivariante de nuestra cohorte, por la magnitud del efecto de otros parámetros nutricionales como la VGS.

En el análisis multivariante de nuestro estudio tampoco observamos una relación significativa del NLR con la supervivencia. El hecho de que ésta relación se haya observado en otros trabajos²⁵³, incluidos algunos realizados en cohortes de UCP²⁵⁴⁻²⁵⁶, y que incluso forme parte de modelos pronósticos^{85,257} podría tener que ver con las variables introducidas en el análisis multivariante. La relación descrita en distintos estudios, entre el NLR y el deterioro funcional⁸⁵, la elevación de la LDH⁸⁵ o la malnutrición²⁵⁶ pueden haber restado importancia a esta variable.

2.7.2 Variables bioquímicas

La relación de la albúmina con la supervivencia ha sido descrita en muchos trabajos realizados en pacientes con cáncer avanzado hospitalizados y en UCPA^{176,306,402}. Dada la capacidad predictiva de la albúmina, ésta se ha incluido en modelos pronósticos de supervivencia^{151,175,271,306,361,392,393} como el PiPS-B¹⁷⁵ y el Nomograma Pronóstico de Supervivencia¹⁵¹, así como en modelos para seleccionar pacientes para ensayos en Fase I^{81,83,84,404}. En nuestro trabajo, es probable que el mayor peso de otras variables, como la funcionalidad o la VGS contribuyeran a que no mostrara relación independiente con la supervivencia, hecho ya descrito por otros expertos^{90,176}. Algunos autores observaron además, que la relación entre la hipoalbuminemia y la supervivencia perdía peso a medida que avanzaba la enfermedad, a favor de la linfopenia que mantenía dicha relación hasta el final¹⁷⁶. No obstante, ninguno de los dos valores tuvo relación independiente con la supervivencia global en la cohorte descrita. Sin embargo, al igual que en un estudio que evaluó el riesgo de muerte en los primeros 14 días de ingreso en

el hospital³⁸⁰, encontramos relación significativa entre la albúmina y el riesgo de fallecimiento en el primer ingreso.

La relación independiente de la PCR con la supervivencia en nuestra cohorte fue concordante con los resultados aportados en otros estudios realizados en pacientes con cáncer avanzado^{257,260–263,269,315}. Además, fue un factor de riesgo para el fallecimiento en el primer ingreso. Un estudio reciente realizado con pacientes en UCPA, ESHCP y domicilio, mostró relación significativa de la PCR con la supervivencia, con mayor riesgo para valores superiores a 100 mg/L²⁶³. Estos mismos investigadores en un trabajo posterior, observaron asociación significativa entre la PCR elevada y otras variables pronósticas como la astenia, el síndrome anorexia-caquexia y el deterioro de la capacidad para realizar ABVD⁴⁶⁶. Algunos modelos pronósticos como el Glasgow Prognostic Score²⁶⁴, el BCI²⁴⁶, PiPS-B¹⁷⁵ y otros que incluyen parámetros relacionados con la respuesta sistémica inflamatoria y la nutrición^{360,362}, incluyen la PCR como una variable con valor pronóstico independiente. Incluso en alguno de estos estudios, tuvo mayor peso pronóstico que la albúmina²⁶⁴ y la vitamina B12²⁴⁶. El Glasgow Prognostic Score modificado³⁶³ mostró cómo la elevación de la PCR y la hipoalbuminemia tenían relación estadísticamente significativa con la supervivencia, tanto en pacientes con tumores en distintos estadios evolutivos^{364,365} como en CP^{352,366–369}.

El hecho de que la LDH tuviera relación significativa con la supervivencia tanto en el análisis univariante como multivariante de la cohorte descrita, así como con el riesgo de fallecimiento durante el ingreso, viene avalado por un elevado número de estudios. Estos trabajos hacen referencia al papel pronóstico de la LDH en distintos tumores^{265,478}, tanto en cáncer avanzado³⁷⁹ como en pacientes terminales^{151,176,212,269}. La mayoría de los estudios están realizados en pacientes ingresados en hospitales^{176,271,306,380,393,478}, aunque también atendidos en consultas externas²¹². Hay trabajos en donde se observó que la LDH era un marcador de mortalidad intrahospitalaria en cáncer avanzado^{270,380}. Por su valor pronóstico se ha incluido en distintos índices pronósticos de supervivencia^{151,236,269,272,306}, en modelos predictivos de muerte intrahospitalaria²⁷⁰ e incluso para seleccionar pacientes con criterios de inclusión para ensayos en fase I^{84,401,402}. En uno de estos estudios para ensayos fase I, la LDH tuvo mayor efecto en el modelo pronóstico que el ECOG, la albúmina o el sodio⁸⁴. Es probable que la reducción

de los valores de LDH se relacione con la respuesta tumoral y con una mayor supervivencia como se ha visto en algún estudio realizado en pacientes con quimioterapia paliativa⁴⁷⁸.

La hiponatremia (sodio <135 mmol/l) y la hipernatremia (sodio > 145 mmol/l) influyeron en la supervivencia en el análisis univariante, pero sólo el sodio inferior a 130 mmol/l, mantuvo relación independiente con la supervivencia. Estos resultados fueron similares a los reportados en otros estudios realizados en pacientes hospitalizados con cáncer^{237,273–275}. Otros trabajos han confirmado esta relación en distintas enfermedades en fase terminal^{237,241,275,276} y en la población hospitalizada en general²⁷⁷, aunque hay mayor evidencia para el papel pronóstico de la hiponatremia.

Sólo hemos encontrado tres modelos pronósticos que incluyen el sodio entre sus variables^{84,237,401}. En dos de ellos se incluyó el sodio <135 mmol/l y se desarrollaron para la selección de pacientes para ensayos en fase I^{84,401}. Uno de ellos⁴⁰¹ mostró que el sodio inferior a 135 mmol/l tenía hasta 5 veces más peso en el modelo pronóstico que las otras dos variables, que fueron hemoglobina y LDH. El modelo desarrollado para predecir supervivencia en pacientes ingresados en UCPA, confirió el mismo peso pronóstico al sodio superior a 147 mmol/l que al inferior a 135 mmol/l²³⁷. Respecto al riesgo de fallecimiento en el ingreso, hay estudios realizados en pacientes hospitalizados con cáncer^{241,278} y con patologías no oncológicas²⁷⁷, que constatan el papel de la hipernatremia como factor de riesgo independiente de mortalidad. En uno de estos trabajos, la hipernatremia aumentó hasta 5 veces el riesgo de muerte durante el ingreso en comparación con la eunatremia e hiponatremia²⁷⁸, hallazgos similares a los obtenidos en nuestro estudio. En otro trabajo realizado en UCPA, la hipernatremia fue significativa en el análisis multivariante con un riesgo alto de fallecimiento (OR=4,14. IC 95%: 1,25–13,75) y aunque la hiponatremia también resultó significativa (OR=3,02. IC 95%: 1,76–5,17), el peso de la hipernatremia fue mayor²⁴¹.

En nuestro trabajo encontramos relación significativa de la bilirrubina y de la creatinina con la supervivencia en el análisis univariante, pero perdieron capacidad predictiva en el multivariante. Sin embargo, hay estudios en donde sí se ha visto ésta relación independiente con la supervivencia, motivo por el que se han incluido en algunos modelos predictivos^{237,272,282}.

3 ELABORACIÓN DE UN MODELO PRONÓSTICO DE SUPERVIVENCIA

El modelo pronóstico de supervivencia LaPaz Score se ha desarrollado para predecir la supervivencia de pacientes con cáncer avanzado a 15, 30, 60 y 90 días, utilizando variables clínicas y analíticas. Las variables que forman parte del modelo han demostrado previamente su capacidad predictiva en varios estudios^{95,160,167,273,478} y revisiones sistemáticas^{94,311} y el modelo final incluye las que en conjunto, mejor se relacionan con el riesgo de muerte en pacientes con cáncer avanzado ingresados en una UCPA. LaPaz Score puede ser utilizado con o sin la predicción clínica de supervivencia en función de las preferencias y de la experiencia del equipo multidisciplinar, como veremos más adelante. Su representación gráfica en forma de nomograma, además de mejorar su aplicabilidad, permite predecir mejor la supervivencia de un paciente de manera individual, mediante la asignación de puntos a cada variable.

El índice de concordancia de Harrell es de 0,70, es decir, es capaz de predecir correctamente la supervivencia de un 70 % de los pacientes, mejorando este índice hasta 0,77 cuando se añade la estimación clínica de supervivencia. El modelo está bien calibrado y establece cuatro grupos de riesgo bien definidos. Ofrece un porcentaje del riesgo de fallecer en distintos periodos de tiempo que son 15, 30, 60 y 90 días. Consideramos que estos intervalos de tiempo son adecuados, ya que tienen implicaciones prácticas en la toma de decisiones al final de la vida. Otros índices como el PaP Score que establece un grupo de pronóstico intermedio con un 30-70% de sobrevivir un mes, o el PPI que predice supervivencia de 3-6 semanas, pueden tener menos utilidad en la práctica clínica ya que, por ejemplo, en el caso del PaP score, este margen de tiempo es más difícil de interpretar.

El modelo pronóstico LaPaz Score está formado por 11 variables incluyendo 2 síntomas (disnea y astenia), 2 datos de exploración física (frecuencia cardiaca y edemas), una escala nutricional (Valoración Global Subjetiva), valoración funcional (porcentaje de caída del Índice de Barthel), valoración cognitiva (delirium) y 4 parámetros analíticos (Leucocitos, PCR, Sodio y LDH).

Como hemos comentado anteriormente, la mayor aplicabilidad y capacidad de predicción individualizada de un nomograma de supervivencia, hace que cada vez se desarrollen más modelos predictivos en forma de nomograma, no sólo en el ámbito de

los CP^{151,471}, sino también para la toma de decisiones de tratamiento, como por ejemplo puede ser la utilización de nutrición parenteral domiciliaria en pacientes con cáncer avanzado⁴⁰⁹ o la utilización de quimioterapia en cáncer de páncreas⁴⁷⁹ o en cáncer de pulmón estadio IV⁴⁸⁰.

3.1 Características del modelo pronóstico LaPaz Score

Quisimos integrar en este modelo, además de los factores que tuvieron mayor relación con el riesgo de muerte en el análisis multivariante, aquellas variables más relevantes desde el punto de vista clínico y pronóstico. El modelo que, tras la selección de variables por pasos descrita en el método, mejor ajustó a los datos incluye 5 áreas. Observamos que la exclusión de cualquiera de estas áreas del modelo empeoraba la capacidad predictiva del mismo. No es extraño que sea así, ya que todas ellas en definitiva, forman parte de una valoración integral del paciente al final de la vida.

El conjunto de variables que integran el modelo, agrupadas en áreas, y por tanto los pasos que aconsejamos seguir a la hora de establecer una predicción clínica de supervivencia son los siguientes:

1-Valoración del porcentaje de cambio de la situación funcional

Tal como hemos comentado anteriormente, y en consonancia con nuestros resultados, el cambio en la situación funcional en un periodo de tiempo determinado, permite predecir mejor la supervivencia que una valoración puntual o aislada^{148,159-163,474}. La situación funcional tiene valor pronóstico en los pacientes con cáncer avanzado, probablemente asumiendo que todos tienen una misma trayectoria hacia la muerte. Es probable que esto sea así en la mayoría de pacientes, en los que la progresión de la enfermedad condiciona un deterioro funcional más brusco, mayor del 30% como en nuestra cohorte, y que esto se refleje en una menor supervivencia. Sin embargo, hay otros pacientes en los que este declinar es más lento, menos abrupto e incluso pueda ser reversible por la contribución por ejemplo, de un proceso intercurrente. Por este motivo, la determinación de la funcionalidad en dos momentos distintos y la magnitud del cambio que se produce, tiene más valor predictivo que una medición aislada.

Aunque en nuestro estudio fue significativo el porcentaje de caída mayor del 30% del Índice de Barthel, otros autores consideran que una caída brusca de más de 10%

tiene ya implicación pronóstica¹⁵⁹. Tampoco está claro, cual es el intervalo óptimo para realizar estas determinaciones y en qué momento hacerlo. En nuestro trabajo, este tiempo se estableció en un mes aproximadamente y se realizó entre el mes previo y el ingreso. En otros estudios este tiempo se estableció a los tres días¹⁵⁹ o a la semana^{148,161,474} del ingreso.

La mayoría de los estudios a los que hacemos referencia, utilizaron el PPS¹⁵⁹⁻¹⁶³ para medir la funcionalidad, aunque se han publicado otros trabajos con el ECOG⁴⁷⁴ o el Índice de Barthel¹⁴⁸. Además, hay un grado de correlación entre las escalas funcionales que permite la utilización de cualquiera de ellas¹⁴⁴. En nuestro trabajo, el grado de correlación entre el PPS y el Índice de Barthel fue de 0,78, incluso mayor que el referido por otros estudios¹⁴⁴. Sin embargo, a pesar de esta correlación, es probable, como se ha descrito en otros trabajos realizados en ancianos con cáncer, que la capacidad para realizar actividades basales de la vida diaria, sea más sensible que el ECOG¹⁵³ o incluso que el PPS para diferenciar al anciano sano, del vulnerable y a éste del frágil¹⁵⁴. Ésta puede ser una de las causas por las que en nuestra serie, con un 70% de pacientes mayores de 65 años, aunque también resulto significativo el porcentaje de caída del PPS, la caída del Índice de Barthel tuvo mejor relación con el riesgo de muerte tras ajustar por otros factores. Consideramos, por tanto, que lo importante es medir el porcentaje de cambio de funcionalidad, y no tanto la escala que se utilice, aunque quizás en pacientes mayores sea más recomendable utilizar el índice de Barthel. Este aspecto puede ser objeto de investigaciones futuras.

2- Evaluación nutricional reglada y grado de severidad de la misma

La VGS es una herramienta de screening nutricional validada para pacientes oncológicos^{185,186} y considerada el método estándar de valoración nutricional en estos pacientes¹⁸⁶. Observamos en nuestra serie, cómo el impacto de la desnutrición sobre la supervivencia aumentaba según lo hacía el grado de severidad de la misma. Por ese motivo consideramos importante tenerlo en cuenta en el modelo pronóstico final. Además, comprobamos que su exclusión empeoraba significativamente la capacidad predictiva del modelo.

En el modelo pronóstico desarrollado por Martin et al.¹⁷⁸, se utilizó la VGS reportada por el paciente (VGS-GP). Estos autores, desarrollaron un modelo de supervivencia en pacientes atendidos por equipos de CP domiciliarios, y posteriormente lo validaron en pacientes ingresados en UCPA y atendidos en consultas externas. Se observó que la VGS-GP y tres variables incluidas en esta escala, porcentaje de cambio de peso, disfagia e ingesta, tuvieron capacidad predictiva independiente. El modelo, que incluyó estas variables, el PPS y la localización tumoral, tuvo un C-index de 0,88 y 0,87 en la cohorte de desarrollo y validación respectivamente. En el modelo final, sin embargo, tuvo más peso la localización del tumor y el PPS que la situación nutricional, en probable relación con que eran pacientes con buena situación funcional (un 35% con PPS \geq 70%) y con mediana de supervivencia de 1 a 3 meses. Un trabajo reciente realizado con pacientes atendidos en un programa de CP, pero con medianas de supervivencia de 5 meses, reflejó también la relación entre la VGS C, el deterioro funcional y la supervivencia⁴⁵⁵. Aunque hay otros índices pronósticos que incluyen variables relacionadas con la nutrición como la pérdida de peso^{175,233}, la caquexia²³⁷, los edemas^{174,233,234,238}, la albúmina^{151,175,264,271}, prealbúmina³⁰² o la linfopenia^{151,173,271,354}, pensamos que la inclusión en un modelo pronóstico de una herramienta nutricional más completa, como la VGS puede mejorar la capacidad predictiva.

3- Valoración de síntomas según su intensidad y exploración de signos clínicos

La astenia y la disnea han demostrado su valor pronóstico independiente en varias revisiones sistemáticas realizadas en pacientes con cáncer avanzado^{167,326,464}, al igual que en nuestra serie. Además, aunque la relación de la intensidad de los síntomas con la supervivencia ya se ha demostrado en la literatura^{180,223,227,229}, los resultados de éste trabajo lo confirman. La astenia y disnea severas, anticiparon una muerte más cercana. Por este motivo, quisimos que nuestro modelo incluyera síntomas, no como la mera presencia o ausencia de los mismos, sino que pudiera cuantificarse su severidad. Por otro lado, pensamos que de esta manera disminuimos la subjetividad, ya que es el paciente el que reporta la intensidad del síntoma mediante el ESAS.

Hay varios modelos pronósticos realizados en hospitales que incluyen la astenia entre sus variables^{175,233,269,271}. El modelo de Chuang et al.²³³ evaluó la intensidad de la astenia con una escala de 0-3. En su estudio comprobaron cómo diferentes grados de

severidad de los factores pronósticos, tenían también diferentes efectos sobre la supervivencia. En el caso de la astenia, sólo la severa tuvo relación significativa con la supervivencia.

Lo mismo sucede con la disnea. Algunos de los modelos pronósticos recomendados por la EAPC^{94,173,174} y validados en mayor número de pacientes³²⁶, incluyen la disnea. Sin embargo, tanto el PaP Score¹⁷³ como el PiPS-A¹⁷⁵ la incluyen como variable dicotómica. En nuestra opinión, si se incluyera la disnea según el grado de severidad, podría mejorar la capacidad predictiva, disminuir la subjetividad y facilitar la reproductibilidad interobservador de estos modelos. Otros modelos pronósticos desarrollados en hospitales, incluyen entre sus variables la “disnea de reposo”, lo que permite en cierta manera, valorar mejor su intensidad^{174,236,238,272}. De todos ellos, el PPI es el que se ha utilizado y validado en mayor número de pacientes¹⁷⁴.

Dos signos de la exploración física, como la frecuencia cardiaca y los edemas, aportan información predictiva de supervivencia. Son sencillos y fáciles de medir por lo que aportan información útil. Sólo tenemos conocimiento de dos modelos pronósticos desarrollados en hospitales, que incluyan la frecuencia cardiaca entre sus variables^{175,244}. De ellos, solo el PiPS se ha validado en una cohorte independiente³³⁹. Llama la atención que, aunque la taquicardia ha demostrado valor pronóstico independiente en otros estudios^{220,241,243} y que es objetiva y fácil de medir, no se haya incluido en más índices pronósticos. En nuestros pacientes, por cada aumento de la frecuencia cardiaca en 10 lpm, el riesgo de muerte aumentó en un 7%.

Respecto a los edemas, se han incluido en otras escalas pronósticas desarrolladas en hospitales^{174,233,234,236-238} como el PPI¹⁷⁴. En el modelo pronóstico desarrollado por Chuang et al.²³³, aunque se establecieron 3 categorías en función de la severidad de los edemas, la magnitud del efecto en el modelo final no varió. En nuestro modelo, la presencia de edemas aumentó el riesgo de muerte en un 44%.

4-Valoración cognitiva

Al igual que observamos en nuestra serie, hay numerosos estudios que constatan la influencia del delirium en la supervivencia de pacientes con cáncer avanzado^{201,202,204,447,464}. Por este motivo, el delirium se ha incluido en varios modelos

predictivos de supervivencia desarrollados en UCP^{174,200,222,237}, como el Delirium PaP Score²⁰⁰ y el PPI¹⁷⁴. El peso pronóstico del delirium en nuestro modelo predictivo fue muy relevante, aumentando en un 46% el riesgo de muerte.

Como hemos comentado anteriormente, otros modelos pronósticos desarrollados en el medio hospitalario incluyeron variables “cognitivas” con capacidad predictiva de supervivencia, como el deterioro cognitivo en el modelo PiPS¹⁷⁵, escalas que evalúan letargia-confusión-coma^{233,234,238} o simplemente el nivel de conciencia³⁵⁴. Probablemente la dificultad para diagnosticar el delirium haya contribuido a que se utilicen estos test o escalas de nivel de conciencia, como refieren algunos autores³⁵⁴. Sin embargo, el delirium es un síndrome más amplio, que no abarca sólo deterioro cognitivo y probablemente con mayor capacidad predictiva. Además, evaluando sólo el nivel de conciencia, es probable que se excluya el delirium hiperactivo que también tiene capacidad predictiva. En nuestro trabajo el deterioro cognitivo, medido por el test de Pfeiffer, resultó significativo en el análisis multivariante, pero fue desplazado del modelo, probablemente por el mayor efecto del delirium, lo que confirma su mayor capacidad predictiva en la cohorte objeto de estudio.

5- Valores analíticos

En nuestro trabajo, las alteraciones analíticas que más relación mostraron con la supervivencia fueron la leucocitosis, la elevación de PCR y LDH y las alteraciones del sodio. Numerosos trabajos^{250,263,274,278,478} y revisiones sistemáticas^{94,311,326} avalan la capacidad predictiva de estas variables en pacientes con cáncer avanzado.

De estas cuatro alteraciones analíticas, el sodio es el que se ha incluido con menos frecuencia en otros modelos predictivos. Probablemente la dificultad para plasmar el valor predictivo no sólo del sodio bajo sino también del elevado puede haber contribuido. En nuestro caso, observamos que el rendimiento del modelo LaPaz Score mejoraba cuando se incluía tanto la hiponatremia como la hipernatremia.

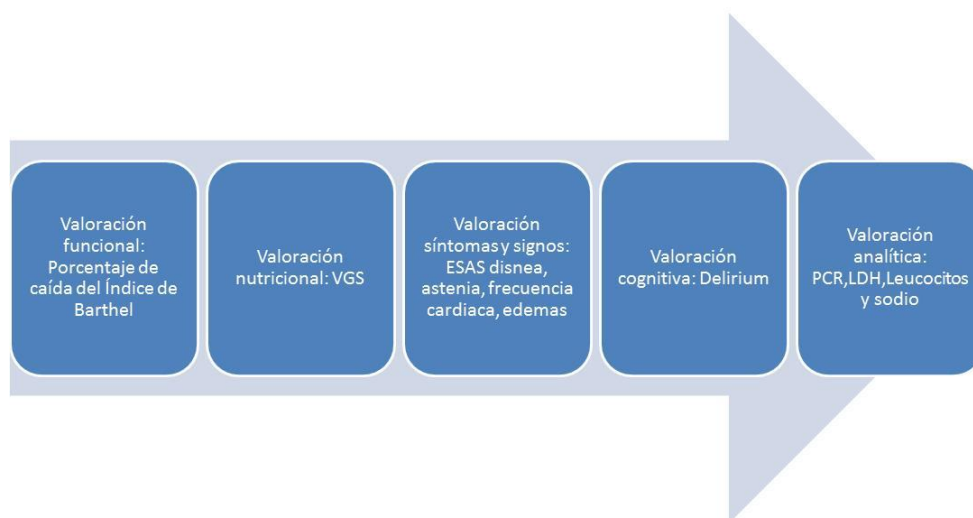
En definitiva, tener en cuenta lo aspectos referidos anteriormente cuando estamos evaluando un paciente al final de la vida, puede ser muy útil a la hora de realizar una predicción clínica de supervivencia. Prueba de la importancia de la valoración integral de cara a la toma de decisiones y del pronóstico, es que cada vez es más habitual

que se aconseje su realización en pacientes oncológicos, sobre todo en los de edad avanzada. En una revisión sistemática sobre la valoración geriátrica en oncología, la mayoría de los estudios incluyeron la valoración funcional, nutricional y cognitiva como una manera de facilitar la toma de decisiones sobre el tratamiento con quimioterapia, predecir la toxicidad del mismo e incluso la supervivencia¹⁵⁵. En algunos estudios incluidos en esta revisión, la valoración geriátrica integral cambió el plan de tratamiento en un 40-50% de los pacientes. Algunos de los factores más relacionados con la mortalidad, además de la comorbilidad, fueron la salud mental, la valoración nutricional y la capacidad para realizar actividades basales de la vida diaria¹⁵⁵. Sobre todo, ésta capacidad para realizar actividades diarias, incluidas en la mayoría de las “escalas de fragilidad” puede contribuir de manera significativa en la toma de decisiones respecto al tratamiento específico en el anciano con cáncer¹⁵⁴.

Podemos concluir que la valoración integral del paciente oncológico avanzado, teniendo en cuenta estas 5 áreas, es decir la valoración funcional, nutricional, sintomática, cognitiva y analítica puede contribuir a mejorar nuestra capacidad predictiva de supervivencia. Cada una de ellas tiene valor pronóstico independiente pero su integración aporta más información.

En la figura 39, se muestran las cinco áreas a las que hacemos referencia.

Figura 39. Valoración de cinco áreas con capacidad predictiva de supervivencia



3.2 Comparación entre índices o modelos pronósticos

Muchos de los índices pronósticos desarrollados en CP se han validado en cohortes independientes de pacientes, pero hay pocos estudios que los comparen con las escalas más validadas y recomendadas por la EAPC. Una revisión sistemática reciente sobre herramientas pronósticas en cáncer avanzado, en colaboración con el Grupo Europeo de Investigación en CP, hace recomendaciones específicas en este sentido³²⁶, insistiendo en la importancia de realizar estudios comparativos en poblaciones bien definidas y homogéneas, para poder elegir la herramienta más adecuada en función de las características de la cohorte.

En nuestro estudio prospectivo, y antes de realizar la comparación con LaPaz Score, comparamos tres de los modelos pronósticos más utilizados y validados en la literatura de CP. Estos modelos, a los que llamamos “clásicos” fueron PaP Score, Delirium PaP Score y PPI. Añadimos a la comparación el Nomograma Pronóstico de Supervivencia (NPS). Tuvimos especial interés en este nomograma ya que fue desarrollado y validado en un ámbito similar y por parte del mismo equipo investigador. La comparación se hizo tanto en la serie de pacientes que falleció en el primer ingreso como en la cohorte global.

La capacidad predictiva del PaP Score y Delirium PaP Score fue mayor que la del PPI y NPS en nuestra cohorte, tanto para predecir riesgo de muerte en el ingreso, como para predecir supervivencia global a 15, 30, 60 y 90 días. Hay algunos trabajos en donde se compara el PPI con el PaP Score y Delirium PaP Score, que muestran resultados similares^{257,339,345,399}. Uno de estos estudios, que incluyó pacientes de UCPA, ESHCP y domicilio, en donde también se comparó el PiPS, observó menor capacidad predictiva del PPI con AUC de 0,69 frente a 0,73 y 0,74 del PaP Score y Delirium PaP Score respectivamente, para supervivencia inferior a tres semanas. Esta diferencia entre la capacidad predictiva de los scores, fue mayor en pacientes ingresados en UCPA³³⁹. Otro estudio realizado en UCPA, que incluyó también el Objective Prognostic Score en la comparación, observó resultados similares para supervivencia inferior a 3 semanas, con AUC de 0,69 para PPI vs AUC de 0,80 y 0,78 para PaP Score y Delirium PaP Score respectivamente. Una de las diferencias entre PaP Score, Delirium PaP score y PPI, que pueden explicar en parte estos hallazgos, es que este último no incluye entre sus

variables factores analíticos. Quizás las alteraciones analíticas tengan mayor peso en el pronóstico de pacientes más agudos y deteriorados como son los ingresados en UCPA. En un estudio realizado en UCPA, se observó como la capacidad predictiva del modelo aumentaba al añadir a la funcionalidad y la astenia, los datos analíticos²⁷¹. El estudio original del PPI se desarrolló con pacientes ingresados en un *Hospice*, quizás con un perfil de paciente más cercano a una UCPMLE que a una UCPA y no incluyó datos analíticos¹⁷⁴.

Respecto a las diferencias con el NPS, es probable que la disimilitud entre las cohortes, puedan haber contribuido a los resultados. En la cohorte de desarrollo del NPS se incluyeron sobre todo, pacientes atendidos en servicios de oncología, domicilio y residencia y una proporción muy pequeña de pacientes ingresados en UCPA. Un 30% tenía un ECOG 0-2, frente al 9% de nuestra cohorte y la mediana de supervivencia de su cohorte fue algo mayor, 29 días. En la cohorte original de desarrollo del NPS, el C-index fue de 0,70. Cuando se comparó el NPS con el PaP Score en la cohorte de validación inicial, el NPS obtuvo un AUC superior al PaP Score en todos los intervalos de tiempo analizados, a diferencia de lo que observamos en nuestro estudio.

Otro dato que observamos en nuestra serie, fue que asociar el diagnóstico de delirium al PaP Score no mejoró la capacidad predictiva de éste, hecho ya descrito previamente^{345,399}.

Cuando comparamos nuestro modelo LaPaz Score, con los índices clásicos y con el NPS, observamos que los 5 modelos mostraron buena capacidad predictiva. Sin embargo, aunque las diferencias con nuestro modelo fueron solo de un 3-7%, la capacidad predictiva del PaP Score y Delirium PaP Score fue mayor. La correlación de LaPaz Score fue mayor con el Delirium PaP Score que con otros modelos, mostrando un grado de correlación muy baja con el NPS.

La mayoría de los estudios que realizaron comparaciones entre índices pronósticos, enfrentaron el PaP Score y/o PPI con otras escalas, como el PiPS³⁷³, Objective Prognostic Score (OPS)³⁹⁹, Japan Palliative Oncology Study-Prognostic Index (JOPS-PI)³⁵⁴, Delirium PaP Score³⁴⁵, PPS^{257,345}, Nomograma Pronóstico de Supervivencia (NPS)¹⁵¹, Glasgow Prognostic Score (GPS)³⁵² y la predicción clínica de supervivencia (PCS)^{102,398,481}. Estos trabajos se hicieron con pacientes ingresados en UCPA^{102,354,399}, hospitales/*Hospice*^{345,372,398}, atendidos por ESHCP^{352,481} o con distintas cohortes de

pacientes^{151,373}. Es difícil establecer comparaciones entre estos estudios realizados en distintos ámbitos y con distintas poblaciones y nuestros resultados. Además, en muchos de ellos no constaba información sobre la capacidad predictiva de los índices mediante C-index o AUC. En líneas generales, aunque se consideró que todas las herramientas eran válidas, había algunas diferencias en las que coincidían varios de estos estudios que fueron: la tendencia del PaP Score y PCS a sobreestimar la supervivencia^{102,398}, la dificultad del PPI para separar grupos de pronóstico bueno e intermedio^{102,354,399}, mayor capacidad predictiva del PaP Score y Delirium PaP Score vs PPI en algunos estudios^{339,345,372,399} o al contrario, mejores resultados con el PPI en otros^{102,398}.

En la tabla 67 se muestran las variables incluidas en los 4 modelos que hemos comparado en nuestra muestra.

Tabla 67. Variables incluidas en los modelos pronósticos comparados

PaP Score	D PaP Score	PPI	NPS	LaPaz Score
IK	IK	PPS	ECOG	% caída Barthel
PCS	PCS			PCS
Anorexia	Anorexia			
		Nivel de ingesta		
Disnea	Disnea	Disnea reposo		Disnea ESAS
				Astenia ESAS
	Delirium	Delirium		Delirium
				Fr. cardiaca
		Edemas		Edemas
				VGS
Leucocitos	Leucocitos			Leucocitos
Linfocitos	Linfocitos		Linfocitos	
				PCR
			LDH	LDH
				Sodio
			Albúmina	
			TTD	

D PaP Score: Delirium PaP Score; TTD: Tiempo desde diagnóstico a inicio de fase terminal; PCS: Predicción Clínica de Supervivencia; VGS: Valoración global subjetiva; Fr: frecuencia.

Los cinco modelos pronósticos incluyen valoración de la situación funcional, aunque el nuestro es el único que utiliza el porcentaje de caída del Índice de Barthel. Sólo LaPaz Score incluye una valoración nutricional completa mediante una escala

validada, aunque otros modelos incluyen parámetros relacionados indirectamente con la situación nutricional como los edemas en el PPI, la albúmina en el NPS y la linfopenia en el PaP Score y NPS. El PPI es el único que no incluye valores analíticos. Tres modelos incluyen la PCS, aunque nuestro modelo puede ser utilizado también sin ella. El número de variables oscila entre las 5 del PPI y NPS hasta las 11-12 de LaPaz Score. Sólo nuestro modelo y el NPS tienen representación gráfica en forma de nomograma.

Algunas de las características de las cohortes de desarrollo y de las 5 escalas pronósticas que hemos comparado se ven en la tabla 68.

Tabla 68. Características de los 5 modelos pronósticos comparados

Variables	PaP Score	D PaP Score	PPI	NPS	LaPaz Score
Características del estudio	P,MC	P,MC	P,UC	P,MC	P,UC
N cohorte desarrollo	530	361	150	406	678
Características cohorte	Hospice, Domicilio	Hospice	Hospice	Hospital ⁴ , Domicilio ⁵ , UCPA	UCPA
Mediana de supervivencia	33 días	34 días	20 días	29 días	20 días
Capacidad predictiva	AUC ¹ 0,85	AUC 0,86	SS ² 80%, E ³ 77-85%	C Index 0,7	C Index ⁶ 0,7
Validación externa	Si	Si	Si	Si	No
Comparación escalas	Si	Si	Si	Si	Si

P: Prospectivo; MC: multicéntrico; UC: Unicéntrico; AUC¹: El AUC no es de estudio original, sino de Scarpi et al.²⁰⁰. SS²: Sensibilidad < 3 semanas; E³: Especificidad: < 3 semanas 85% y < 6 semanas 77%; Hospital⁴: Servicio de Oncología; Domicilio⁵: Incluye residencia geriátrica; C-Index⁶: con PCS 0,77.

Además del PaP Score, Delirium PaP Score, PPI y NPS que hemos comparado con nuestro modelo, hay otros índices pronósticos desarrollados prospectivamente en UCPA y en hospitales, que han sido validados, bien mediante métodos de validación interna o en una cohorte externa.

Los que se han validado en mayor número de pacientes son el Glasgow Prognostic Score²⁶⁴ validado en más de 5.000 pacientes³²⁶, el PiPS¹⁷⁵ con validación externa reciente en más de 2.400 pacientes³³⁹ y el Objective Prognostic Score (OPS)²⁷² con validación en cerca de 1.300 pacientes^{375,376}. El número de variables de estos modelos oscila entre las 2 del GPS²⁶⁴ y BCI²⁵⁹ hasta las 17 del PiPS-B¹⁷⁵.

Todos los modelos pronósticos, excepto tres^{259,264,354}, incluyen como variable con capacidad predictiva la funcionalidad, medida por distintas escalas, sobre todo el ECOG^{175,233,234,271,272}. Ninguno utiliza el Índice de Barthel ni el porcentaje de caída del

mismo, como nuestro modelo. Al igual que sucede con los modelos pronósticos clásicos y con el NPS, ninguno incluye como variable una escala nutricional, aunque sí evalúan otros aspectos relacionados con la nutrición como hemos comentado anteriormente. Respecto a los síntomas, la mayoría incluyen astenia^{175,264,271}, anorexia^{175,238,272} y disnea^{175,238,272}. Sólo el modelo pronóstico PIPS incluye la frecuencia cardíaca¹⁷⁵. Respecto a la esfera cognitiva, sólo un modelo incluye delirium²³⁷, aunque como hemos comentado con anterioridad otros incluyen distintos aspectos relacionados con la cognición. La leucocitosis es el parámetro analítico que se incluye con más frecuencia en estos modelos predictivos^{175,237,238,272,302,354}, mientras que el sodio, tanto la hiponatremia como la hipernatremia sólo se ha incluido en uno²³⁷.

Aunque nuestro modelo incluye varias áreas con capacidad predictiva, hay dos modelos, el BCI y GPS, que incluyen sólo datos analíticos^{259,264}. Hay una tendencia cada vez mayor a la utilización de modelos predictivos sencillos y objetivos³²⁶, pero también existe una clara inclinación a considerar la importancia de la valoración integral a la hora de tomar decisiones en pacientes con cáncer¹⁵⁵. De hecho, en pacientes atendidos por equipos de CP, se ha visto que la asociación del GPS modificado con la funcionalidad medida por ECOG³⁶⁹ o mediante IK³⁶⁸ mejora la capacidad predictiva.

Respecto a la PCS, sólo hay un modelo que la incluya que es el Japan Palliative Oncology Study-Prognostic Index (JPOS-PI)³⁵⁴. El JPOS-PI es de los pocos índices que, como hemos comentado anteriormente, no incluye valoración funcional. Los autores consideraron que esta variable no tuvo relación independiente con la supervivencia porque de alguna manera la información que aporta fue ya incluida en la PCS.

Muchos de estos modelos predictivos más recientes se han desarrollado en Asia, sobre todo en países como China^{237,238} y Taiwan^{233,234}. Es probable que el interés actual por desarrollar modelos predictivos de supervivencia se relacione con el desarrollo más tardío de los CP en estos países. Estos modelos, además, se caracterizan por el interés en predecir supervivencias cortas, de sólo 1 ó 2 semanas, siendo 7 días la mediana de supervivencia que observan en UCPA, en probable relación con la derivación tardía a dichas unidades. Sólo 3 modelos se han desarrollado en pacientes ingresados en UCPA de países occidentales^{259,264,302}. Respecto a la capacidad predictiva de estos modelos, oscila entre un 0,61 obtenido en la cohorte de validación del Cancer Prognostic

Scale (CPS) de Chuang et al.²³³ hasta el 0,86 del PiPS A¹⁷⁵, ambos para predecir supervivencia inferior a dos semanas.

Ya hemos comentado anteriormente que en algunos estudios, el PPI mostró menor capacidad predictiva frente al PaP Score y al Delirium PaP Score en pacientes ingresados en UCPA, de la misma manera que sucedió en nuestra cohorte. Con algunos de los modelos pronósticos desarrollados en UCPA, como el PiPS¹⁷⁵ y el Objective Prognostic Score²⁷², que han sido posteriormente validados en distintos ámbitos, sucede lo mismo. El modelo pronóstico PiPS se desarrolló sobre 1.018 pacientes atendidos en 18 servicios de cuidados paliativos (ESHCP, UCPA/*Hospice* y domicilio)¹⁷⁵. El AUC osciló entre 0,86 y 0,79 para predecir supervivencia a 14 y 56 días respectivamente. En la validación externa realizada en más de dos mil pacientes de 58 recursos de CP, se observó menor capacidad predictiva en UCPA (0,73-0,77) frente a los pacientes atendidos por ESHCP (0,80-0,81) o atendidos en domicilio (0,78-0,79)³³⁹. El Objective Prognostic Score se desarrolló en un estudio multicéntrico en 6 UCPA con mediana de supervivencia de 26 días²⁷². La capacidad predictiva de supervivencia inferior a 3 semanas fue de 0,75. El primer estudio prospectivo de validación externa se realizó en más de 50 centros de CP, incluyendo un total de 1.146 pacientes de UCPA, ESHCP y domicilio³⁷⁶. La capacidad predictiva fue inferior en UCPA (0,70) que en pacientes atendidos en otros recursos donde osciló entre 0,73-0,78. Uno de los motivos que puede influir en la menor capacidad predictiva de algunos modelos pronósticos en UCPA, puede estar relacionada con la inestabilidad clínica de estos pacientes, con mayor riesgo de sufrir eventos agudos difíciles de predecir. Esto también justifica que la capacidad pronóstica de los modelos desarrollados exclusivamente en UCPA pueda resultar algo inferior respecto a aquellos modelos que incluyen pacientes en distintos ámbitos.

Respecto a la comparación de la escala desarrollada con otras escalas predictivas “clásicas”, sólo hay tres estudios que realizan esta comparación^{175,272,354}. En uno de estos estudios se observó que el PiPS-B (AUC 0,77) tuvo mayor capacidad predictiva que el PiPS-A (0,73), PaP Score (0,73), Delirium PaP Score (0,74) y PPI (0,69) para predecir supervivencia a dos semanas. El Japan Palliative Oncology Study-Prognostic Index (JPOS-PI) se comparó con el PaP Score mostrando similar capacidad predictiva, lo que refuerza según los autores, el beneficio de incluir la PCS en un modelo pronóstico³⁵⁴. La capacidad predictiva de ambos modelos fue superior a la del PPI³⁵⁴. Los resultados de otro trabajo

mostraron que la capacidad predictiva de supervivencia a tres semanas del Objective Prognostic Score (AUC 0,75) fue inferior a la de PaP Score y Delirium PaP Score (0,80 y 0,78 respectivamente) y superior a la de PPI (0,69), al igual que observamos con LaPaz Score.

Podemos concluir que el elevado número de modelos pronósticos desarrollados en UCPA, muestra la preocupación y el interés de los clínicos por la predicción de supervivencia. La amplia disponibilidad de recursos en el ámbito de un hospital de tercer nivel, hace más difícil la toma de decisiones, respecto al beneficio obtenido con los mismos. Decisiones como la administración de radioterapia paliativa, nutrición parenteral, tratamiento antibiótico o incluso la desprescripción de tratamientos, requieren de una adecuada estimación del tiempo de vida de nuestros pacientes.

3.3 Predicción clínica de supervivencia (PCS)

El modelo pronóstico LaPaz Score permite predecir la supervivencia de pacientes con cáncer avanzado, con un 70 % de “acierto”. Es decir, en un 70% de los casos, coincide la supervivencia predicha con la real. Sin embargo, la predicción de la supervivencia realizada por un médico o un equipo profesional ha sido desde siempre, el método más habitual para establecer un pronóstico y tomar las decisiones en base al mismo. Esta predicción es una valoración subjetiva, que depende de la experiencia profesional, que no puede ser estandarizada en distintos sitios o a lo largo del tiempo. Esta falta de consistencia implica que, confiar solo en la predicción clínica de supervivencia, no es un método completamente adecuado. Por este motivo, la EAPC recomienda que se utilice esta predicción junto a un índice pronóstico. Es decir, un aspecto tan importante como es la toma de decisiones al final de la vida, no puede ser dejado sólo en manos de un modelo pronóstico por muy objetivo que sea. La estimación subjetiva de supervivencia refuerza el papel de los profesionales al lado del enfermo, algo tradicional en los cuidados paliativos.

El PaP Score, que incluye entre sus variables la predicción clínica de supervivencia (PCS), es uno de los modelos pronósticos más utilizado y validado desde su desarrollo en 1999. En la reciente revisión sistemática de Simmons et al.³²⁶ sobre herramientas pronósticas, contabilizaron hasta 8 estudios realizados con el PaP Score en pacientes con cáncer avanzado (n=2694) desde 2003.

Una de las críticas más recurrentes que ha recibido el PaP Score, hace referencia al “peso”, cerca del 50%, que la PCS tenía en el score. Sin embargo, varios de los estudios a los que hemos hecho referencia antes, que compararon el PaP Score con otros índices, en distintas cohortes de pacientes, mostraron una buena capacidad predictiva del PaP Score con $AUC \geq 0,75$ en muchos de ellos. Esto mismo observamos en nuestra cohorte. Dado que una de las diferencias entre los modelos enfrentados era precisamente la PCS, quisimos saber cómo se comportaban los índices, al eliminar o añadir esa variable. Observamos cómo al quitar el “peso” de la PCS del PaP Score y del Delirium PaP Score, se reducía su capacidad predictiva, pasando de un AUC a los 30 días de 0,81 para ambos modelos a un AUC de 0,64 y 0,67 a los 30 días sin PCS. En cambio, nuestro modelo pronóstico LaPaz Score, tuvo mayor capacidad predictiva cuando se asoció la PCS, con AUC 0,75-0,78 sin PCS a 0,82-0,86 con ella, en los 4 intervalos de tiempo analizados. Aunque en nuestro modelo pronóstico, el peso de la PCS sobre el total del índice fue sólo de un 25%, está claro que nuestra estimación clínica aportó información valiosa.

En un estudio reciente de Hui et al.⁴⁸¹ obtuvieron resultados muy distintos a los nuestros. Estos autores realizaron una comparación entre la PCS evaluada de dos maneras, el PaP Score sin PCS y el PaP Score normal, en pacientes ingresados atendidos por un ESHCP. En lo que respecta a la comparación del PaP Score sin PCS con el PaP Score normal, obtuvieron un C-index de 0,65 y 0,64 respectivamente y un AUC de 0,78 y 0,73 para supervivencia a 30 días, es decir, que en su cohorte funcionaba mejor el PaP Score sin PCS que con ella. También observaron que el PaP Score tenía mayor capacidad predictiva que la PCS (C-index de 0,64 vs 0,56). Considerando que lo probable es que la capacidad predictiva de ambos equipos expertos en CP, sea por lo menos similar, puede haber varias razones, que expliquen estas diferencias. Una de las razones puede ser que nuestra cohorte tuvo una mediana de supervivencia de 20 días frente a los 109 días de la cohorte de Hui et al.⁴⁸¹. Aunque hay discrepancias entre algunos estudios^{177,212}, la mayoría, incluyendo una revisión sistemática⁹⁷, coincide en señalar el llamado “efecto horizonte”, es decir, estimaciones más acertadas cuanto más cerca está el final. Stiel et al.¹⁰² observaron también que a los clínicos les resultaba más fácil acertar cuando el pronóstico era muy malo o muy bueno, que en situaciones intermedias. Gwilliam et al.¹⁰⁶ y Hui et al.¹⁰⁷ obtuvieron resultados similares. En ambos estudios observaron que era más fácil predecir días o meses, que semanas. Otra razón puede ser la edad más

avanzada de los pacientes de nuestra serie (mediana de 72 vs 55 años). Algunos estudios, observaron como la predicción pronóstica fue más acertada en los pacientes más mayores, bien porque en los jóvenes era más difícil identificar signos que ayudaran en la predicción o por la dificultad psicológica por parte de los profesionales de hacer estimaciones cortas en pacientes jóvenes¹⁰⁷. Una tercera causa que puede explicar este aparente antagonismo entre los estudios puede derivar de los diferentes momentos en que se realiza la PCS. Los pocos trabajos que lo mencionan, hicieron referencia al ingreso o “cuando el paciente entra en el estudio”. Podemos suponer que es el día 1^{101,107,345}. Sin embargo, ya hemos visto anteriormente como, por ejemplo, el cambio en la situación funcional^{148,159,161,474} o en los síntomas²²⁷ que se produce en un intervalo de tiempo entre dos mediciones mejora la capacidad predictiva frente a una valoración aislada y varios estudios con el PPI mostraron resultados similares, con mejor capacidad predictiva del modelo cuando se hace en dos momentos distintos^{348,349,357}. En nuestro estudio, este tiempo en el que se hizo la PCS fue de 3 días. A veces, este tiempo es más que suficiente para “saber por dónde van a ir las cosas”. Además en la mayoría de los casos, se hizo una primera aproximación por parte del ESHCP y posteriormente una segunda valoración cuando el paciente ingresó en UCPA. Algunos estudios coinciden en que la estimación de supervivencia puede ser más acertada cuando es realizada por un equipo multidisciplinar^{106,212} y experto¹⁰¹. Por último, la funcionalidad es el parámetro que con más frecuencia utilizamos los profesionales a la hora de realizar la PCS^{92,104,115}. La información que aportó el cambio brusco de la funcionalidad en nuestra serie pudo haber influido en una mejor estimación pronóstica. Maltoni et al.¹¹⁶ investigaron este punto en su trabajo observando que, alrededor del 40% de las variaciones en la estimación clínica de la supervivencia, dependían de cambios en el estado funcional del paciente.

El número de ingresos previos en otros servicios, así como la utilización frecuente de recursos de CP, como puede ser la necesidad repetida de atención en consultas externas o consultas telefónicas puede ayudar en la predicción clínica de supervivencia, como se ha descrito en algunos trabajos²⁹⁸. Aunque no se ha incluido como variable en el estudio, es un aspecto que tenemos en cuenta y que puede habernos ayudado a la hora de predecir supervivencia. Esta variable va a ser objeto de futuros estudios, como

predictor de mal pronóstico y como “evento centinela” para la inclusión de pacientes en CP.

En otros estudios se observa la mayor capacidad predictiva de un modelo pronóstico frente a la PCS. En el estudio de Stiel et al.¹⁰² se observó que el PPI tuvo mayor correlación con la supervivencia (0,68) que el PaP Score (0,58) y que la PCS (0,56). Y en cambio, en otros la información que aportan ambos es muy similar. En el estudio multicéntrico de desarrollo del PiPS, se observó que el PiPS-A era al menos tan bueno como la PCS realizada por un equipo multiprofesional experto, mientras que el PiPS-B fue significativamente mejor que la valoración de un único profesional experto, pero no mejor que la de un equipo multiprofesional. Ya hace años, en el estudio SUPPORT⁶⁷, se observó que la asociación de la PCS con los datos del modelo, mejoraba la precisión pronóstica que pasaba de un 78% a un 82%, al igual que sucede con nuestro modelo. También, Morita et al.³⁵³ observaron que la correlación entre la supervivencia real y la predicha fue de 0,74 cuando se asoció el PPI y la PCS y de 0,62 cuando se usó sólo la PCS.

Como conclusión a estos hallazgos, en ocasiones contrapuestos, podemos decir que, aunque es cierto que no podemos predecir exactamente el tiempo de vida de nuestros pacientes, el hecho de que en muchas ocasiones las predicciones se aproximen a la supervivencia, o que igualen o mejoren a un modelo predictivo más o menos complejo, indica que somos capaces de saber cuándo las cosas empiezan a ir mal. No debemos despreciar esta información. Muchos autores e incluso la EAPC, coinciden en señalar la importancia de que la información que aporta la PCS se utilice conjuntamente con otros factores para mejorar la capacidad predictiva^{92,94,176}. Nuestra propuesta, por tanto, podría ser que, asociar la estimación clínica de supervivencia a un índice predictivo en lugar de su utilización por separado puede aumentar el porcentaje de “aciertos”. Poder utilizar el mismo modelo sin PCS por parte de aquellos equipos o profesionales con menor experiencia, podría aumentar además la aplicabilidad del modelo.

3.4 Puntos fuertes del modelo predictivo LaPaz Score

Hemos desarrollado un modelo pronóstico que incluye entre sus 11 variables, la estimación de la severidad de los síntomas y del grado de malnutrición, una valoración nutricional completa así como el porcentaje de caída de la funcionalidad y que puede

utilizarse con o sin la PCS con un C-index entre 0,70 y 0,77. Este modelo tiene el objetivo de, a través de la estimación de supervivencia, ayudar en la difícil toma de decisiones en pacientes con cáncer avanzado ingresados en una UCPA.

Nuestro modelo, reúne algunas de los criterios de calidad que el comité directivo de la EAPC⁹⁴ estableció para que un índice pronóstico fuera considerado “relevante”, como son: diseño prospectivo, cohorte de pacientes bien definida, menos de un 20% de pérdidas en el seguimiento, una ratio de 10:1 o mayor entre el número de eventos y el número de predictores, variables pronósticas bien definidas y disponibles en una alta proporción de pacientes, medición fiable de los resultados y una selección aleatoria de pacientes.

Aunque no hay un consenso claro sobre la mejor manera de desarrollar un modelo pronóstico, uno de los aspectos más importantes es tener una muestra que incluya un elevado número de pacientes y que permita obtener datos de calidad. Algunos autores, avisan del riesgo de construir modelos pronósticos a partir de muestras pequeñas⁴⁸². El diseño prospectivo es más adecuado, ya que permite una medición óptima de los predictores y el resultado⁴⁸³. Algunos de los modelos pronósticos que hemos comentado anteriormente se han desarrollado a partir de estudios retrospectivos.

Uno de los motivos por el que a pesar del elevado número de pacientes incluido en nuestro estudio, hubiera pocas pérdidas, puede estar relacionado con que no se necesitara consentimiento expreso para la inclusión en el estudio. Todos los datos recogidos formaron parte de la evaluación habitual al ingreso. Esto también motivó que no hubiera “selección de los pacientes” sino que se incluyeron de manera sistemática, siendo una muestra representativa de la población seleccionada. La selección de una población amplia para construir nuestro modelo, aseguró un número elevado de eventos por variable (ratio 60:1), muy por encima de lo aconsejado por la EAPC, lo que redujo el sobreoptimismo en la capacidad predictiva del modelo.

Además del elevado número de pacientes incluidos en el estudio, para el desarrollo del modelo se evaluaron hasta 60 variables de filiación y predictoras. Estas variables se seleccionaron después de una extensa revisión bibliográfica, incluyendo la mayoría de las que resultaron significativas en el análisis multivariante. Otros modelos predictivos se han desarrollado incluyendo menor número de variables (45 variables el

PiPS, 38 el NPS, 30 el PaP score y 23 el PPI). El elevado número de variables, obligó a realizar un método de selección de variables por pasos hacia adelante ('Forward'). De esta manera se ajustaron múltiples modelos con distintas variables y se seleccionó de todos ellos, aquel con mejor ajuste a los datos y mayor sentido clínico. La introducción de la mayoría de las variables en forma continua y no en categorías, permite mejorar la capacidad predictiva del modelo^{482,484}.

La representación del modelo pronóstico en forma de nomograma facilita la aplicabilidad clínica y permite establecer el pronóstico de cada paciente de manera individual. Además es útil para visualizar de una manera gráfica la asociación entre cada variable predictora y la supervivencia.

La inclusión como variables del modelo, de la severidad de los síntomas y del grado de malnutrición, así como del porcentaje de caída de la funcionalidad, consideramos que puede ser relevantes, ya que han demostrado mejor capacidad predictiva que la valoración dicotómica o puntual.

Otra característica, creemos que relevante, es que el modelo pronóstico puede utilizarse con o sin la PCS. Mantiene buena capacidad predictiva sin su inclusión, pero evidentemente mejora con ella. Este aspecto puede quedar a criterio del grado de experiencia y del deseo de los profesionales. Quizás tenga en este sentido un aspecto "docente", de cara a mejorar la estimación pronóstica de los equipos.

El modelo pronóstico LaPaz Score, se ha comparado con otras escalas predictivas. Este es un aspecto que se recomienda realizar en aquellos estudios que desarrollan o validan nuevos modelos pronósticos³²⁶.

4 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las limitaciones de este estudio es que se hizo en una única institución y con una población homogénea de pacientes ingresados en una UCPA y por tanto, los resultados pueden no ser generalizables a otras poblaciones de pacientes con cáncer avanzado. Sin embargo, esta homogeneidad de la cohorte es a la vez una ventaja a la hora de desarrollar un modelo predictivo.

Nuestro score pronóstico no se ha validado todavía en una cohorte externa. La validación externa en una cohorte independiente confirmará o no la capacidad predictiva del modelo propuesto^{327,483}. Sin embargo, como hemos comentado anteriormente, las diferencias observadas en la capacidad predictiva de los distintos modelos según el ámbito en el que se apliquen, puede hacer necesario utilizar un modelo predictivo diferente para evaluar pacientes en distintos recursos. Pensamos que es difícil que el mismo modelo predictivo pueda funcionar igual en pacientes hospitalizados e inestables, que en pacientes más estables en domicilio o en consultas externas. Es decir, puede ser un reto diseñar la herramienta pronóstica adecuada, para aplicar en un momento evolutivo y en un ámbito determinado, y que además sea capaz de funcionar de la misma manera en otra situación.

Nuestro estudio se limitó a determinar la capacidad predictiva de LaPaz Score, sin valorar si su utilización en la práctica clínica producirá alguna mejoría demostrable en la toma de decisiones. Aunque muchos de los modelos desarrollados no se utilizan en la práctica clínica, y hay muy pocos estudios que evalúen este aspecto³²⁷, esta es una de las recomendaciones realizadas por la EAPC en 2005⁹⁴. Quizás no sea tan importante calcular el valor exacto del modelo predictivo, como reflexionar sobre los hallazgos encontrados. Las cinco áreas que explora el modelo, nos pueden hacer tomar conciencia de la importancia de las mismas a la hora de realizar la predicción clínica de supervivencia, incluso aunque no se calcule su valor exacto a través del modelo predictivo o nomograma. Son necesarios más estudios para determinar si nuestra capacidad predictiva mejorará en el futuro con la evaluación de estas cinco áreas.

Salvo los valores analíticos, todas las variables están sujetas a cierto grado de subjetividad. Se intentó reducir esta subjetividad mediante una definición rigurosa de

las variables y mediante la utilización de escalas de medida validadas. Aunque los síntomas fueron recogidos por el paciente, en ocasiones la valoración del equipo o de la familia pudo influir en la puntuación.

Lo mismo sucedió con la funcionalidad, recogida con más frecuencia por enfermería. Se ha descrito en estudios previos, la diferencia interobservador. Hay estudios en donde se observó que el ECOG se puntuaba más alto por parte de especialistas en CP (médico y sobre todo enfermera) que por especialistas en oncología médica⁴⁸⁵. Otro estudio, que incluyó PPS e IK, mostró resultados similares, con peor situación funcional recogida por la enfermera que por el médico⁴⁸⁶. Además, el estado funcional puede estar influenciado por eventos agudos autolimitados, como una infección o una fractura patológica, factor más frecuente en estudios realizados en UCPA que en otros ámbitos. La recogida de la funcionalidad previa al ingreso, requirió de la información retrospectiva del mes anterior aportada por el paciente o la familia. La dificultad en recordar esta información, puede haber influido en los resultados, aunque es un periodo de tiempo relativamente reciente, por lo que es probable que el efecto haya sido pequeño¹⁶¹.

La elevada frecuencia e intensidad de síntomas recogidos mediante el ESAS pudo deberse a que la mayoría de pacientes ingresaron en la Unidad para control de los mismos, lo que puede suponer un sesgo inherente a la mayoría de estudios de pacientes ingresados en UCPA.

Aunque la PCS se realizó durante un periodo de tres días y por el equipo multidisciplinar para mejorar su capacidad predictiva, el componente de subjetividad y la tendencia a la sobreestimación, descrita en numerosos estudios^{73,97}, al igual que en el nuestro, puede haber influido en los resultados.

Por otra parte, no hemos determinado la capacidad predictiva de la PCS en comparación con el PaP Score. Es probable que la utilización paralela de la PCS como un ítem de uno de los scores (PaP Score) y a la vez como comparador externo, pudiera confundir la evaluación, hecho ya reflejado en algún estudio¹⁰². Por este motivo, otros estudios que compararon la PCS con el PaP Score, se recogió ésta de dos maneras diferentes, aunque los resultados finales no se modificaron⁴⁸¹. La capacidad predictiva de la PCS en nuestra cohorte puede ser objeto de una investigación futura.

Para completar las variables del modelo es necesaria una analítica que incluya LDH y PCR. Esto no supone una limitación para la mayoría de pacientes ingresados en UCPA pero si puede limitar su utilización en domicilio. Ambos parámetros pueden obtenerse de una analítica urgente, a diferencia de la albúmina incluida en otros índices, que habitualmente sólo se obtiene de manera diferida, hecho que puede restarle aplicabilidad, como sucedió con el NPS en nuestra cohorte.

El número de variables del modelo, hará necesaria su utilización a través de una calculadora o página web. Cada vez es mayor el número de índices pronósticos de distintas especialidades que se calculan de esta manera y se integran en la historia clínica electrónica, pero no cabe duda que le resta aplicabilidad inmediata. La representación en forma de nomograma supone una ventaja a la hora de realizar el cálculo de supervivencia de una manera más sencilla, aunque su utilización se podrá simplificar aún más mediante una calculadora web. Como dicen algunos autores, hoy en día necesitamos modelos lo suficientemente sofisticados para aportar una información pronóstica certera, pero lo suficientemente sencillos para incluirlos en la práctica clínica diaria⁴⁸⁷.

5 APLICACIÓN PRÁCTICA Y LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

Poder identificar a los pacientes que se benefician de las medidas paliativas intervencionistas y de los recursos terapéuticos que ofrece un hospital de tercer nivel, así como facilitar al paciente y a la familia esta información si así lo desean, para resolver asuntos pendientes, fue lo que nos llevó a desarrollar un modelo predictivo. Cada día nos enfrentamos a decisiones difíciles con nuestros pacientes y sus familias: ¿Merece la pena insistir en la colocación de una nefrostomía a un paciente con un cáncer de próstata avanzado?, ¿Se beneficiará un paciente con cáncer de pulmón metastásico de la radioterapia holocraneal?, ¿Vivirá lo suficiente un paciente con metástasis óseas múltiples como para beneficiarse de un tratamiento con isótopos radiactivos? o ¿Llegará este paciente a la boda de su hija dentro de unos meses? Está claro que, como dicen Altman y Royston⁴⁸⁸, un modelo es "una instantánea en el lugar y tiempo, no una verdad fundamental " y por tanto, ningún modelo predictivo nos puede contestar a todas estas preguntas. Y también parece claro que no sólo la edad o la funcionalidad de manera aislada nos ayudarán a tomar estas decisiones. Por tanto, la reflexión sobre los aspectos que hemos identificado y que están relacionados de manera significativa e independiente con la supervivencia, así como su inclusión en un modelo predictivo, nos va a ayudar en la toma de decisiones. Aunque no fue el objetivo de nuestro estudio, es indudable que la adecuación de las medidas diagnósticas y terapéuticas con una mejor predicción de la supervivencia, puede suponer un ahorro no desdeñable de costes sanitarios.

Cómo líneas futuras tenemos mucho interés en ver si somos capaces de mejorar nuestra capacidad predictiva, al tomar más conciencia de la importancia de estos aspectos y al aplicar el modelo pronóstico. Quizás sea más adecuado en este sentido, incluir la predicción clínica de manera probabilística y no en las categorías establecidas por el PaP Score, como han recomendado algunos autores^{99,107}. También desarrollar una calculadora vía web para facilitar la utilización del nomograma y por supuesto, la validación del modelo en una cohorte temporal, así como realizar una validación prospectiva externa. La utilización de medidas nutricionales y funcionales más objetivas, como el ángulo de fase¹⁹¹ o la estimación de la depleción muscular medida por TAC¹⁹⁰ pueden resultar interesantes de cara a la mejora de la capacidad predictiva del modelo

en el futuro. Finalmente, consideramos que puede ser interesante investigar sobre la mejor manera de ofrecer los datos sobre supervivencia obtenidos con nuestro modelo, a nuestros pacientes y sus familias, si así lo desean. Hay investigaciones que demuestran que el deseo de conocer la información pronóstica, y el grado de detalle que quieren tener puede variar mucho entre los pacientes³²⁷. También se ha descrito la dificultad para comprender la información pronóstica⁶⁶. Sin embargo, esta falta de conocimiento o comprensión sobre el pronóstico puede conllevar el riesgo de una toma de decisiones subóptima por parte del paciente y de su familia y un sufrimiento innecesario al final de la vida. Y en este sentido, la manera en la que nosotros ofrezcamos esta previsión de supervivencia, con un difícil equilibrio entre la realidad y la esperanza, puede tener una enorme trascendencia.

CONCLUSIONES

PRIMERA: Los pacientes con cáncer avanzado ingresados en una unidad de cuidados paliativos agudos (UCPA) se caracterizan por tener una elevada carga sintomática, un marcado deterioro funcional y nutricional y una expectativa de vida limitada, con una mediana de supervivencia de 20 días.

SEGUNDA: Hemos identificado una serie de factores que, recogidos durante las primeras 72 horas de ingreso en UCPA, tuvieron un carácter predictivo independiente de supervivencia. Estos factores fueron: caída mayor del 30% en la funcionalidad medida por el Índice de Barthel, situación nutricional evaluada mediante “Valoración Global Subjetiva”, disnea, astenia, edemas, frecuencia cardíaca, delirium y 4 parámetros analíticos: leucocitosis, elevación de proteína C reactiva, elevación de LDH e hiponatremia.

TERCERA: La agrupación de estos factores en cinco áreas con capacidad predictiva (funcional, nutricional, sintomática, cognitiva y analítica) pueden ser útiles a la hora de realizar una estimación pronóstica de manera sistemática.

CUARTA: La inclusión de estas variables en un modelo pronóstico (La Paz Score) permite predecir la supervivencia de pacientes ingresados en UCPA con un índice de concordancia de Harrell de 0,70. El modelo discrimina bien entre los cuatro grupos de riesgo definidos. La capacidad predictiva es buena con un área bajo la curva (AUC) entre 0,76 y 0,79, en los distintos periodos de tiempo analizados.

QUINTA: La inclusión de la predicción clínica de supervivencia (PCS) en el modelo pronóstico LaPaz Score mejora el índice de concordancia de Harrell, siendo éste de 0,77. La capacidad predictiva en los distintos tiempos mejora con la PCS siendo el AUC entre 0,83 y 0,86.

SEXTA: La representación gráfica de dicho modelo en forma de nomograma ayuda a aplicar de forma sencilla esta herramienta pronóstica.

SÉPTIMA: Cuando se compara con otros modelos pronósticos, la capacidad predictiva de LaPaz Score es mayor que la del PPI y el NPS. Cuando se incluye la predicción clínica de supervivencia en el modelo, su capacidad predictiva es mayor que la de otros modelos que también incluyen la PCS, como el PaP Score y el Delirium PaP Score, a los 15, 30, 60 y 90 días en la cohorte de pacientes ingresados en UCPA.

OCTAVA: El hecho de que el modelo esté basado en cinco áreas con capacidad predictiva ya identificadas en estudios previos y que dé mayor peso a las variables objetivas respecto a la predicción clínica de supervivencia podría mejorar su utilidad en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte.[Internet] Año 2013. Instituto Nacional de Estadística; [consultado 6 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np896.pdf>.
- 2 Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, *et al.* GLOBOCAN 2012 v1.0.Cancer Incidence and Mortality Worldwide : IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2013.[accessed 2/May/2015] Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
- 3 Las cifras del Cáncer en España 2016.Deposito Legal: M-2399-2016. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2016.
- 4 Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013; 132: 1133–45.
- 5 Health at a Glance 2013: OECD Indicators [Internet] OECD Publishing.[Accesed 4 de mayo de 2015] http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2013-en.
- 6 La Vecchia C, Rota M, Malvezzi M, Negri E. Potential for Improvement in Cancer Management : Reducing Mortality in the European Union. *Oncologist* 2015; 20: 1–4.
- 7 Sepúlveda C, Marlin A, Yoshida T, Ullrich A. Palliative care: the World Health Organization's global perspective. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 91–6.
- 8 World Health Organization. National cancer control programmes: policies and managerial guidelines, 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2002.
- 9 Callaway M, Ferris FD. Advancing Palliative Care: The Public Health Perspective Foreword. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33: 483–5.
- 10 De Conno F, Blumhuber H, Rocafort J. The development of palliative medicine in Europe. En: Bruera E,Higginson I,Ripamonti C and von Gunten C.Textbook of Palliative Medicine. London: Hodder Arnold; 2006. p. 12–21.
- 11 MacDonald N. The development of palliative care in Canada. En: Bruera E,Higginson I,Ripamonti C and von Gunten C.Textbook of Palliative Medicine. London: Hodder Arnold; 2006. p. 22–28.
- 12 Sanz J, Bild R. El paciente con enfermedad terminal.Los intocables de la Medicina.Editorial. *Med Clin* 1985; 84: 691–3.
- 13 Gomez Batiste X, Fontanals D, Roca J, Borrás J, Viladiu P, Stjernsward J. Catalonia WHO Demonstration Project on Palliative Care Implementation 1990-1995:Results in 1995. *J Pain Symptom Manage*; 12: 73–8.
- 14 Ministerio de Sanidad y Consumo.Plan Nacional de Cuidados Paliativos. Bases para su

- desarrollo. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2001.
- 15 España. Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. Boletín Oficial del Estado, 16 de septiembre de 2006, núm. 222.
 - 16 Estrategia en Cuidados Paliativos del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
 - 17 Estrategia en Cuidados Paliativos del Sistema Nacional de Salud. Actualización 2010-2014. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011.
 - 18 Centeno C, Clark D. EAPC Update. *Eur J Palliat Care* 2013; 20: 297.
 - 19 Doblado R, Herrera E, Librada S, Lucas MÁ, Muñoz I, Rodríguez Z. Análisis y evaluación de los recursos de Cuidados Paliativos de España. Monografía nº 9 SECPAL. ed. Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Madrid 2016.
 - 20 Palliative care in the European Union. Policy Department. Economic and Scientific Policy. European Parliament. May, 2008.
 - 21 The 2015 Quality of Death Index :Ranking Palliative Care across the world. Economist Intelligence Unit 2015. http://www.ara.cat/societat/EIU-Quality-Death-Index-Final_Arafil20151006_0002.pdf.
 - 22 Plan Integral de Cuidados Paliativos de la Comunidad de Madrid 2005-2008. Madrid: Consejería de Sanidad y Consumo; 2005.
 - 23 Plan Estratégico de Cuidados Paliativos de la Comunidad de Madrid. Madrid: Consejería de Sanidad y Consumo; 2010.
 - 24 Mahtani Chugani ,V, Abt Sacks A, González Castro I, García Andrés M, Real Perera M, Benitez del Rosario M. Evaluación cualitativa de los modelos organizativos en cuidados paliativos. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC Servicio de Evaluación del Servicio Canario de Salud:2007. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCS N° 2006/03.
 - 25 Gómez-Batiste X, Porta J, Tuca A, Stjernswärd J. Gómez-Batiste X, Porta J, Tuca A, Stjernswärd J. Organización de servicios y programas de cuidados paliativos. Madrid: Aran Ediciones, 2005.
 - 26 Doyle D. Getting Started: Guidelines and Suggestions for those Starting a Hospice / Palliative Care Service. 2nd Edition. IAHPC Press Houston. 2009.
 - 27 Cohen J, Bilsen J, Addington-Hall J, *et al.* Population-based study of dying in hospital in six European countries. *Palliat Med* 2008; 22: 702–10.

- 28 Stjernsward J, Gómez Batiste X, Porta J, Paz S, Rocafort X. Programme development; planning and implementing palliative care within the public health sector. En Walsh D (ed). *Palliative Medicine Textbook*. Elsevier. 2007.
- 29 A controlled trial to improve care for seriously ill hospitalized patients. The study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatments (SUPPORT). The SUPPORT Principal Investigators. *JAMA* 1995; 274: 1591–8.
- 30 Singer P, Martin D, Kelner M. Quality end-of-life care. Patients' perspectives. *JAMA* 1999; 281: 163–8.
- 31 Meier D, Beresford L. Palliative care in inpatient units. *J Palliat Med* 2006; 9: 1244–9.
- 32 Bruera E, Neumann C, Brenneis C, Quan H. Frequency of symptom distress and poor prognostic indicators in palliative cancer patients admitted to a tertiary palliative care unit, hospices, and acute care hospitals. *J Palliat Care* 2000; 16: 16–21.
- 33 Willard C, Luker K. Challenges to end of life care in the acute hospital setting. *Palliat Med* 2006; 20: 611–5.
- 34 Porta Sales J, Gómez Batiste X, Pascual López A. Acute Palliative Medicine Units. In: Walsh D (Ed), *Palliative Medicine*. Philadelphia: Elsevier, 2008; pp 208-212.
- 35 Henson LA, Gao W, Higginson IJ, *et al*. Emergency Department Attendance by Patients With Cancer in Their Last Month of Life : A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2015; 33: 370–6.
- 36 Smith TJ, Coyne P, Cassel B, Penberthy L, Hopson A, Hager MA. A High-Volume Specialist Palliative Care Unit and Team May Reduce In-Hospital End-of-Life Care Costs. *Journal of Palliative Medicine* 2003;6: 699-705.
- 37 Gomez-Batiste X, Tuca A, Corrales E, *et al*. Resource consumption and costs of Palliative Care Services in Spain: A Multicenter prospective study. *J Pain Symptom Manag* 2006; 31: 522–32.
- 38 Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2010.
- 39 Kramer SN. *The Sumerians. Their History, Culture and Character*. The University of Chicago Press. Chicago and London, London. , 1963.
- 40 Majno G. *The healing hand: Man and wound in the ancient world*. Cambridge, Harvard University Press. , 1991.
- 41 Hippocrates. *The Book of Prognostics*. Digireads.com.; 2004.
- 42 Callahan D. Death and the Research Imperative. *N Engl J Med* 2000; 342: 654–6.

- 43 Institute of Medicine. Delivering High- Quality Cancer Care: Charting A New Course For A System In Crisis. Washington, DC: National Academies Press; 2013.
- 44 Kamal AH, Swetz KM, Carey EC, *et al.* Palliative care consultations in patients with cancer: a mayo clinic 5-year review. *J Oncol Pract* 2011; 7: 48–53.
- 45 National Hospice and Palliative Care Organization. NHPCO ' s 2014 Facts and Figures Hospice Care in America.
[http://www.nhpco.org/sites/default/files/public/Statistics_Research/2014_Facts_Figures .pdf](http://www.nhpco.org/sites/default/files/public/Statistics_Research/2014_Facts_Figures.pdf) (13 August 2015,date last accessed).
- 46 Forster LE, Lynn J. Predicting life span for applicants to inpatient hospice. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2540–3.
- 47 Christakis NA, Escarce JJ, Nicholas A and Escarce JJC. Survival of Medicare patients after enrollment in hospice programs. *New Engl J Med* 1996; 335: 172–8.
- 48 Reuben DB, Mor V, Hiris J. Clinical symptoms and length of survival in patients with terminal cancer. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1586–91.
- 49 Schonwetter RS, Teasdale TA, Storey P, Luchi RJ. Estimation of survival time in terminal cancer patients: an impedence to hospice admissions? *Hosp J* 1990; 6: 65–79.
- 50 Allard P, Dionne A, Potvin D. Factors associated with length of survival among 1081 terminally ill cancer patients. *J Palliat Care* 1995; 11: 20–4.
- 51 Bruera E, Yennurajalingam S. Palliative care in advanced cancer patients: how and when? *Oncologist* 2012; 17: 267–73.
- 52 Wentlandt K, Krzyzanowska MK, Swami N, Rodin GM, Le LW, Zimmermann C. Referral practices of oncologists to specialized palliative care. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4380–6.
- 53 Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, *et al.* Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 733–42.
- 54 Yun YH, Lee MK, Kim SY, *et al.* Impact of awareness of terminal illness and use of palliative care or intensive care unit on the survival of terminally ill patients with cancer: prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2474–80.
- 55 Aabom B, Kragstrup J, Vondeling H, Bakketeig LS, Stovring H. Defining cancer patients as being in the terminal phase: who receives a formal diagnosis, and what are the effects? *J Clin Oncol* 2005; 23: 7411–6.
- 56 Alonso-Babarro A, Astray-Mochales J, Domínguez-Berjón F, *et al.* The association between in-patient death, utilization of hospital resources and availability of palliative home care for cancer patients. *Palliat Med* 2013; 27: 68–75.

- 57 Levy MH, Smith T, Alvarez-Perez A, *et al.* NCCN Guidelines Insights. Palliative Care , Version 1 . 2014 Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12: 1379–88.
- 58 Earle CC, Landrum MB, Souza JM, Neville B a, Weeks JC, Ayanian JZ. Aggressiveness of cancer care near the end of life: is it a quality-of-care issue? *J Clin Oncol* 2008; 26: 3860–6.
- 59 Abali H, Sezer A, Oğuzkurt L, *et al.* Which patients with advanced cancer and biliary obstruction benefit from biliary stenting most? An analysis of prognostic factors. *Support Care Cancer* 2013; 21: 1131–5.
- 60 Wright AA, Zhang B, Keating NL, Weeks JC, Prigerson HG. Associations between palliative chemotherapy and adult cancer patients' end of life care and place of death : prospective cohort study. *Br Med J* 2014; 348: g1219.
- 61 Swetz KM, Burkle CM, Berge KH, Lanier WL. Ten Common Questions (and Their Answers) on Medical Futility. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 943–59.
- 62 Obermeyer Z, Makar M, Abujaber S, Dominici F, Block S, Cutler DM. Association Between the Medicare Hospice Benefit and Health Care Utilization and Costs for Patients With Poor-Prognosis Cancer. *Jama* 2014; 312: 1888–96.
- 63 Weeks JC, Cook EF, O'Day SJ, *et al.* Relationship between cancer patients' predictions of prognosis and their treatment preferences. *JAMA* 1998; 279: 1709–14.
- 64 Weeks JC, Catalano PJ, Cronin A, *et al.* Patients' expectations about effects of chemotherapy for advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 1616–25.
- 65 Chen AB, Cronin A, Weeks JC, *et al.* Expectations about the effectiveness of radiation therapy among patients with incurable lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2730–5.
- 66 Chen CH, Kuo SC, Tang ST. Current status of accurate prognostic awareness in advanced/terminally ill cancer patients: Systematic review and meta-regression analysis. *Palliat Med* 2016. doi:10.1177/0269216316663976.
- 67 Knaus W, Harrell FE, Lynn J, *et al.* The SUPPORT prognostic model. Objective estimates of survival for seriously ill hospitalized adults. Study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatments. *Ann Intern Med* 1995; 122: 191–203.
- 68 Greer JA, Pirl W, Jackson V *et al.* Effect of early palliative care on chemotherapy use and end-of-life care in patients with metastatic non- small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 394–400.
- 69 Jenkins V, Fallowfield L, Saul J. Information needs of patients with cancer: Results from a

- large study in UK cancer centres. *Br J Cancer* 2001; 84: 48–51.
- 70 Butow PN, Dowsett S, Hagerty R et al, Tattersall MHN. Communicating prognosis to patients with metastatic disease: What do they really want to know? *Support Care Cancer* 2002; 10: 161–8.
- 71 Hagerty RG, Butow PN, Ellis P a, et al. Cancer patient preferences for communication of prognosis in the metastatic setting. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1721–30.
- 72 Jacobsen J, Whitlock SN, Lee H, Lindvall C, Jackson V. Teaching Colleagues How to Discuss Prognosis as Part of a Hospital-wide Quality Improvement Project: The Positive Impact of a 90-Minute Workshop. *J Pain Symptom Manage* 2015; 49: 960–3.
- 73 Lamont EB, Christakis N. Complexities in prognostication in advanced cancer: To help them live their lives the way they want to. *JAMA* 2003; 290: 98–104.
- 74 Steinhauser KE, Christakis NA, Clipp EC, McNeilly M, McIntyre L, Tulskey JA. Factors considered important at the end of life by patients, family, physicians, and other care providers. *JAMA* 2000; 284: 2476–82.
- 75 Chen CH, Tang ST. Meta-analysis of current status of prognostic awareness in advanced/terminally ill cancer patients. *Ann Oncol* 2014; 25: 471–7.
- 76 Kiely BE, McCaughan G, Christodoulou S, et al. Using scenarios to explain life expectancy in advanced cancer: attitudes of people with a cancer experience. *Support Care Cancer* 2013; 21: 369–76.
- 77 Enzinger AC, Zhang B, Schrag D, Prigerson HG. Outcomes of Prognostic Disclosure: Associations With Prognostic Understanding, Distress, and Relationship With Physician Among Patients With Advanced Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3809–16.
- 78 Ray A, Block SD, Friedlander RJ, Zhang B, Maciejewski PK, Prigerson HG. Peaceful awareness in patients with advanced cancer. *J Palliat Med* 2006; 9: 1359–68.
- 79 McCarthy E, Burns R, Ngo-Metzger Q et al. Hospice use among Medicare managed care and fee-for-service patients dying with cancer. *JAMA* 2003; 289: 2238–45.
- 80 Fromme EK, Bascom PB, Smith MD, et al. Survival, mortality, and location of death for patients seen by a hospital-based palliative care team. *J Palliat Med* 2006; 9: 903–11.
- 81 Arkenau H-T, Olmos D, Ang JE, et al. 90-Days mortality rate in patients treated within the context of a phase-I trial: how should we identify patients who should not go on trial? *Eur J Cancer* 2008; 44: 1536–40.
- 82 Bachelot T, Ray-Coquard I, Catimel G, et al. Multivariable analysis of prognostic factors for toxicity and survival for patients enrolled in phase I clinical trials. *Ann Oncol* 2000; 11: 151–

- 6.
- 83 Chau N, Florescu A, Chan K. Early mortality and overall survival in oncology phase I trial participants: can we improve patient selection? *BMC Cancer* 2011; 11.
- 84 Stavrika C, Pinato DJ, Turnbull SJ, *et al.* Developing an objective marker to optimize patient selection and predict survival benefit in early-phase cancer trials. *Cancer* 2014; 120: 262–70.
- 85 Pinato DJ, Stavrika C, Flynn MJ, *et al.* An inflammation based score can optimize the selection of patients with advanced cancer considered for early phase clinical trials. *PLoS One* 2014; 9: e83279.
- 86 Murray SA, Kendall M, Boyd K, Sheikh A. Illness trajectories and palliative care. *BMJ* 2005; 330: 1007–11.
- 87 Bruera S, Chisholm G, Dos Santos R, Bruera E, Hui D. Frequency and Factors Associated With Unexpected Death in an Acute Palliative Care Unit: Expect the Unexpected. *J Pain Symptom Manage* 2015; 49: 822–7.
- 88 Mercadante S, Ferrera P, Casuccio A. Unexpected Death on an Acute Palliative Care Unit. *J Pain Symptom Manage* 2016; 51: e1–2.
- 89 Lamont EB, Christakis NA. Some elements of prognosis in terminal cancer. *Oncology (Williston Park)* 1999; 13: 1165–70.
- 90 Glare P. Clinical Predictors of Survival in Advanced Cancer. *J Support Oncol* 2005; 3: 331–9.
- 91 Glare P, Sinclair C, Downing M, Stone PC, Maltoni M, Viganò A. Predicting survival in patients with advanced disease. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1146–56.
- 92 Chow E, Harth T, Hruby G, Finkelstein J, Wu J, Danjoux C. How Accurate are Physicians' Clinical Predictions of Survival and the Available Prognostic Tools in Estimating Survival Times in Terminally Ill Cancer Patients? A Systematic Review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001; 13: 209–18.
- 93 Viganò A, Dorgan M, Bruera E, Suarez-Almazor M. The relative accuracy of the clinical estimation of the duration of life for patients with end of life cancer. *Cancer* 1999; 86: 170–6.
- 94 Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C, *et al.* Prognostic factors in advanced cancer patients: evidence-based clinical recommendations—a study by the Steering Committee of the European Association for Palliative Care. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6240–8.
- 95 Glare P, Sinclair C. Palliative medicine review: prognostication. *J Palliat Med* 2008; 11: 84–

- 103.
- 96 Parkes CM. Accuracy of predictions of survival in later stages of cancer. *Br Med J* 1972; 2: 29–31.
- 97 Glare P, Virik K, Jones M, *et al.* A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients. *BMJ* 2003; 327: 195–8.
- 98 Christakis NA, Lamont EB. Extent and determinants of error in doctors prognoses in terminally ill patients : prospective cohort study. *BMJ* 2000; 320: 469–72.
- 99 White N, Reid F, Harris A, Harries P, Stone P. A Systematic Review of Predictions of Survival in Palliative Care: How Accurate Are Clinicians and Who Are the Experts? *PLoS One* 2016; 11: e0161407.
- 100 Selby D, Chakraborty A, Lilien T, Stacey E, Zhang L, Myers J. Clinician accuracy when estimating survival duration: the role of the patient's performance status and time-based prognostic categories. *J Pain Symptom Manage* 2011; 42: 578–88.
- 101 Amano K, Maeda I, Shimoyama S, *et al.* The Accuracy of Physicians' Clinical Predictions of Survival in Patients with Advanced Cancer. *J Pain Symptom Manage* 2015; 50: 139–46.
- 102 Stiel S, Bertram L, Neuhaus S, *et al.* Evaluation and comparison of two prognostic scores and the physicians' estimate of survival in terminally ill patients. *Support Care Cancer* 2010; 18: 43–9.
- 103 Heyse-Moore L, Johnson-Bell V. Can doctors accurately predict the life expectancy of patients with terminal cancer? *Palliat Med* 1987; 1: 165–6.
- 104 Fairchild A, Debenham B, Danielson B, Huang F, Ghosh S. Comparative multidisciplinary prediction of survival in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 2014; 22: 611–7.
- 105 Oxenham D, Cornbleet MA. Accuracy of prediction of survival by different professional groups in a hospice. *Palliat Med* 1998; 12: 117–8.
- 106 Gwilliam B, Keeley V, Todd C, *et al.* Prognosticating in patients with advanced cancer-observational study comparing the accuracy of clinicians' and patients' estimates of survival. *Ann Oncol* 2013; 24: 482–8.
- 107 Hui D, Kilgore K, Nguyen L, *et al.* The accuracy of probabilistic versus temporal clinician prediction of survival for patients with advanced cancer: a preliminary report. *Oncologist* 2011; 16: 1642–8.
- 108 Pattison M, Romer A. Improving care through the end of life: Launching a primary care clinic-based program. *J Palliat Med* 2001; 4: 249–54.

- 109 Moss AH, Lunney JR, Culp S, *et al.* Prognostic significance of the 'surprise' question in cancer patients. *J Palliat Med* 2010; 13: 837–40.
- 110 Moroni M, Zocchi D, Bolognesi D, *et al.* The 'surprise' question in advanced cancer patients: A prospective study among general practitioners. *Palliat Med* 2014; 28: 959–64.
- 111 Hamano J, Morita T, Inoue S, *et al.* Surprise Questions for Survival Prediction in Patients With Advanced Cancer: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Oncologist* 2015; 20: 839–44.
- 112 Mackillop W. The importance of prognosis in cancer medicine. In: Gospodarowicz M, editor. *Prognostic factors in advanced cancer*. 2nd ed. New York: Wiley-Liss; 2001:3-14.
- 113 Yates JW, Chalmer B, McKegey FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer* 1980; 45: 2220–4.
- 114 Downing M, Lau F, Lesperance M, *et al.* Meta-analysis of survival prediction with Palliative Performance Scale. *J Palliat Care* 2007; 23: 245–52.
- 115 Clarkson R, Selby D, Myers J. A qualitative analysis of the elements used by palliative care clinicians when formulating a survival estimate. *BMJ Support Palliat Care* 2012; 3: 330–4.
- 116 Maltoni M, Nanni O, Derni S, *et al.* Clinical prediction of survival is more accurate than the Karnofsky performance status in estimating life span of terminally ill cancer patients. *Eur J Cancer* 1994; 30: 764–6.
- 117 Karnofsky D, Albelman W, Craver L, Burchena I. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer* 1948; 1: 634–56.
- 118 Evans C, McCarthy M. Prognostic uncertainty in terminal care: can the Karnofsky index help? *Lancet* 1985; 1: 1204–6.
- 119 Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer* 1984; 53: 2002–7.
- 120 Hutchinson TA, Boyd NF, Feinstein AR, Gonda A, Hollomby D, Rowat B. Scientific problems in clinical scales, as demonstrated in the Karnofsky index of performance status. *J Chronic Dis* 1979; 32: 661–6.
- 121 Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol* 1984; 2: 187–93.
- 122 Orr ST, Aisner J. Performance status assessment among oncology patients: a review. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 1423–9.
- 123 Oken MM, Creech RH, Tormey DC, *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649–55.

- 124 Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 1135–41.
- 125 Loprinzi CL, Laurie JA, Wieand HS, *et al.* Prospective evaluation of prognostic variables from patient-completed questionnaires. North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol* 1994; 12: 601–7.
- 126 Anderson F, Downing GM, Hill J, Casorso L, Lerch N. Palliative performance scale (PPS): a new tool. *J Palliat Care* 1996; 12: 5–11.
- 127 Palliative Performance Scale (PPSv2), 4th ed. In: Downing GM, Wainwright W. Medical care of the dying. Victoria Hospice Society, 2006. Available from <http://www.victoriahospice.org/health-professionals/clinical-tools>. Accessed Junio 6,2015.
- 128 Campos S, Zhang L, Sinclair E, *et al.* The palliative performance scale: examining its inter-rater reliability in an outpatient palliative radiation oncology clinic. *Support Care Cancer* 2009; 17: 685–90.
- 129 Olajide O, Hanson L, Usher BM, Qaqish BF, Schwartz R, Bernard S. Validation of the palliative performance scale in the acute tertiary care hospital setting. *J Palliat Med* 2007; 10: 111–7.
- 130 Virik K, Glare P. Validation of the palliative performance scale for inpatients admitted to a palliative care unit in Sydney, Australia. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 455–7.
- 131 Dudgeon D, Knott C, Chapman C, *et al.* Development, Implementation, and Process Evaluation of a Regional Palliative Care Quality Improvement Project. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: 483–95.
- 132 Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Validity of the palliative performance scale from a survival perspective. *J Pain Symptom Manag* 1999; 18: 2–3.
- 133 Head B, Ritchie CS, Smoot TM. Prognostication in hospice care: can the palliative performance scale help? *J Palliat Med* 2005; 8: 492–502.
- 134 Lau F, Downing M, Lesperance M, Karlson N, Kuziemy C, Yang J. Using the Palliative Performance Scale to provide meaningful survival estimates. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: 134–44.
- 135 Ho F, Lau F, Downing GM, Lesperance M. A reliability and validity study of the Palliative Performance Scale. *BMC Palliat Care* 2008; 7: 10.
- 136 Mei AHY, Jin WLC, Hwang MKY, Meng YC, Seng LC, Yaw WH. Value of the Palliative Performance Scale in the prognostication of advanced cancer patients in a tertiary care

- setting. *J Palliat Med* 2013; 16: 887–93.
- 137 Harrold J, Rickerson E, Carroll JT, *et al.* Is the palliative performance scale a useful predictor of mortality in a heterogeneous hospice population? *J Palliat Med* 2005; 8: 503–9.
- 138 Lau F, Downing GM, Lesperance M, Shaw J, Kuziemy C. Use of Palliative Performance Scale in end-of-life prognostication. *J Palliat Med* 2006; 9: 1066–75.
- 139 Myers J, Kim A, Flanagan J, Selby D. Palliative performance scale and survival among outpatients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 2015; 23: 913–8.
- 140 Seow H, Barbera L, Dudgeon D, *et al.* The association of the palliative performance scale and hazard of death in an ambulatory cancer population. *J Palliat Med* 2013; 16: 156–62.
- 141 Ma C, Bandukwala S, Burman D, *et al.* Interconversion of three measures of performance status: an empirical analysis. *Eur J Cancer* 2010; 46: 3175–83.
- 142 Myers J, Gardiner K, Harris K, *et al.* Evaluating Correlation and Interrater Reliability for Four Performance Scales in the Palliative Care Setting. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: 250–8.
- 143 de Kock I, Mirhosseini M, Lau F, *et al.* Conversion of Karnofsky Performance Status (KPS) and Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) to Palliative Performance Scale (PPS), and the interchangeability of PPS and KPS in prognostic tools. *J Palliat Care* 2013; 29: 163–9.
- 144 Jang RW, Caraiscos VB, Swami N, *et al.* Simple Prognostic Model for Patients With Advanced Cancer Based on Performance Status. *J Oncol Pr* 2014; 10: 335–41.
- 145 Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in the Aged. The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA* 1963; 185: 914–9.
- 146 Mahoney F, Barthel D. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J* 1965; 14: 61–5.
- 147 Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9: 179–86.
- 148 Bennett M, Ryall N. Using the modified Barthel index to estimate survival in cancer patients in hospice: observational study. *BMJ* 2000; 321: 1381–2.
- 149 Schonwetter RS, Teasdale TA, Storey P. The terminal cancer syndrome. *Arch Intern Med* 1989; 149: 965–6.
- 150 Toscani F, Brunelli C, Miccinesi G, *et al.* Predicting survival in terminal cancer patients:

- clinical observation or quality-of-life evaluation? *Palliat Med* 2005; 19: 220–7.
- 151 Feliu J, Jiménez-Gordo AM, Madero R, *et al.* Development and validation of a prognostic nomogram for terminally ill cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1613–20.
- 152 Jonna S, Chiang L, Liu J, Carroll MB, Flood K, Wildes TM. Geriatric assessment factors are associated with mortality after hospitalization in older adults with cancer. *Support Care Cancer* 2016. doi:10.1007/s00520-016-3334-8.
- 153 Repetto L, Fratino L, Audisio RA, *et al.* Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 494–502.
- 154 Ferrat E, Paillaud E, Caillet P, *et al.* Performance of Four Frailty Classifications in Older Patients With Cancer: Prospective Elderly Cancer Patients Cohort Study. *J Clin Oncol* 2017; 35. doi:10.1200/JCO.2016.69.3143.
- 155 Puts MTE, Hardt J, Monette J, Girre V, Springall E, Alibhai SMH. Use of geriatric assessment for older adults in the oncology setting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1133–63.
- 156 Giantin V, Valentini E, Iasevoli M, *et al.* Does the multidimensional prognostic index (MPI), based on a comprehensive geriatric assessment (CGA), predict mortality in cancer patients? Results of a prospective observational trial. *J Geriatr Oncol* 2013; 4: 208–17.
- 157 Kaasa T, Loomis J, Gillis K, Bruera E, Hanson J. The Edmonton Functional Assessment Tool: preliminary development and evaluation for use in palliative care. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 10–9.
- 158 Teno JM, Weitzen S, Fennell ML, Mor V. Dying trajectory in the last year of life: does cancer trajectory fit other diseases? *J Palliat Med* 2001; 4: 457–64.
- 159 Downing GM, Lesperance M, Stat P, Lau F, Yang J. Survival Implications of Sudden Functional Decline as a Sentinel Event Using the Palliative Performance Scale. *J Palliat Med* 2010; 13: 549–57.
- 160 Seow H, Barbera L, Sutradhar R, *et al.* Trajectory of performance status and symptom scores for patients with cancer during the last six months of life. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1151–8.
- 161 Chan E-Y, Wu H-Y, Chan Y-H. Revisiting the Palliative Performance Scale: change in scores during disease trajectory predicts survival. *Palliat Med* 2013; 27: 367–74.
- 162 Sutradhar R, Barbera L. A Markov multistate analysis of the relationship between performance status and death among an ambulatory population of cancer patients.

- Palliat Med* 2014; 28: 184–90.
- 163 Su J, Barbera L, Sutradhar R. Do repeated assessments of performance status improve predictions for risk of death among patients with cancer? A population-based cohort study. *Palliat Med* 2015; 29: 547–53.
- 164 Conill C, Verger E, Salamero M. Performance status assessment in cancer patients. *Cancer* 1990; 65: 1864–6.
- 165 Feinstein AR. Symptoms as an index of biological behaviour and prognosis in human cancer. *Nature* 1966; 209: 241–5.
- 166 Teunissen SC, de Graeff A, de Haes HC, Voest EE. Prognostic significance of symptoms of hospitalised advanced cancer patients. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2510–6.
- 167 Trajkovic-Vidakovic M, de Graeff A, Voest EE, Teunissen SC. Symptoms tell it all: a systematic review of the value of symptom assessment to predict survival in advanced cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 84: 130–48.
- 168 Aktas A, Walsh D, Rybicki L. Symptom clusters and prognosis in advanced cancer. *Support Care Cancer* 2012; 20: 2837–43.
- 169 Jiménez A, Madero R, Alonso A, *et al.* Symptom clusters in advanced cancer. *J Pain Symptom Manag* 2011; 42: 24–31.
- 170 Vigano A, Bruera E, Suarez-Almazor M. Terminal cancer syndrome: myth or reality? *J Palliat Care* 1999; 15: 32–9.
- 171 Dewys WD, Begg C, Lavin PT, *et al.* Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980; 69: 491–7.
- 172 Fearon K, Strasser F, Anker SD, *et al.* Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489–95.
- 173 Pirovano M, Maltoni M, Nanni O, *et al.* A New Palliative Prognostic Score: A First Step for the Staging of Terminally Ill Cancer Patients. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 231–9.
- 174 Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. The Palliative Prognostic Index: a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer* 1999; 7: 128–33.
- 175 Gwilliam B, Keeley V, Todd C, *et al.* Development of prognosis in palliative care study (PiPS) predictor models to improve prognostication in advanced cancer: prospective cohort study. *BMJ* 2011; 343: d4920.
- 176 Vigano A, Bruera E, Jhangri GS, Newman SC, Fields AL, Suarez-Almazor M. Clinical survival predictors in patients with advanced cancer. *Arch Intern Med* 2000; 160: 861.

- 177 Bruera E, Miller MJ, Kuehn N, MacEachern T, Hanson J. Estimate of survival of patients admitted to a Palliative Care Unit: A prospective study. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: 82–6.
- 178 Martin L, Watanabe S, Fainsinger R, *et al.* Prognostic factors in patients with advanced cancer: use of the patient-generated subjective global assessment in survival prediction. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4376–83.
- 179 Radbruch L, Strasser F, Elsner F, *et al.* Fatigue in Palliative Care Patients-an EAPC approach. *Palliat Med* 2008; 22: 13–32.
- 180 Liu Y, Zhang P-Y, Na J, *et al.* Prevalence, intensity, and prognostic significance of common symptoms in terminally ill cancer patients. *J Palliat Med* 2013; 16: 752–7.
- 181 Vigano A, Donaldson N, Higginson IJ, Bruera E, Mahmud S, Suarez-Almazor M. Quality of life and survival prediction in terminal cancer patients: a multicenter study. *Cancer* 2004; 101: 1090–8.
- 182 Forster LE, Lynn J. The use of physiologic measures and demographic variables to predict longevity among inpatient hospice applicants. *Am J Hosp Care* 1989; 6: 31–4.
- 183 Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: The Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev* 1996; 54: S59-65.
- 184 Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, *et al.* What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11: 8–13.
- 185 Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 1996; 12: S15-9.
- 186 Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 779–85.
- 187 Thoresen L, Fjeldstad I, Krogstad K, Kaasa S, Falkmer UG. Nutritional status of patients with advanced cancer: The value of using the subjective global assessment of nutritional status as a screening tool. *Palliat Med* 2002; 16: 33–42.
- 188 Kwang AY, Kandiah M. Objective and subjective nutritional assessment of patients with cancer in palliative care. *Am J Hosp Palliat Care* 2010; 27: 117–26.
- 189 Sanchez-Lara K, Turcott JG, Juárez E, *et al.* Association of Nutrition Parameters Including Bioelectrical Impedance and Systemic Inflammatory Response With Quality of Life and Prognosis in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Prospective Study. *Nutr Cancer* 2012; 64: 526–34.

- 190 Martin L, Birdsell L, Macdonald N, *et al.* Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1539–47.
- 191 Hui D, Bansal S, Morgado M, Dev R, Chisholm G, Bruera E. Phase angle for prognostication of survival in patients with advanced cancer: Preliminary findings. *Cancer* 2014; 120: 2207–14.
- 192 Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, *et al.* Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2009; 9: 37.
- 193 Hui D, Dev R, Pimental L, *et al.* Association between Multi-Frequency Phase Angle and Survival in Patients with Advanced Cancer. *J Pain Symptom Manage* 2016. doi:10.1016/j.jpainsymman.2016.09.016.
- 194 Reuben DB, Mor V. Dyspnea in Terminally Ill Cancer Patients. *Chest* 1986; 89: 234–6.
- 195 Chen E, Nguyen J, Cramarossa G, *et al.* Symptom clusters in patients with advanced cancer: sub-analysis of patients reporting exclusively non-zero ESAS scores. *Palliat Med* 2012; 26: 826–33.
- 196 Hardy JR, Turner R, Saunders M, A' Hern R. Prediction of survival in a hospital-based continuing care unit. *Eur J Cancer* 1994; 30: 284–8.
- 197 Maltoni M, Pirovano M, Scarpi E, *et al.* Prediction of survival of patients terminally ill with cancer. Results of an Italian prospective multicentric study. *Cancer* 1995; 75: 2613–22.
- 198 Escalante CP, Martin CG, Elting LS, *et al.* Identifying risk factors for imminent death in cancer patients with acute dyspnea. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 318–25.
- 199 Heyse-Moore L, Ross V, Mullee MA. How much of a problem is dyspnoea in advanced cancer? *Palliat Med* 1991; 5: 20–6.
- 200 Scarpi E, Maltoni M, Miceli R, *et al.* Survival Prediction for Terminally Ill cancer patients: revision of the Palliative prognostic Score with incorporation of Delirium. *Oncologist* 2011; 16: 1793–9.
- 201 Caraceni A, Nanni O, Maltoni M, *et al.* Impact of Delirium on the Short Term Prognosis of Advanced Cancer Patients on Palliative Care. *Cancer* 2000; 89: 1145–9.
- 202 Metitieri T, Bianchetti A, Trabucchi M. Delirium as a Predictor of Survival in Older Patients With Advanced Cancer. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2866–8.
- 203 Tarumi Y, Watanabe SM, Lau F, *et al.* Evaluation of the Palliative Prognostic Score (PaP) and routinely collected clinical data in prognostication of survival for patients referred to

- a palliative care consultation service in an acute care hospital. *J Pain Symptom Manage* 2011; 42: 419–31.
- 204 Leonard M, Raju B, Conroy M, *et al.* Reversibility of delirium in terminally ill patients and predictors of mortality. *Palliat Med* 2008; 22: 848–54.
- 205 Mori M, Parsons HA, De la Cruz M, *et al.* Changes in symptoms and inpatient mortality: a study in advanced cancer patients admitted to an acute palliative care unit in a comprehensive cancer center. *J Palliat Med* 2011; 14: 1034–41.
- 206 McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Belzile E. Delirium Predicts 12-Month Mortality. *Arch Intern Med* 2002; 162: 457–63.
- 207 Morris JN, Mor V, Goldberg RJ, Sherwood S, Greer DS, Hiris J. The effect of treatment setting and patient characteristics on pain in terminal cancer patients: a report from the National Hospice Study. *J Chronic Dis* 1986; 39: 27–35.
- 208 Satin JR, Linden W, Phillips MJ. Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: A meta-analysis. *Cancer* 2009; 115: 5349–61.
- 209 Pinquart M, Duberstein P. Depression and cancer mortality: a meta-analysis. *Psychol Med* 2010; 40: 17.
- 210 Lloyd-Williams M, Shiels C, Taylor F, Dennis M. Depression--an independent predictor of early death in patients with advanced cancer. *J Affect Disord* 2009; 113: 127–32.
- 211 Lloyd-Williams M, Payne S, Reeve J, Dona RK. Thoughts of self-harm and depression as prognostic factors in palliative care patients. *J Affect Disord* 2014; 166: 324–9.
- 212 Gripp S, Moeller S, Bölke E, *et al.* Survival prediction in terminally ill cancer patients by clinical estimates, laboratory tests, and self-rated anxiety and depression. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3313–20.
- 213 Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmsler P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care* 1991; 7: 6–9.
- 214 Portenoy RK, Thaler HT, Kornblith AB, *et al.* The Memorial Symptom Assessment Scale: an instrument for the evaluation of symptom prevalence, characteristics and distress. *Eur J Cancer* 1994; 30: 1326–36.
- 215 Chang VT, Hwang SS, Feuerman M, Kasimis BS, Thaler HT. The memorial symptom assessment scale short form (MSAS-SF). *Cancer* 2000; 89: 1162–71.
- 216 Carvajal A, Hribernik N, Duarte E, Sanz-Rubiales A, Centeno C. The Spanish Version of the Edmonton Symptom Assessment System-Revised (ESAS-r): First Psychometric Analysis

- Involving Patients with Advanced Cancer. *J Pain Symptom Manage* 2013; 45: 129–36.
- 217 Hui D, Santos R Dos, Chisholm GB, Bruera E. Symptom Expression in the Last Seven Days of Life Among Cancer Patients Admitted to Acute Palliative Care Units. *J Pain Symptom Manage* 2015; 50: 488–94.
- 218 Modonesi C, Scarpi E, Maltoni M, *et al.* Impact of palliative care unit admission on symptom control evaluated by the Edmonton Symptom Assessment System. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30: 367–73.
- 219 Kang JH, Kwon JH, Hui D, Yennurajalingam S, Bruera E. Changes in symptom intensity among cancer patients receiving outpatient palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46: 652–60.
- 220 Mercadante S, Valle A, Porzio G, Aielli F, Adile C, Casuccio A. Prognostic factors of survival in patients with advanced cancer admitted to home care. *J Pain Symptom Manage* 2013; 45: 56–62.
- 221 Hui D, Bruera E. The Edmonton Symptom Assessment System 25 Years Later: Past, Present and Future Developments. *J Pain Symptom Manage* 2016. doi:10.1016/j.jpainsymman.2016.10.370.
- 222 Hui D, Kilgore K, Fellman B, *et al.* Development and cross-validation of the in-hospital mortality prediction in advanced cancer patients score: a preliminary study. *J Palliat Med* 2012; 15: 902–9.
- 223 Liu Y, Xi Q-S, Xia S, Zhuang L, Zheng W, Yu S. Association between symptoms and their severity with survival time in hospitalized patients with far advanced cancer. *Palliat Med* 2011; 25: 682–90.
- 224 Cheung WY, Barmala N, Zarinehbab S, Rodin G, Le LW, Zimmermann C. The Association of Physical and Psychological Symptom Burden with Time to Death Among Palliative Cancer Outpatients. *J Pain Symptom Manage* 2009; 37: 297–304.
- 225 Ventafridda V, Ripamonti C, Tamburini M, Cassileth BR, De Conno F. Unendurable symptoms as prognostic indicators of impending death in terminal cancer patients. *Eur J Cancer* 1990; 26: 1000–1.
- 226 Jia J, Barbera L, Sutradhar R. Using Markov Multistate Models to Examine the Progression of Symptom Severity among an Ambulatory Population of Cancer Patients: Are Certain Symptoms Better Managed Than Others? *J Pain Symptom Manage* 2016; 51: 232–9.
- 227 Sutradhar R, Atzema C, Seow H, Earle CC, Porter J, Barbera L. Repeated Assessments of Symptom Severity Improve Predictions for Risk of Death Among Patients With Cancer. *J*

- Pain Symptom Manage* 2014; 48: 1041–9.
- 228 Cleeland CS, Zhao F, Chang VT, *et al.* The symptom burden of cancer: Evidence for a core set of cancer-related and treatment-related symptoms from the Eastern Cooperative Oncology Group Symptom Outcomes and Practice Patterns study. *Cancer* 2013; 119: 4333–40.
- 229 Zeng L, Zhang L, Culleton S, *et al.* Edmonton symptom assessment scale as a prognostic indicator in patients with advanced cancer. *J Palliat Med* 2011; 14: 337–42.
- 230 Gotay CC, Kawamoto CT, Bottomley A, Efficace F. The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1355–63.
- 231 Chang VT, Scott CB, Gonzalez ML, Einhorn J, Yan H, Kasimis BS. Patient-Reported Outcomes for Determining Prognostic Groups in Veterans with Advanced Cancer. *J Pain Symptom Manage* 2015; 50: 313–20.
- 232 Quinten C, Maringwa J, Gotay CC, *et al.* Patient self-reports of symptoms and clinician ratings as predictors of overall cancer survival. *J Natl Cancer Inst* 2010; 103: 1851–8.
- 233 Chuang R-B, Hu W-Y, Chiu T-Y, Chen C-Y. Prediction of survival in terminal cancer patients in Taiwan: constructing a prognostic scale. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 115–22.
- 234 Chiang J-K, Lai N-S, Wang M-H, Chen S-C, Kao Y-H. A proposed prognostic 7-day survival formula for patients with terminal cancer. *BMC Public Health* 2009; 9: 365.
- 235 Zhou L, Cui J, Lu J, Wee B, Zhao J. Prediction of survival time in advanced cancer: a prognostic scale for Chinese patients. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: 578–86.
- 236 Ohde S, Hayashi A, Takahashi O, *et al.* A 2-week prognostic prediction model for terminal cancer patients in a palliative care unit at a Japanese general hospital. *Palliat Med* 2011; 25: 170–6.
- 237 Cui J, Zhou L, Wee B, Shen F, Ma X, Zhao J. Predicting Survival Time in Noncurative Patients with Advanced Cancer: A Prospective Study in China. *J Palliat Med* 2014; 17: 1–8.
- 238 Huang Y, Xi Q, Xia S, *et al.* Development and validation of a prognostic scale for hospitalized patients with terminally ill cancer in China. *Support Care Cancer* 2014; 22: 145–52.
- 239 Bruera E, Chadwick S, Fox R, Hanson J, MacDonald N. Study of cardiovascular autonomic insufficiency in advanced cancer patients. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 1383–7.
- 240 Walsh D, Nelson KA. Autonomic nervous system dysfunction in advanced cancer. *Support Care Cancer* 2002; 10: 523–8.

- 241 Elsayem A, Mori M, Parsons H a, *et al.* Predictors of inpatient mortality in an acute palliative care unit at a comprehensive cancer center. *Support Care Cancer* 2010; 18: 67–76.
- 242 Ramchandran KJ, Shega JW, Von Roenn J, *et al.* A predictive model to identify hospitalized cancer patients at risk for 30-day mortality based on admission criteria via the electronic medical record. *Cancer* 2013; 119: 2074–80.
- 243 de Miguel Sánchez C, Elustondo SG, Estirado A, *et al.* Palliative performance status, heart rate and respiratory rate as predictive factors of survival time in terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31: 485–92.
- 244 Chen Y-T, Ho C-T, Hsu H-S, *et al.* Objective Palliative Prognostic Score Among Patients With Advanced Cancer. *J Pain Symptom Manage* 2015; 49: 690–6.
- 245 Zhou X, Ma Z, Zhang L, *et al.* Heart rate variability in the prediction of survival in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res* 2016; 89: 20–5.
- 246 Kelly L, White S, Stone PC. The B12/CRP index as a simple prognostic indicator in patients with advanced cancer: a confirmatory study. *Ann Oncol* 2007; 18: 1395–9.
- 247 Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, *et al.* An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study. *Br J Cancer* 2011; 104: 726–34.
- 248 Maltoni M, Amadori D. Prognosis in advanced cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 16: 715–29.
- 249 Shoenfeld Y, Tal A, Berliner S, Pinkhas J. Leukocytosis in non hematological malignancies - a possible tumor-associated marker. *J Cancer Res Clin Oncol* 1986; 111: 54–8.
- 250 Maltoni M, Pirovano M, Nanni O, *et al.* Biological indices predictive of survival in 519 Italian terminally ill cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 1–9.
- 251 Ventafridda V, De Conno F, Saita L, Ripamonti C, Baronzio GF. Leucocyte-lymphocyte ratio as prognostic indicator of survival in cachectic cancer patients. *Ann Oncol* 1991; 2: 196.
- 252 Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, *et al.* A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2633–41.
- 253 Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, *et al.* Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: 1–11.

- 254 Ahn HK, Hwang C, Lee JS, Sym SJ, Cho EK, Shin DB. Neutrophil-Lymphocyte Ratio Predicts Survival in Terminal Cancer Patients. *J Palliat Med* 2016; 19: 437–41.
- 255 Nakamura Y, Watanabe R, Katagiri M, *et al.* Neutrophil / lymphocyte ratio has a prognostic value for patients with terminal cancer. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 1–5.
- 256 Zhao W, Wu Z, Li Y, *et al.* Pretreatment neutrophil-to- lymphocyte ratio and its dynamic changes are associated with the overall survival in advanced cancer patients undergoing palliative care. *Sci Rep* 2016; 6: 31394; doi: 10.1038.
- 257 Kim YJ, Kim S-J, Lee JK, *et al.* Prediction of survival in terminally ill cancer patients at the time of terminal cancer diagnosis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 1567–74.
- 258 Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 123–34.
- 259 Geissbühler P, Mermillod B, Rapin C-H. Elevated Serum Vitamin B12 Levels Associated With CRP as a Predictive Factor of Mortality in Palliative Care Cancer Patients. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 93–103.
- 260 McMillan DC, Elahi MM, Sattar N, Angerson WJ, Johnstone J, McArdle CS. Measurement of the systemic inflammatory response predicts cancer-specific and non-cancer survival in patients with cancer. *Nutr Cancer* 2001; 41: 64–9.
- 261 Scott HR, McMillan DC, Forrest LM, Brown DJ, McArdle CS, Milroy R. The systemic inflammatory response, weight loss, performance status and survival in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2002; 87: 264–7.
- 262 Suh S-Y, Ahn H-Y. A prospective study on C-reactive protein as a prognostic factor for survival time of terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer* 2007; 15: 613–20.
- 263 Amano K, Maeda I, Morita T, *et al.* Clinical Implications of C-Reactive Protein as a Prognostic Marker in Advanced Cancer Patients in Palliative Care Settings. *J Pain Symptom Manage* 2016; 51: 860–7.
- 264 Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 1028–30.
- 265 Espinosa E, Feliu J, Zamora P, *et al.* Serum albumin and other prognostic factors related to response and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995; 12: 67–76.
- 266 Herrmann FR, Safran C, Levkoff SE, Minaker KL. Serum albumin level on admission as a predictor of death, length of stay, and readmission. *Arch Intern Med* 1992; 152: 125–30.

- 267 Hannan JL, Radwany SM, Albanese T. In-hospital mortality in patients older than 60 years with very low albumin levels. *J Pain Symptom Manage* 2012; 43: 631–7.
- 268 Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 2010; 9: 69.
- 269 Suh S-Y, Ahn H-Y. Lactate dehydrogenase as a prognostic factor for survival time of terminally ill cancer patients: a preliminary study. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1051–9.
- 270 Bozcuk H, Koyuncu E, Yildiz M, *et al.* A simple and accurate prediction model to estimate the intrahospital mortality risk of hospitalised cancer patients. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 1014–9.
- 271 Kikuchi N, Ohmori K, Kuriyama S, *et al.* Survival prediction of patients with advanced cancer: the predictive accuracy of the model based on biological markers. *J Pain Symptom Manage* 2007; 34: 600–6.
- 272 Suh S-Y, Choi YS, Shim JY, *et al.* Construction of a new, objective prognostic score for terminally ill cancer patients: a multicenter study. *Support Care Cancer* 2010; 18: 151–7.
- 273 Abu Zeinah GF, Al-Kindi SG, Hassan AA, Allam A. Hyponatraemia in cancer: association with type of cancer and mortality. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2015; 24: 224–31.
- 274 Doshi SM, Shah P, Lei X, Lahoti A, Salahudeen AK. Hyponatremia in hospitalized cancer patients and its impact on clinical outcomes. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 222–8.
- 275 Yoon J, Ahn SH, Lee YJ, Kim C-M. Hyponatremia as an independent prognostic factor in patients with terminal cancer. *Support Care Cancer* 2014; 23: 1735–40.
- 276 Porta Sales J. Contribución del valor pronóstico de los parámetros biológicos en la supervivencia de los pacientes con neoplasias en fase terminal (Tesis). Lleida:Universidad de Lleida; 1996.
- 277 Basile-Filho A, Goncalves M, Nicolini EA, Fabiane A, Zangiacomi E, Auxiliadora-Martins M. Are the Dysnatremias a Permanent Threat to the Critically Ill Patients ? *J Clin Med Res* 2016; 8: 141–6.
- 278 Salahudeen AK, Doshi SM, Shah P. The frequency, cost, and clinical outcomes of hypernatremia in patients hospitalized to a comprehensive cancer center. *Support Care Cancer* 2013; 21: 1871–8.
- 279 Lin C-Y, Kuo C-S, Lu C-L, Wu M-Y, Huang R-FS. Elevated serum vitamin B(12) levels in association with tumor markers as the prognostic factors predictive for poor survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Nutr Cancer* 2010; 62: 190–7.
- 280 Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival

- in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001; 91: 2214–21.
- 281 Hawkins WG, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Ben-Porat L, Blumgart LH, Fong Y. Jaundice predicts advanced disease and early mortality in patients with gallbladder cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 310–5.
- 282 Okugawa Y, Shirai Y, Nodono H, *et al.* Objective Predictive Score as a Feasible Biomarker for Short-term Survival in Terminally Ill Patients with Cancer. *Anticancer Res* 2017; 37: 267–76.
- 283 Shin H-S, Lee H-R, Lee D-C, Shim J-Y, Cho K-H, Suh S-Y. Uric acid as a prognostic factor for survival time: a prospective cohort study of terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31: 493–501.
- 284 Proctor MJ, Talwar D, Balmar SM, *et al.* The relationship between the presence and site of cancer, an inflammation-based prognostic score and biochemical parameters. Initial results of the Glasgow Inflammation Outcome Study. *Br J Cancer* 2010; 103: 870–6.
- 285 Alsirafy SA, Sroor MY, Al-Shahri MZ. Predictive impact of electrolyte abnormalities on the admission outcome and survival of palliative care cancer referrals. *J Palliat Med* 2009; 12: 177–80.
- 286 Penel N, Dewas S, Hoffman A, Adenis A. Cancer-associated hypercalcemia: validation of a bedside prognostic score. *Support Care Cancer* 2009; 17: 1133–5.
- 287 Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, Campbell J, Boyle IT. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med* 1990; 112: 499–504.
- 288 Mallik S, Mallik G, Macabulos ST, Dorigo A. Malignancy associated hypercalcaemia-responsiveness to IV bisphosphonates and prognosis in a palliative population. *Support Care Cancer* 2016; 24: 1771–7.
- 289 Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of Cancers Associated with Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846–50.
- 290 Wedding U, Roehrig B, Klippstein A, *et al.* Comorbidity in patients with cancer: prevalence and severity measured by cumulative illness rating scale. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 61: 269–76.
- 291 Janssen-Heijnen MLG, Houterman S, Lemmens VEPP, Louwman MWJ, Maas H a a M, Coebergh JWW. Prognostic impact of increasing age and co-morbidity in cancer patients: A population-based approach. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 55: 231–40.
- 292 Read WL, Tierney RM, Page NC, *et al.* Differential prognostic impact of comorbidity. *J Clin*

- Oncol* 2004; 22: 3099–103.
- 293 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373–83.
- 294 Newschaffer CJ, Bush TL, Penberthy LE, Bellantoni M, Helzlsouer K, Diener-West M. Does comorbid disease interact with cancer? An epidemiologic analysis of mortality in a cohort of elderly breast cancer patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998; 53: M372–8.
- 295 Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 613–9.
- 296 Hall SF. A user's guide to selecting a comorbidity index for clinical research. *J Clin Epidemiol* 2006; 59: 849–55.
- 297 Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1245–51.
- 298 Rocque GB, Barnett AE, Illig LC, *et al.* Inpatient hospitalization of oncology patients: are we missing an opportunity for end-of-life care? *J Oncol Pract* 2013; 9: 51–4.
- 299 Hui D, Elsayem A, Palla S, *et al.* Discharge outcomes and survival of patients with advanced cancer admitted to an acute palliative care unit at a comprehensive cancer center. *J Palliat Med* 2010; 13: 49–57.
- 300 Mercadante S, Adile C, Ferrera P, Casuccio A. Characteristics of patients with an unplanned admission to an acute palliative care unit. *Intern Emerg Med* 2017. doi:10.1007/s11739-017-1619-7.
- 301 Chang J-A, Lin C-C. A longitudinal study of the role of patient-reported outcomes on survival prediction of palliative cancer inpatients in Taiwan. *Support Care Cancer* 2009; 17: 1285–94.
- 302 Durand J-P, Mir O, Coriat R, Cessot A, Pourchet S, Goldwasser F. Validation of the Cochin Risk Index Score (CRIS) for life expectancy prediction in terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer* 2012; 20: 857–64.
- 303 Walsh D, Rybicki L, Nelson KA, Donnelly S. Symptoms and prognosis in advanced cancer. *Support Care Cancer* 2002; 10: 385–8.
- 304 Cassileth BR, Walsh WP, Lusk EJ. Psychosocial correlates of cancer survival: a subsequent report 3 to 8 years after cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1753–9.
- 305 Chow E, Tsao MN, Harth T. Does psychosocial intervention improve survival in cancer? A meta-analysis. *Palliat Med* 2004; 18: 25–31.

- 306 Barbot AC, Mussault P, Ingrand P, Tourani JM. Assessing 2-month clinical prognosis in hospitalized patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2538–43.
- 307 Park SM, Park MH, Won JH, *et al.* EuroQol and survival prediction in terminal cancer patients: a multicenter prospective study in hospice-palliative care units. *Support Care Cancer* 2006; 14: 329–33.
- 308 Tamburini M, Brunelli C, Rosso S, Ventafridda V. Prognostic value of quality of life scores in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11: 32–41.
- 309 Quinten C, Coens C, Mauer M, *et al.* Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol* 2009; 10: 865–71.
- 310 Quinten C, Martinelli F, Coens C, *et al.* A global analysis of multitrial data investigating quality of life and symptoms as prognostic factors for survival in different tumor sites. *Cancer* 2014; 120: 302–11.
- 311 Vigano A, Dorgan M, Buckingham J, Bruera E, Suarez-Almazor M. Survival prediction in terminal cancer patients: a systematic review of the medical literature. *Palliat Med* 2000; 14: 363–74.
- 312 Ripamonti C, Farina G, Garassino MC. Predictive models in palliative care. *Cancer* 2009; 115: 3128–34.
- 313 Chow E, Fung K, Panzarella T, Bezjak A, Danjoux C, Tannock I. A predictive model for survival in metastatic cancer patients attending an outpatient palliative radiotherapy clinic. *Int J Radiat Oncol* 2002; 53: 1291–302.
- 314 Hauser CA, Stockler MR, Tattersall MHN. Prognostic factors in patients with recently diagnosed incurable cancer: a systematic review. *Support Care Cancer* 2006; 14: 999–1011.
- 315 Stone PC, Kelly L, Head R, White S. Development and validation of a prognostic scale for use in patients with advanced cancer. *Palliat Med* 2008; 22: 711–7.
- 316 Rosenthal MA, GebSKI VJ, Kefford RF, Stuart-Harris RC. Prediction of life-expectancy in hospice patients: identification of novel prognostic factors. *Palliat Med* 1993; 7: 199–204.
- 317 Savage P, Sharkey R, Kua T, *et al.* Clinical characteristics and outcomes for patients with an initial emergency presentation of malignancy: A 15 month audit of patient level data. *Cancer Epidemiol* 2015; 39: 86–90.
- 318 McPhail S, Elliss-Brookes L, Shelton J, *et al.* Emergency presentation of cancer and short-term mortality. *Br J Cancer* 2013; 109: 2027–34.

- 319 Good PD, Cavenagh J, Ravenscroft PJ. Survival after enrollment in an Australian palliative care program. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 310–5.
- 320 Cheng W-W, Willey J, Palmer JL, Zhang T, Bruera E. Interval between Palliative Care Referral and Death among Patients Treated at a Comprehensive Cancer Center. *J Palliat Med* 2005; 8: 1025–33.
- 321 Lee YJ, Yang J-H, Lee J-W, *et al.* Association between the duration of palliative care service and survival in terminal cancer patients. *Support Care Cancer* 2015; 23: 1057–62.
- 322 Osta B El, Palmer JL, Paraskevopoulos T, *et al.* Interval between first palliative care consult and death in patients diagnosed with advanced cancer at a comprehensive cancer center. *J Palliat Med* 2008; 11: 51–7.
- 323 Hui D, Kim SH, Roquemore J, Dev R, Chisholm G, Bruera E. Impact of Timing and Setting of Palliative Care Referral on Quality of End-of-life Care in Cancer Patients. *Cancer* 2014; 120: 1743–9.
- 324 Lau F, Cloutier-Fisher D, Kuziemy C, *et al.* A systematic review of prognostic tools for estimating survival time in palliative care. *J Palliat Care* 2007; 23: 93–112.
- 325 Stone PC, Lund S. Predicting prognosis in patients with advanced cancer. *Ann Oncol* 2007; 18: 971–6.
- 326 Simmons CP, Mcmillan DC, Mcwilliams K, *et al.* Prognostic Tools in Patients with Advanced Cancer: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage* 2017. doi:10.1016/j.jpainsymman.2016.12.330.
- 327 Stevinson C, Preston N, Todd C. Defining priorities in prognostication research: results of a consensus workshop. *Palliat Med* 2010; 24: 462–8.
- 328 Thai V, Wolch G, Tarumi Y. Survival Prediction of End Stage Cancer Patients: A Quick Review. *J Palliat Care Med* 2013; 3: 1–3.
- 329 Harding R, Simon ST, Benalia H, *et al.* The PRISMA Symposium 1: outcome tool use. Disharmony in European outcomes research for palliative and advanced disease care: too many tools in practice. *J Pain Symptom Manage* 2011; 42: 493–500.
- 330 Maltoni M, Nanni O, Pirovano M, *et al.* Successful Validation of the Palliative Prognostic Score in Terminally Ill Cancer Patients. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 240–7.
- 331 Glare P, Virik K. Independent prospective validation of the PaP score in terminally ill patients referred to a hospital-based palliative medicine consultation service. *J Pain Symptom Manage* 2001; 22: 891–8.
- 332 Glare P, Eychmueller S, McMahon P. Diagnostic accuracy of the palliative prognostic score

- in hospitalized patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4823–8.
- 333 Glare P, Eychmueller S, Virik K. The use of the palliative prognostic score in patients with diagnoses other than cancer. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 883–5.
- 334 Tassinari D, Montanari L, Maltoni M, *et al.* The palliative prognostic score and survival in patients with advanced solid tumors receiving chemotherapy. *Support Care Cancer* 2008; 16: 359–70.
- 335 Naylor C, Cerqueira L, Costa-Paiva LHS, Costa J V., Conde DM, Pinto-Neto AM. Survival of women with cancer in palliative care: use of the palliative prognostic score in a population of Brazilian women. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: 69–75.
- 336 Numico G, Occelli M, Russi EG, *et al.* Survival prediction and frequency of anticancer treatment in cancer patients hospitalized due to acute conditions. Role of clinical parameters and PaP score. *Support Care Cancer* 2011; 19: 1823–30.
- 337 Mendis R, Soo W, Zannino D, Michael N, Spruyt O. Multidisciplinary Prognostication Using the Palliative Prognostic Score in an Australian Cancer Center. *Palliat Care Res Treat* 2015; 9: 7–14.
- 338 Kurashima A, Dias de Oliveira M, De Camargo B. A Palliative Prognostic Score for Terminally Ill Children and Adolescents With Cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55: 1167–71.
- 339 Baba M, Maeda I, Morita T, *et al.* Survival prediction for advanced cancer patients in the real world: A comparison of the Palliative Prognostic Score, Delirium-Palliative Prognostic Score, Palliative Prognostic Index and modified Prognosis in Palliative Care Study predictor model. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1618–29.
- 340 Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990; 113: 941–8.
- 341 Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Survival prediction of terminally ill cancer patients by clinical symptoms: development of a simple indicator. *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29: 156–9.
- 342 Stone CA, Tiernan E, Dooley BA. Prospective validation of the palliative prognostic index in patients with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35: 617–22.
- 343 Hamano J, Maeno T, Kizawa Y, Shima Y, Maeno T. Usefulness of Palliative Prognostic Index for patient with advanced cancer in home care setting. *Am J Hosp Palliat Care* 2013; 30: 264–7.

- 344 Alshemmari S, Ezzat H, Samir Z, Refaat S, Alsirafy SA. The palliative prognostic index for the prediction of survival and in-hospital mortality of patients with advanced cancer in Kuwait. *J Palliat Med* 2012; 15: 200–4.
- 345 Maltoni M, Scarpi E, Pittureri C, *et al.* Prospective Comparison of Prognostic Scores in Palliative Care Cancer Populations. *Oncologist* 2012; 17: 446–54.
- 346 Yoong J, Atkin N, Le B. Use of the Palliative Prognostic Index in a Palliative Care Consultation Service in Melbourne, Australia. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: e2–4.
- 347 Cheng W-H, Kao C-Y, Hung Y-S, *et al.* Validation of a palliative prognostic index to predict life expectancy for terminally ill cancer patients in a hospice consultation setting in Taiwan. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 2861–6.
- 348 Kao C-Y, Hung Y-S, Wang H-M, *et al.* Combination of Initial Palliative Prognostic Index and Score Change Provides a Better Prognostic Value for Terminally Ill Cancer Patients: A 6-Year Observational Cohort Study. *J Pain Symptom Manage* 2014; 48: 804–14.
- 349 Hung C-Y, Wang H-M, Kao C-Y, *et al.* Magnitude of score change for the palliative prognostic index for survival prediction in patients with poor prognostic terminal cancer. *Support Care Cancer* 2014; 22: 2725–31.
- 350 Subramaniam S, Thorns A, Ridout M, Thirukkumaran T, Osborne TR. Accuracy of prognosis prediction by PPI in hospice inpatients with cancer: a multi-centre prospective study. *BMJ Support Palliat Care* 2013; 3: 324–9.
- 351 Ohno E, Abe M, Sasaki H, Okuhiro K. Validation of 2 Prognostic Models in Hospitalized Patients With Advanced Hematological Malignancies in Japan. *Am J Hosp Palliat Med* 2015. doi:10.1177/1049909115615567.
- 352 Chou W-C, Kao C-Y, Wang P-N, *et al.* The application of the palliative prognostic index, charlson comorbidity index, and Glasgow prognostic score in predicting the life expectancy of patients with hematologic malignancies under palliative care. *BMC Palliat Care* 2015; 14: 18.
- 353 Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Improved accuracy of physicians' survival prediction for terminally ill cancer patients using the Palliative Prognostic Index. *Palliat Med* 2001; 15: 419–24.
- 354 Hyodo I, Morita T, Adachi I, Shima Y, Yoshizawa A, Hiraga K. Development of a predicting tool for survival of terminally ill cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 442–8.
- 355 Hamano J, Morita T, Ozawa T, *et al.* Validation of the Simplified Palliative Prognostic Index Using a Single Item from the Communication Capacit Scale. *J Pain Symptom Manage* 2015;

- 50: 542–7.
- 356 Yamada T, Morita T, Maeda I, *et al.* A prospective, multicenter cohort study to validate a simple performance status-based survival prediction system for oncologists. *Cancer* 2016. doi:10.1002/cncr.30484.
- 357 Arai Y, Okajima Y, Kotani K, Tamba K. Prognostication Based on the Change in the Palliative Prognostic Index for Patients With Terminal Cancer. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47: 742–7.
- 358 Chow E, Abdolell M, Panzarella T, *et al.* Predictive model for survival in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5863–9.
- 359 Angelo K, Dalhaug A, Pawinski A, Haukland E, Nieder C. Survival prediction score: A simple but age-dependent method predicting prognosis in patients undergoing palliative radiotherapy. *ISRN Oncol* 2014; 2014: 912865.
- 360 Kasymjanova G, MacDonald N, Agulnik JS, *et al.* The predictive value of pre-treatment inflammatory markers in advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol* 2010; 17: 52–8.
- 361 Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *Jpn J Surg* 1984; 85: 1001–5 (in Japanese with English abstract).
- 362 Nelson KA, Walsh D. The cancer anorexia-cachexia syndrome: A survey of the prognostic inflammatory and nutritional index (PINI) in advanced disease. *J Pain Symptom Manage* 2003; 24: 424–8.
- 363 McMillan DC, Crozier JEM, Canna K, Angerson WJ, McArdle CS. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients undergoing resection for colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 881–6.
- 364 McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2013; 39: 534–40.
- 365 Tan CSY, Read JA, Phan VH, Beale PJ, Peat JK, Clarke SJ. The relationship between nutritional status, inflammatory markers and survival in patients with advanced cancer: a prospective cohort study. *Support Care Cancer* 2015; 23: 385–91.
- 366 Partridge M, Fallon M, Bray C, McMillan DC, Brown DJ, Laird BJ. Prognostication in advanced cancer: a study examining an inflammation-based score. *J Pain Symptom Manage* 2012; 44: 161–7.
- 367 Miura T, Matsumoto Y, Hama T, *et al.* Glasgow prognostic score predicts prognosis for cancer patients in palliative settings: a subanalysis of the Japan–prognostic assessment

- tools validation (J-ProVal) study. *Support Care Cancer* 2015; 23: 3149–56.
- 368 de Paula Pantano N, Paiva BSR, Hui D, Paiva CE. Validation of the Modified Glasgow Prognostic Score in Advanced Cancer Patients Receiving Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 2016; 51: 270–7.
- 369 Laird BJ, Kaasa S, McMillan DC, *et al.* Prognostic Factors in Patients with Advanced Cancer: A Comparison of Clinicopathological Factors and the Development of an Inflammation-Based Prognostic System. *Clin Cancer Res* 2013; 1: 5456–64.
- 370 Ingenbleek Y, Carpentier Y. Prognostic inflammatory and nutritional index scoring critically ill patients. *Intern J Vit Nutr* 1985; 55: 91–101.
- 371 Jiménez-gordo AM, Feliu J, Martínez B, *et al.* Descriptive analysis of clinical factors affecting terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer* 2009; 17: 261–9.
- 372 Kim E-S, Lee J-K, Kim M-H, Noh H-M, Jin Y-H. Validation of the Prognosis in Palliative Care Study Predictor Models in Terminal Cancer Patients. *Korean J Fam Med* 2014; 35: 283–94.
- 373 Baba M, Maeda I, Morita T, *et al.* Independent Validation of the Modified Prognosis Palliative Care Study Predictor Models in Three Palliative Care Settings. *J Pain Symptom Manage* 2015; 49: 853–60.
- 374 Stone PC, Gwilliam B, Keeley V, *et al.* Patients' reports or clinicians' assessments: which are better for prognosticating? *BMJ Support Palliat Care* 2012; 2: 219–23.
- 375 Yoon S-J, Suh S-Y, Lee YJ, *et al.* Prospective Validation of Objective Prognostic Score for Advanced Cancer Inpatients in South Korea: A Multicenter Study. *J Palliat Med* 2017; 20: 65–8.
- 376 Jho HJ, Suh S-Y, Yoon S-J, *et al.* Prospective Validation of the Objective Prognostic Score for Advanced Cancer Patients in Diverse Palliative Settings. *J Pain Symptom Manage* 2016; 52: 420–7.
- 377 Yoon S-J, Jung J-G, Kim J-S, Kim S-S, Kim S. Retrospective assessment of objective prognostic score in terminally ill Korean patients with cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 2014; 31: 435–40.
- 378 Yun YH, Heo DS, Heo BY, Yoo TW, Bae JM, Ahn SH. Development of terminal cancer prognostic score as an index in terminally ill cancer patients. *Oncol Rep* 2001; 8: 795–800.
- 379 Trédan O, Ray-Coquard I, Chvetzoff G, *et al.* Validation of prognostic scores for survival in cancer patients beyond first-line therapy. *BMC Cancer* 2011; 11: 95.
- 380 Cheng L, DeJesus AY, Rodriguez MA. Using Laboratory Test Results at Hospital Admission to Predict Short-Term Survival in Critically Ill Patients with Metastatic or Advanced Cancer.

- J Pain Symptom Manage* 2017. doi:10.1016/j.jpainsymman.2016.11.008.
- 381 Nabal Vicuña M. Factores clínicos, biológicos e inmunológicos con carácter pronóstico en el enfermo con cáncer en situación de enfermedad terminal (Tesis). Zaragoza:Universidad de Zaragoza;2001.
- 382 Llobera J, Esteva M, Rifà J, *et al.* Terminal cancer: duration and prediction of survival time. *Eur J Cancer* 2000; 36: 2036–43.
- 383 Espauella J, Pérez-Castejón J, Fabregó D, Hernández M, Ferrer M, Gorchs N *et al.* Factores pronósticos en cuidados paliativos. *Med Paliativa* 1996; 3: 44.
- 384 Requena A. Elaboración de un modelo pronóstico de supervivencia para pacientes con cáncer en situación terminal asistidos por un equipo de soporte de atención domiciliaria (Tesis). Zaragoza: Universidad de Zaragoza 2007.
- 385 Nabal Vicuña M, Bescos M, Barcons M, Torrubia P, Trujillano J, Requena A. New Symptom-Based Predictive Tool for Survival at Seven and Thirty Days Developed by Palliative Home Care Teams. *J Palliat Med* 2014; 17: 1–6.
- 386 Hwang J-E, Kim H-N, Kim D-E, *et al.* Prognostic significance of a systemic inflammatory response in patients receiving first-line palliative chemotherapy for recurred or metastatic gastric cancer. *BMC Cancer* 2011; 11: 489.
- 387 Sloan JA, Loprinzi CL, Laurie J a, *et al.* A simple stratification factor prognostic for survival in advanced cancer: the good/bad/uncertain index. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3539–46.
- 388 Chow E, Abdolell M, Panzarella T, *et al.* Validation of a predictive model for survival in metastatic cancer patients attending an outpatient palliative radiotherapy clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 280–7.
- 389 Hwang SS, Scott CB, Chang VT, Cogswell J, Srinivas S, Kasimis B. Prediction of survival for advanced cancer patients by recursive partitioning analysis: role of Karnofsky performance status, quality of life, and symptom distress. *Cancer Invest* 2004; 22: 678–87.
- 390 Gonçalves JF, Costa I, Monteiro C. Development of a prognostic index in cancer patients with low performance status. *Support Care Cancer* 2005; 13: 752–6.
- 391 Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, *et al.* Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1829–34.
- 392 Ng T, Chew L, Yap CW. A clinical decision support tool to predict survival in cancer patients beyond 120 days after palliative chemotherapy. *J Palliat Med* 2012; 15: 863–9.
- 393 Kripp M, Willer A, Schmidt C, *et al.* Patients with malignant hematological disorders

- treated on a palliative care unit: Prognostic impact of clinical factors. *Ann Hematol* 2014; 93: 317–25.
- 394 Tavares F. Is the B12/CRP index more accurate than you at predicting life expectancy in advanced cancer patients? *J Pain Symptom Manage* 2010; 40: e12-3.
- 395 Glare P, Shariff I, Thaler HT. External Validation of the Number of Risk Factors Score in a Palliative Care Outpatient Clinic at a Comprehensive Cancer Center. *J Palliat Med* 2014; 17: 1–6.
- 396 Al-Zahrani AS, El-Kashif AT, Mohammad AA, Elsamany S, Alsirafy SA. Prediction of in-hospital mortality of patients with advanced cancer using the Chuang Prognostic Score. *Am J Hosp Palliat Care* 2013; 30: 707–11.
- 397 Tavares F. Is the Intrahospital Cancer Mortality Risk Model a Useful Tool for a Hospital-based Palliative Care Team? *Eur J Palliat Care (Abstracts 12th Congr EAPC, Lisbon, Portugal, May 18-21, 2011)* 2011.
- 398 Lee I, Kim C, Suh S-Y, *et al.* Validation of Scoring System for Survival Prediction in Terminal Cancer Patients in Korea. *J Korean Acad Fam Med* 2007; 28: 682–9.
- 399 Yoon S-J, Jung J-G, Kim J-S, Kim S-S, Kim S. Comparison of Accuracy Among Prognostic Scores for Predicting Life Expectancy in Korean Patients With Cancer With Weeks of Survival. *Am J Hosp Palliat Care* 2013; 31: 845–52.
- 400 Kim AS, Youn CH, Ko HJ, Kim HM. The Survival Time of Terminal Cancer Patients : Prediction based on clinical parameters and simple prognostic scores. *J Palliat Care* 2014; 30: 24–32.
- 401 Füssenich LM, Desar IME, Peters MEWJ, *et al.* A new, simple and objective prognostic score for phase I cancer patients. *Eur J Cancer* 2011; 47: 1152–60.
- 402 Arkenau H-T, Olmos D, Ang JE, de Bono J, Judson I, Kaye S. Clinical outcome and prognostic factors for patients treated within the context of a phase I study: the Royal Marsden Hospital experience. *Br J Cancer* 2008; 98: 1029–33.
- 403 Arkenau H-T, Barriuso J, Olmos D, *et al.* Prospective validation of a prognostic score to improve patient selection for oncology phase I trials. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2692–6.
- 404 Penel N, Vanseymortier M, Bonnetterre M, *et al.* Prognostic factors among cancer patients with good performance status screened for phase I trials. *Invest New Drugs* 2008; 26: 53–8.
- 405 Penel N, Delord J-P, Bonnetterre M-E, *et al.* Development and validation of a model that predicts early death among cancer patients participating in phase I clinical trials

- investigating cytotoxics. *Invest New Drugs* 2010; 28: 76–82.
- 406 Konno S, Kishi T, Kashiwagi H, Makino T, Matsuguchi T. New Scoring System Available at Home Health Care for Prediction of 14 Days Survival in Lung Cancer Complicated with Lymphangitic Carcinomatosis. *J Palliat Care Med* 2014; 4: 10–2.
- 407 Ulas A, Turkoz FP, Silay K, *et al.* A Laboratory Prognostic Index Model for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *PLoS One* 2014; 9: e114471.
- 408 Ramsey S, Lamb GW a, Aitchison M, Graham J, McMillan DC. Evaluation of an inflammation-based prognostic score in patients with metastatic renal cancer. *Cancer* 2007; 109: 205–12.
- 409 Bozzetti F, Santarpia L, Pironi L, *et al.* The prognosis of incurable cachectic cancer patients on home parenteral nutrition: a multi-centre observational study with prospective follow-up of 414 patients. *Ann Oncol* 2014; 25: 487–93.
- 410 Ishioka J, Kageyama Y, Inoue M, Higashi Y, Kihara K. Prognostic model for predicting survival after palliative urinary diversion for ureteral obstruction: analysis of 140 cases. *J Urol* 2008; 180: 618–21; discussion 621.
- 411 Morris SL, Low SH, A'Hern RP, *et al.* A prognostic index that predicts outcome following palliative whole brain radiotherapy for patients with metastatic malignant melanoma. *Br J Cancer* 2004; 91: 829–33.
- 412 Di Maio M, Lama N, Morabito A, *et al.* Clinical assessment of patients with advanced non-small-cell lung cancer eligible for second-line chemotherapy: a prognostic score from individual data of nine randomised trials. *Eur J Cancer* 2010; 46: 735–43.
- 413 Cheon S, Agarwal A, Popovic M, *et al.* The accuracy of clinicians' predictions of survival in advanced cancer: a review. *Ann Palliat Med* 2016; 5: 22–9.
- 414 Chow E, Abdolell M, Panzarella T, *et al.* Recursive partitioning analysis of prognostic factors for survival in patients with advanced cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 1169–76.
- 415 Oldenmenger WH, de Raaf PJ, de Klerk C, van der Rijt CCD. Cut points on 0-10 numeric rating scales for symptoms included in the Edmonton Symptom Assessment Scale in cancer patients: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2013; 45: 1083–93.
- 416 Bertrán J, Pasarin A. La escala de Barthel en la valoración funcional de los ancianos. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1992; 27: 135.
- 417 Baztan J, Perez del Molino J, Alarcón T, San Cristobal E, Izquierdo G, Manzarbeitia J. Índice de Barthel: instrumento válido para la valoración funcional de pacientes con enfermedad

- cerebrovascular. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1993; 28: 32–40.
- 418 Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1975; 23: 433–41.
- 419 Martínez de la Iglesia J, Dueñas Herrero R, Onís Vilches M., Aguado Taberné C, Albert Colomer C, Luque Luque R. Adaptación y validación al castellano del cuestionario de Pfeiffer (SPMSQ) para detectar la existencia de deterioro cognitivo en personas mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 129–34.
- 420 American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition Text Revision: DSM-IV-TR. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000 .
- 421 Ryan K, Leonard M, Guerin S, Donnelly S, Conroy M, Meagher D. Validation of the confusion assessment method in the palliative care setting. *Palliat Med* 2009; 23: 40–5.
- 422 Endicott J. Measurement of depression in patients with cancer. *Cancer* 1984; 53: 2243–9.
- 423 Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361–70.
- 424 Tejero A, Guimera E, Farre J, Peri J. Uso clínico del HAD (Hospital Anxiety and Depresión Scale) en población psiquiátrica: Un estudio de su sensibilidad, fiabilidad y validez. *Rev del Dep Psiquiatr Fac Med Barcelona* 1986; 13: 233–8.
- 425 Quintana J, Padierna A, Esteban C, Arostegui I, Bilbao A, Ruiz I. Evaluation of the psychometric characteristics of the Spanish version of the Hospital anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107: 216–21.
- 426 Mitchell AJ, Meader N, Symonds P. Diagnostic validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in cancer and palliative settings: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2010; 126: 335–48.
- 427 Ewing JA. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. *JAMA* 1984; 252: 1905–7.
- 428 Rodríguez-Martos A, Navarro R, Vecino C, Perez R. Validación de los cuestionarios KFA (CBA) y CAGE para el diagnóstico del alcoholismo. *Drogalcohol* 1986; 11: 132–9.
- 429 Yang C-C, Chen P-C, Hsu C-W, Chang S-L, Lee C-C. Validity of the Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index on Clinical Outcomes for Patients with Nasopharyngeal Cancer Post Radiation Treatment: A 5-Year Nationwide Cohort Study. *PLoS One* 2015; 10: e0117323.
- 430 Calvo-Espinos C, De Gaona-Lana ER, Gonzalez-Anguren C, Lama-Gay M. Assessment of the impact of comorbidity on the survival of cancer patients treated by palliative care teams. *Palliat Support Care* 2015; 13: 1049–55.

- 431 Royston P, Altman DG. External validation of a Cox prognostic model: principles and methods. *BMC Med Res Methodol* 2013; 13: 33.
- 432 Jenkins CA, Taube A, Turner K, Hanson J, Bruera E. Initial demographic, symptom, and medication profiles in patients admitted to continuing palliative care units. *J Pain Symptom Manag* 1998; 16: 163–70.
- 433 Strömberg AS, Goldschmidt D, Groenvold M, *et al.* Self-assessment in cancer patients referred to palliative care: A study of feasibility and symptom epidemiology. *Cancer* 2002; 94: 512–7.
- 434 Faris M. Clinical estimation of survival and impact of other prognostic factors on terminally ill cancer patients in Oman. *Support Care Cancer* 2003; 11: 30–4.
- 435 Morita T, Akechi T, Ikenaga M, *et al.* Late referrals to specialized palliative care service in Japan. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2637–44.
- 436 Potter J, Hami F, Bryan T, Quigley C. Symptoms in 400 patients referred to palliative care services: prevalence and patterns. *Palliat Med* 2003; 17: 310–4.
- 437 Jenkins CA, Schulz M, Hanson J, Bruera E. Demographic, symptom, and medication profiles of cancer patients seen by a palliative care consult team in a tertiary referral hospital. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19: 174–84.
- 438 Teunissen SC, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes HCJM, Voest EE, de Graeff A. Symptom Prevalence in Patients with Incurable Cancer: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage* 2007; 34: 94–104.
- 439 Tsai J-S, Wu C-H, Chiu T-Y, Hu W-Y, Chen C-Y. Symptom patterns of advanced cancer patients in a palliative care unit. *Palliat Med* 2006; 20: 617–22.
- 440 Rees E, Hardy J, Ling J, Broadley K, A'Hern R. The use of the Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS) within a palliative care unit in the UK. *Palliat Med* 1998; 12: 75–82.
- 441 Zimmermann C, Burman D, Follwell M, *et al.* Predictors of symptom severity and response in patients with metastatic cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 2010; 27: 175–81.
- 442 Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, *et al.* Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 1721–30.
- 443 Hui D, Shamieh O, Paiva CE, *et al.* Minimal Clinically Important Difference in the Physical, Emotional and Total Symptom Distress Scores of the Edmonton Symptom Assessment System. *J Pain Symptom Manage* 2016; 51: 262–9.
- 444 Parsons HA, Delgado-Guay MO, El Osta B, *et al.* Alcoholism screening in patients with

- advanced cancer: impact on symptom burden and opioid use. *J Palliat Med* 2008; 11: 964–8.
- 445 Delgado-Guay M, Parsons HA, Li Z, Palmer JL, Bruera E. Symptom distress in advanced cancer patients with anxiety and depression in the palliative care setting. *Support Care Cancer* 2009; 17: 573–9.
- 446 Hosie A, Davidson PM, Agar M, Sanderson CR, Phillips J. Delirium prevalence, incidence, and implications for screening in specialist palliative care inpatient settings: A systematic review. *Palliat Med* 2012; 27: 486–98.
- 447 Lawlor P, Gagnon B, Mancini I, *et al.* Occurrence, Causes, and Outcome of Delirium in Patients With Advanced Cancer: A Prospective Study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 786–94.
- 448 Durkin I, Kearney M, O’Siorain L. Psychiatric disorder in a palliative care unit. *Palliat Med* 2003; 17: 212–8.
- 449 De la Cruz M, Ransing V, Yennu S, *et al.* The Frequency , Characteristics , and Outcomes Among Cancer Patients With Delirium Admitted to an Acute Palliative Care Unit. *Oncologist* 2015; 20: 1–7.
- 450 Agar MR, Quinn SJ, Crawford GB, *et al.* Predictors of Mortality for Delirium in Palliative Care. *J Palliat Med* 2016; 19: 1205–9.
- 451 Kurita GP, Benthien KS, Sjøgren P, Kaasa S, Hjermsstad MJ. Identification of the predictors of cognitive impairment in patients with cancer in palliative care: a prospective longitudinal analysis. *Support Care Cancer* 2016. doi:10.1007/s00520-016-3485-7.
- 452 Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, *et al.* Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: A meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol* 2011; 12: 160–74.
- 453 Teunissen SCCM, de Graeff A, Voest EE, de Haes JCJM. Are anxiety and depressed mood related to physical symptom burden? A study in hospitalized advanced cancer patients. *Palliat Med* 2007; 21: 341–6.
- 454 Segura A, Pardo J, Jara C, *et al.* An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. *Clin Nutr* 2005; 24: 801–14.
- 455 Carvalho CS, Souza DS, Lopes JR, Castanho IA, Lopes AJ. Relationship between patient-generated subjective global assessment and survival in patients in palliative care. *Ann Palliat Med* 2017. doi:10.21037/apm.2017.03.03.
- 456 Cook MB, McGlynn KA, Devesa SS, Freedman ND, Anderson WF. Sex disparities in cancer

- mortality and survival. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 1629–37.
- 457 Chiang J-K, Cheng Y-H, Koo M, Kao Y-H, Chen C-Y. A computer-assisted model for predicting probability of dying within 7 days of hospice admission in patients with terminal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 449–55.
- 458 O'Connor NR, Hu R, Harris PS, Ache K, Casarett DJ. Hospice admissions for cancer in the final days of life: Independent predictors and implications for quality measures. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3184–9.
- 459 Fadul N, Elsayem A, Palmer J. Predictors of access to palliative care services among patients who died at a Comprehensive Cancer Center. *J Palliat Med* 2007; 10: 1146–52.
- 460 Howell D, Shellens R, Roman E. Haematological malignancy: are patients appropriately referred for specialist palliative and hospice care? A systematic review and meta-analysis of published data. *Palliat Med* 2011; 25: 630–41.
- 461 Hui D, Didwaniya N, Vidal M, *et al.* Quality of End-of-Life Care in Patients with Hematologic Malignancies: A Retrospective Cohort Study. *Cancer* 2014; 120: 1572–8.
- 462 Shadbolt B. Self-Rated Health as a Predictor of Survival Among Patients With Advanced Cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2514–9.
- 463 Narducci F, Grande R, Mentuccia L, *et al.* Symptom improvement as prognostic factor for survival in cancer patients undergoing palliative care: a pilot study. *Support Care Cancer* 2012; 20: 1221–6.
- 464 Homsí J, Luong D. Symptoms and survival in patients with advanced disease. *J Palliat Med* 2007; 10: 904–9.
- 465 Sutradhar R, Seow H, Earle CC, *et al.* Modeling the longitudinal transitions of performance status in cancer outpatients: time to discuss palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2013; 45: 726–34.
- 466 Amano K, Maeda I, Morita T, *et al.* C-reactive protein, symptoms and activity of daily living in patients with advanced cancer receiving palliative care. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017; 5: 1–9.
- 467 Bruera S, Chisholm G, Santos R Dos, Crovador C, Bruera E, Hui D. Variations in Vital Signs in the Last Days of Life in Patients With Advanced Cancer. *J Pain Symptom Manage* 2014; 48: 510–7.
- 468 Taylor P, Crouch S, Howell DA, Dowding DW, Johnson MJ. Change in physiological variables in the last 2 weeks of life : An observational study of hospital in-patients with cancer. *Palliat Med* 2015; 29: 120–7.

- 469 Casarett DJ, Farrington S, Craig T, *et al.* The Art versus Science of Predicting Prognosis: Can a Prognostic Index Predict Short-Term Mortality Better than Experienced Nurses Do? *J Palliat Med* 2012; 15: 703–8.
- 470 Bozcuk H, Bilge U, Koyuncu E, Gulkesen H. An application of a genetic algorithm in conjunction with other data mining methods for estimating outcome after hospitalization in cancer patients. *Med Sci Monit* 2004; 10: 246–51.
- 471 Lau F, Maida V, Downing M, Lesperance M, Karlson N, Kuziemy C. Use of the Palliative Performance Scale (PPS) for end-of-life prognostication in a palliative medicine consultation service. *J Pain Symptom Manage* 2009; 37: 965–72.
- 472 Lee S, Oh SY, Kim SH, *et al.* Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy. *BMC Cancer* 2013; 13: 350.
- 473 Conill C, Verger E, Garrigós A. Prognostic accuracy of survival in patients with advanced cancer. *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 635.
- 474 Peng M, Liu C, Hung Y, *et al.* Sequential Assessments of the Eastern Cooperative Oncology Group Performance Scale Enhance Prognostic Value in Patients With Terminally Ill Cancer Receiving Palliative Care. *Am J Hosp Palliat Med* 2014; 5: 1–6.
- 475 Bruera E, Moyano J, Seifert L, Fainsinger RL, Hanson J, Suarez-Almazor M. The frequency of alcoholism among patients with pain due to terminal cancer. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 599–603.
- 476 Kim YJ, Dev R, Reddy A, *et al.* Association Between Tobacco Use, Symptom Expression, Alcohol and Illicit Drug Use in Advanced Cancer Patients. *J Pain Symptom Manage* 2016; 51: 762–8.
- 477 Penel N, Hollebecque A, Maynou C, *et al.* Development of a score that predicts survival among patients with bone metastasis revealing solid tumor. *Support Care Cancer* 2008; 16: 1089–93.
- 478 Liu R, Cao J, Gao X, *et al.* Overall survival of cancer patients with serum lactate dehydrogenase greater than 1000 IU/L. *Tumor Biol* 2016; 37: 14083–8.
- 479 Hamada T, Nakai Y, Yasunaga H, *et al.* Prognostic nomogram for nonresectable pancreatic cancer treated with gemcitabine-based chemotherapy. *Br J Cancer* 2014. doi:10.1038/bjc.2014.131.
- 480 Hoang T, Xu R, Schiller JH, Bonomi P, Johnson DH. Clinical model to predict survival in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with third-

- generation chemotherapy regimens based on Eastern Cooperative Oncology Group data. *J Clin Oncol* 2005; 23: 175–83.
- 481 Hui D, Park M, Liu D, *et al.* Clinician prediction of survival versus the Palliative Prognostic Score: Which approach is more accurate? *Eur J Cancer* 2016; 64: 89–95.
- 482 Royston P, Moons KGM, Altman DG, Vergouwe Y. Prognosis and prognostic research : Developing a prognostic model. *Br Med J* 2009; 338: 1373–7.
- 483 Moons KGM, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research : what , why , and how ? *Br Med J* 2009; 338: 1317–20.
- 484 Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med* 2000; 19: 453–73.
- 485 Kim YJ, Hui D, Zhang Y, *et al.* Differences in Performance Status Assessment Among Palliative Care Specialists, Nurses, and Medical Oncologists. *J Pain Symptom Manage* 2015; 49: 1050–8.
- 486 Zimmermann C, Burman D, Bandukwala S, *et al.* Nurse and physician inter-rater agreement of three performance status measures in palliative care outpatients. *Support Care Cancer* 2010; 18: 609–16.
- 487 Bruera E, Hui D. Practical model for prognostication in advanced cancer patients: is less more? *J Clin Oncol* 2008; 26: 5843–4.
- 488 Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KGM. Prognosis and prognostic research : validating a prognostic model. *Br Med J* 2009; 338: 1432–5.

ANEXOS

ANEXO A: TRABAJOS PRODUCIDOS A PARTIR DE ESTA TESIS

- Vilches-Aguirre Y, Alonso-Babarro A, Lacasta-Reverte MA, Feliu-Batlle J, Diez-Porres L, Varela-Cerdeira M, Madero-Jarabo R, Pérez-Manrique T, Ybarra-Huesa C, De La Torre MI. "What Features of Oncologic Patients at Admission in a University Hospital PCU Can Help us to Predict Survival?". Abstract 15th World Congress of the European Association for Palliative Care in Madrid, Spain on 18-20 May 2017.
- Vilches-Aguirre Y, Alonso-Babarro A, Lacasta-Reverte MA, Varela-Cerdeira M, Diez-Porres L, Madero-Jarabo R, Feliu-Batlle J, Pérez-Manrique T, Ybarra-Huesa C, De La Torre MI. "Prognostic Value of Functional, Cognitive and Nutritional Status at Admission in a Acute Palliative Care Unit (PCU) of an University Hospital". Abstract 15th World Congress of the European Association for Palliative Care in Madrid, Spain on 18-20 May 2017.

ANEXO B: CARTA DE APROBACIÓN DEL CEIC



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D^a Almudena Castro Conde, Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de la investigadora Yolanda Vilches Aguirre de la Unidad de Paliativos del Hospital General del Hospital Universitario "La Paz" para que se realice el estudio titulado 'DESARROLLO, VALIDACIÓN Y COMPARACIÓN CON OTRAS ESCALAS DE UN NOMOGRAMA PRONÓSTICO DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER AVANZADO', código HULP: PI-1890,

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por la investigadora Yolanda Vilches Aguirre de la Unidad de Paliativos del Hospital General del Hospital Universitario "La Paz", como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 8 de enero de 2015

Firmado: D^a Almudena Castro Conde

ANEXO C: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

UNIDAD DE CUIDADOS PALIATIVOS	Nº de PIC:		
	Inicio C.Paliativo:	/	/
	Fecha Ingreso:	/	/
	Fecha Alta:	/	/
	Fecha Exitus:	/	/

Procedencia		A Oncología	I Nefrología	Ubicación al Alta	
1 Urgencias		B Oncología RT	J Geriátria	1 Domicilio-AP	
2 ESAD		C Hematología	K Unidad del Dolor	2 Domicilio-ESAD	
3 UCPMLE		D Medicina Interna	L Cirugía General	3 UCPMLE	5 Serv.Proceden
4 Hospital de día		E Neumología	M Urología	4 Residencia	6 Exitus
5 ESH		F Neurología	N ORL	Tipo de Paciente	
6 Plantas Hospitaliz:		G Cardiología	O Neurocirugía	1 Oncológico	Mes Dx: /
7 Consultas:		H Digestivo	P Cirugía Vascular	2 No Oncológico	
		Q Otras	R Paliativos	3 No criterios de terminalidad	

Diagnóstico				Síntoma			
A Neo SNC	R Melanoma	A Dolor	R Problemas bucales				
B Ca C y C	S Neo Origen Desconocido	B Disnea	S Problemas dermatológicos				
C Neo Pulmón	T Otros Tumores	C Nauseas-Vómitos	T Prurito				
D Neo Mama	U Ausencia de Dtc histológico	D Malestar general	U Problemas Genitourinarios				
E Neo Esófago	V Insuf. Cardíaca	E Astenia	V Complicaciones Endocrinas y/o Metabólicas				
F Neo Gástrico	W Insuf. Respirat.	F Anorexia	W Síntomas Neurológ.				
G Neo Colon-Recto	X Insuf. Hepática	G Disfagia	X Urg. Oncológicas				
H HepatoCa	Y Insuf. Renal	H Hipo	Y Agonía				
I Ca Vías biliares	Z Demencia	I Diarrea	Z Hemorragia				
J Ca Páncreas	1 ELA	J Estreñimiento	1 Tos				
K Neo Ovario	2 Enf de Parkinson	K Obstrucción intestinal	2 Fiebre/Infección				
L Otros ginecológicos	3 Otras enfermed. neurodegenerat	L Ascitis	3 Ictericia				
M Ca Renal	4 Isquemia órgano	M Depresión	4 Otros				
N Ca Vías urinarias	5 SIDA	N Ansiedad					
O Ca Próstata	6 Otras enf no oncológicas	O Insomnio					
P Neo Hematolog		P Somnolencia					
Q Tumores óseos o partes blandas		Q Delirium					

Información	Paciente				CP			
	DGC		PRT		DGC		PRT	
	I	F	I	F	I	F	I	F
1 Sí	1	1	1	1	1	1	1	1
2 No	2	2	2	2	2	2	2	2
3 No desea	3	3	3	3	3	3	3	3
4 Det.Cogn.	4	4	4	4	4	4	4	4

Voluntades Anticipadas			
1 No			
2 Doc. Legal Registrado			
3 Doc. Legal Sin Registro			
4 Trabajadas con el Equipo			

Escolaridad			
1 Sin estudios			
2 Elementales			
3 Medios			
4 Universitarios			

Preferenci Cuidados Exitus	Paciente		Cuidado	
	Dom	Hosp	Dom	Hosp
	1	2	1	2
	1	2	1	2

Vive			
1 Residencia			
2 Solo			
3 Acompañado			

CAGE		Lugar	1 Domicilio	3 UCPA
Pos	Neg	Éxitus	2 Hospital	4 UCPM

Dolor		Control – Nº días	
Mecanismo		Incidental	

Cuidador		Pre	Pos
HADS-A			

Nutrición			
VGS	A	B	C

1	Nociceptivo	F.Cognitiva			
2	Neuropático	1	Normal		
3	No valorable	2	Reducida		
	Distress	3	Incapaz		
	Conducta adictiva				
Tratamiento Fármacos 3º escalón					
Escalón	I	F	Morfina		
I	F	1º	I	F	Metadona
I	F	2º	I	F	Fentanilo
I	F	3º	I	F	Oxicodona
			I	F	Buprenorfina
			I	F	Hidromorfona

HADS-D			
Zarit			
Parentesco		Sexo	
1	Cónyuge	V	M
2	Hijo/a	Edad	
3	Otro familiar		
4	No familiar		
Escolaridad		Apoyo Familiar	
1	Sin estudios	0-10	
2	Elementales		
3	Medios		
4	Universitarios		

Tratamiento	
1	Consejos nutricionales
2	Suplementos
3	Nutrición enteral
4	Nutrición parenteral

Afrontamiento			
Depresión			
Sufrimiento (0-10)		Esfuerzo (0-10)	
Pre	Post	Pre	Post

Charlson			
1	IAM		
1	ICC		
1	Arteriopatía Perif.		
2	Hemiplejía		
1	Enf.cerebrovasc.		
1	Demencia		
1	EPOC		
1	Enf. Tej. Conect.		
1	Úlcer a péptica		
2	IR mod./grave		
1	Diabetes	2	Compl.
1	Hepat. crónica		
3	Hepat. mod/grave		
2	Cáncer		
2	Leucemia		
2	Linfoma		
6	Metástasis		
6	SIDA		

PapScore		
Disnea	0	ausente
	1	presente
Anorexia	0	ausente
	1.5	presente
Kfsky	0	>20
	2.5	10-20
Pronóstico Clínico de Supervivencia (Semanas)	0	>12
	2	11-12
	2.5	7-10
	4.5	5-6
	6	3-4
	8.5	1-2
Leucocit.	0	4.800- 8.500
	0.5	8.501-11.000
	1.5	>11.000
Linfocitos	0	20% - 40%
	1	12% - 19,9%
	2.5	<12%

PPI		
PPS	0	≥60
	2.5	30-50
	4	10-20
Anorexia	0	≤3
	1	4-6
	2.5	>6
Edema	0	No
	1	Sí
Disnea reposo	0	<7
	3.5	≥7
Delirium	0	No
	4	Sí

Paciente	Pre	Pos
HADS-A		
HADS-D		

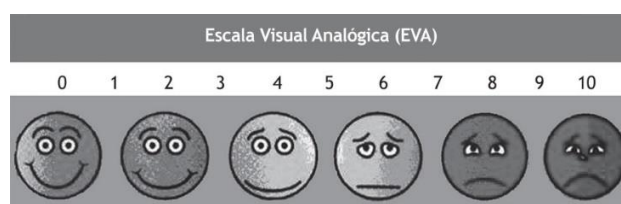
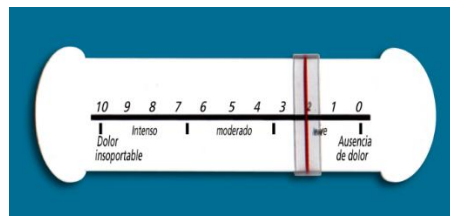
Exploración y Analíticas		
Fr.Cardíaca		/min
Edemas	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Sodio		mmol/L
LDH		UI/L
Albúmina		g/dL
PCR		mg/L
Bilirrubina		mg/dL
Creatinina		mg/dL
Calcio		mg/dL
Hb		g/dL
Leucocitos		x10 ³ /mm ³
Neutrófilos		x10 ³ /mm ³
		%
Linfocitos		x10 ³ /mm ³
		%
NLR		
Plaquetas		x10 ³ /mm ³
PLR		

Sedación	Dosis/día	
Midazolam		mg
Levomepromazina		mg
Fenob/Propofol		mg
Causa	1ª	2ª
Delirium		
Distress psicológ		
Disnea		
Hemorragia		
Dolor		
Otras		
Horas de sedación		

Delirium			
Tipo	F. Diagnóstic.	Medida de sujeción	
HipoActivo	/ /	ARS (0-20):	
HiperActivo	F. Resolución		
Mixto	/ /		
Tto Etiológico			
FDFarmacolog	FDMetabol.	Retirada/Disminución Fármaco	
Opioides	Fiebre	Rotación de opioide	
BZD	DesH ₂ O	Transfusión	
Antisecret.	Hipoxia	Antibioterapia	
Antiemet.	IHep	Antitérmicos	
Antipsico.	IR	Hidratación subcutánea	
Antidepre.	HipoGlu	Oxigenoterapia	
Antipark.	HiperCa	Bifosfonatos	
Antihistam.	HiperNa	Tto Farmacológico	
Corticoides	HipoNa	Neurolépticos	Antidepresivos
Anticonvul.	FD.Otros	1ªHaloperidol	Trazodona
Antibióticos	Anemia	2ªHaloperidol	Mirtazapina
AINEs	Infeccion	Olanzapina	Otros
Antivirales	Quimio	Levomeprom	BZD

Tratamientos Paliativos				Fecha	Metástasis	
Sí	No	Quimioterapia último ciclo				Pulmón
Sí	No	Zoledrónico				Hígado
Sí	No	Heparina				Cerebro
Sí	No	T. Interv. NO Analgésicas				Hueso
Sí	No	T. Interv. Analgésicas				Pleura
Sí	No	Cirugía				Peritoneo
Sí	No	NPT				Ganglios
Sí	No	RT				Otras
		Holocran. Antiálgica		Post Qx Hemostática		C.M. Otras
						Nª Localizaciones

ESAS													
Fecha	Mes												
	Día												
Delirium		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Agonía		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SÍNTOMAS(0 – 10)													
Dolor													
Disnea													
Naúseas-Vómitos													
Astenia													
Anorexia													
Tristeza													
Ansiedad													
Somnolencia													
Insomnio													
Malestar General													
Estreñimiento		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ESCALAS													
Barthel	prev:												
PPS	prev:												
Pfeiffer	prev:												
MDAS	prev:												



ANEXO D: HERRAMIENTAS DE EVALUACIÓN Y MODELOS PRONÓSTICOS UTILIZADOS

ESCALAS DE FUNCIONALIDAD

ÍNDICE DE KARNOFSKY (Karnofsky et al.,1948)

ESCALA	VALORACIÓN FUNCIONAL
100	Normal, sin quejas ni evidencia de enfermedad
90	Capaz de llevar a cabo actividad normal pero con signos o síntomas leves
80	Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos y síntomas de enfermedad
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal o trabajo activo
60	Requiere atención ocasional, pero puede cuidarse a sí mismo
50	Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente
40	Incapaz, necesita ayuda y asistencia especiales
30	Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo aunque la muerte no es inminente
20	Hospitalización necesaria, muy gravemente enfermo, necesita tratamiento de soporte activo
10	Moribundo , el proceso progresa rápidamente
0	Fallecido

ESCALA DEL EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ECOG)(Oken et al., 1982)

GRADO	
0	Totalmente activo, capaz de llevar a cabo actividad física sin restricciones
1	Restricción en actividad física extenuante pero es ambulatorio y capaz de realizar sus actividades cotidianas, laborales y trabajos ligeros.
2	Ambulatorio y capaz de auto cuidarse pero incapaz de desempeñar ningún trabajo. Permanece en silla o cama durante varias horas al día, sin superar el 50%.
3	Capaz de realizar su autocuidado con limitaciones. Confinado en la silla o en la cama más del 50% de horas del día
4	Incapaz de realizar ninguna actividad de la vida diaria. Confinado en la silla o en la cama el 100% del día.
5	Muerte inminente

PALLIATIVE PERFORMANCE SCALE (PPS) (Anderson et al., 1996)

%	Deambulaci3n	Actividad/ evidencia enfermedad	Autocuidado	Ingesta	Nivel de conciencia
100	Completa	Normal/ no evidencia enfermedad	Completo	Normal	Completo
90	Completa	Normal/ alguna evidencia enfermedad	Completo	Normal	Completo
80	Completa	Normal con esfuerzo/ alguna evidencia enfermedad	Completo	Normal o reducida	Completo
70	Reducida	Incapacidad laboral/enfermedad Significativa	Completo	Normal o reducida	Completo
60	Reducida	Incapacidad para trabajo dom3stico o hobby/ enfermedad significativa	Necesita ayuda ocasionalmente	Normal o reducida	Completo o confuso
50	Principalmente recostado o sentado	Incapacidad total/ enfermedad extensa	Necesita ayuda considerable	Normal o reducida	Completo o confuso
40	Fundamentalmente cama	Ídem	Fundamentalmente ayuda	Normal o reducida	Completo o confuso u obnubilado
30	Encamado	Ídem	Cuidado total	Normal o Reducida	Completo o confuso u obnubilado
20	Idem	Ídem	Ídem	Mínimos sorbos	Completo o confuso u obnubilado
10	Idem	Ídem	Ídem	Cuidados boca	Obnubilado o coma
0	fallecido	-	-	-	-

COMPARACIÓN DE ESCALAS FUNCIONALES (Ma et al.2010)

ECOG	PPS	IK
0	100	100
1	80-90	80-90
2	60-70	60-70
3	40-50	40-50
4	10-30	10-30

ÍNDICE DE BARTHEL (Mahoney y Barthel.,1965)

ALIMENTACIÓN	
INDEPENDIENTE, Capaz de usar cualquier instrumento, come en un tiempo razonable	10
AYUDA, Necesita ayuda para cortar la carne, el pan, extender la mantequilla	5
DEPENDIENTE	0
BAÑO,LAVARSE	
INDEPENDIENTE Se lava completo en baño o ducha. Entra, sale solo del baño	5
AYUDA	0
VESTIRSE	
INDEPENDIENTE, Se viste y desviste solo, abotonarse ,se pone los zapatos	10
AYUDA, Necesita ayuda, pero casi la mitad de las tareas las hace en un tiempo razonable	5
DEPENDIENTE	0
ASEO PERSONAL	
INDEPENDIENTE, Se lava cara, manos y dientes. Se peina, maquilla sin ayuda	5
DEPENDIENTE	0
DEPOSICIÓN	
CONTINENTE, No episodios de incontinencia. Se pone solo enema , supositorio	10
INCONTINENTE OCASIONAL, Ocasionalmente algún episodio. Ayuda para enema supositorio	5
INCONTINENTE	0
MICCIÓN	
CONTINENTE, No episodios de incontinencia. Maneja solo sonda o colector	10

INCONTINENTE OCASIONAL, Ocasionales episodios de incontinencia. Ayuda para sonda	5
INCONTINENTE	0
USO DEL RETRETE	
INDEPENDIENTE, Va solo al WC, usa cuña u orinal. Se sienta y levanta solo o con barras. Se limpia y pone la ropa solo	10
AYUDA Necesita ayuda para mantener el equilibrio, limpiarse y ponerse la ropa	5
DEPENDIENTE	0
TRASLADO SILLÓN-CAMA	
INDEPENDIENTE, Ninguna ayuda. Silla de ruedas independientemente	15
MÍNIMA AYUDA, Necesita mínima ayuda física o supervisión	10
GRAN AYUDA, Capaz de sentarse con gran ayuda, mueve silla de ruedas al menos 50 metros	5
DEPENDIENTE	0
DEAMBULAR	
INDEPENDIENTE, Camina al menos 50 m independiente o con ayuda de bastón o andador	15
AYUDA, Puede caminar al menos 50 metros, pero necesita ayuda y supervisión	10
INDEPENDIENTE SILLA DE RUEDAS, Mueve su silla de ruedas al menos 50 metros	5
DEPENDIENTE	0
ESCALERAS	
INDEPENDIENTE, Sube o baja sin ayuda ni supervisión, usa barandilla o bastón	10
AYUDA, Necesita ayuda física o supervisión	5
DEPENDIENTE	0
PUNTUACIÓN TOTAL	

ESCALAS DE VALORACIÓN COGNITIVA

CUESTIONARIO DE PFEIFFER (Pfeiffer.1975)

PREGUNTA	+	-
¿Qué día es hoy? Día , mes y año		
¿Qué día de la semana?		
¿Cómo se llama este lugar?		
¿Cuál es su número de teléfono? Si no tiene teléfono, la dirección de su casa		
¿Qué edad tiene?		
¿Cuál es su fecha de nacimiento? Día, mes, año		
¿Quién es el presidente de gobierno actual?		
¿Quién fue el anterior presidente del gobierno?		
Dígame los dos apellidos de su madre		
Haga restas de 3 en 3 desde el número 20		
SITUACIÓN COGNITIVA	ERRORES	
Normal	0-2	
Deterioro cognitivo leve	3-4	
Deterioro cognitivo moderado	5-7	
Deterioro cognitivo severo	8-10	

CONFUSION ASSESSMENT METHOD (Inouye et al, 1990)

1.-Comienzo súbito y agudo y curso fluctuante a lo largo del día
2.-Dificultad para mantener la atención
+
3.- Pensamiento desorganizado e incoherente
4.- Alteración del nivel de conciencia: alerta, hiperalerta, obnubilado, estuporoso o comatoso
DIAGNÓSTICO = 1 + 2 + (3 ó 4)

HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE (HADS) (Zigmond and Snaith. 1983)

A1. Me siento tenso y nervioso	3. Casi todo el día 2. Gran parte del día 1. De vez en cuando 0. Nunca
D1. Sigo disfrutando de las cosas como siempre	0. Ciertamente, igual que antes 1. No tanto como antes 2. Solamente un poco 3. Ya no disfruto con nada
A2. Siento una especie de temor como si algo mal fuera a suceder	3. Sí, y muy intenso 2. Sí, pero no muy intenso 1. Sí, pero no me preocupa 0. No siento nada de eso
D2. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas	0. Igual que siempre 1. Actualmente, algo menos 2. Actualmente, mucho menos 3. Actualmente en absoluto
A3. Tengo la cabeza llena de preocupaciones	3. Casi todo el día 2. Gran parte del día 1. De vez en cuando 0. Nunca
D3. Me siento alegre	3. Nunca 2. Muy pocas veces 1. En algunas ocasiones 0. Gran parte del día
A4. Soy capaz de permanecer sentado tranquilo y relajado	0. Siempre 1. A menudo 2. Raras veces 3. Nunca
D4. Me siento lento y torpe	3. Gran parte del día 2. A menudo 1. A veces 0. Nunca
A5. Experimento una desagradable sensación de nervios y hormigueos en el estómago	0. Nunca 1. Solo en algunas ocasiones 2. A menudo 3. Muy a menudo
D5. He perdido interés por mi aspecto personal	3. Completamente 2. No me cuido como debería hacerlo 1. Es posible que no me cuido como debiera 0. Me cuido como siempre lo he hecho
A6. Me siento inquieto como si no pudiera parar de moverme	3. Realmente mucho 2. Bastante

	1. No mucho 0. En absoluto
D6. Espero las cosas con ilusión	0. Como siempre 1. Algo menos que antes 2. Mucho menos que antes 3. En absoluto
A7. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor	3. Muy a menudo 2. Con cierta frecuencia 1. Raramente 0. Nunca
D7. Soy capaz de disfrutar con un buen libro o un buen programa de televisión	0. A menudo 1. Algunas veces 2. Pocas veces 3. Casi nunca
Screening de depresión o ansiedad	Puntuación
Normal	0-7
Dudoso	8-10
Problema clínico	≥ 11

ESCALA DE SCREENING DE ALCOHOLISMO

CUESTIONARIO CAGE (VERSIÓN ESPAÑOLA DEL CAGE CAMUFLADO) Rodríguez-Martos y cols. 1986

1.- ¿Piensa usted que come demasiados dulces?	
2.- ¿Le han ofrecido alguna vez un porro o una dosis de cocaína?	
3.- ¿Le ha molestado alguna vez la gente criticándole su forma de beber?	
4.- ¿Se ha planteado en alguna ocasión hacer algo de ejercicio semanalmente?	
5.- ¿Considera usted que duerme las horas necesarias para estar a tono durante el día?	
6.- ¿Ha tenido usted alguna vez la impresión de que debería beber menos?	
7.- ¿Se ha planteado seriamente en alguna ocasión dejar de fumar?	
8.- ¿Le han comentado alguna vez que debería comer más frutas y verduras?	
9.- ¿Se ha sentido alguna vez mal o culpable por su costumbre de beber?	
10.- ¿Le han comentado en alguna ocasión que debería fumar menos?	
11.- ¿Alguna vez lo primero que ha hecho por la mañana ha sido beber para calmar sus nervios o para librarse de una resaca?	
12.- ¿Se ha planteado en alguna ocasión cambiar su costumbre de consumir pastillas para dormir por técnicas de relajación?	
Respuesta afirmativa a preguntas 3,6,9 y 11, Screening de alcoholismo	
0 puntos	No dependencia alcohólica
1 punto	Sospecha de dependencia alcohólica
2 o más puntos	Posible dependencia alcohólica

ESCALAS DE VALORACIÓN NUTRICIONAL

VALORACIÓN GLOBAL SUBJETIVA (Destky et al. 1987, Ottery FD. 2000)

DATO CLÍNICO	A	B	C
Pérdida de peso	<5%	5-10%	>10%
Alimentación	Normal	deterioro leve-moderado	deterioro grave
Impedimentos para ingesta	No	leves-moderados	graves
Deterioro de actividad	No	leve-moderado	grave
Edad	≤65	>65	>65
Úlceras por presión	No	No	Sí
Fiebre / corticoides	No	leve / moderada	elevada
Tratamiento Antineoplásico	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo alto
Pérdida adiposa	No	leve / moderada	elevada
Pérdida muscular	No	leve / moderada	elevada
Edemas / ascitis	No	leves / moderados	importantes
Albúmina (previa al tto.)	>3,5	3,0-3,5	<3,0
Prealbúmina (tras tto.)	>18	15-18	<15

ESCALAS DE VALORACIÓN DE SINTOMAS

EDMONTON SYMPTOM ASSESSMENT SYSTEM (Bruera et al., 1991)

ESAS	PUNTUACIÓN 0-10
DOLOR	
DISNEA	
NAUSEAS-VÓMITOS	
ASTENIA	
ANOREXIA	
TRISTEZA	
ANSIEDAD	
SOMNOLENCIA	
INSOMNIO	
MALESTAR GENERAL	

ESCALA DE COMORBILIDAD

ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON (Charlson et al., 1987)

PUNTOS	
1	Infarto de miocardio agudo o antiguo
1	Insuficiencia cardíaca congestiva
1	Arteriopatía periférica (claudicación intermitente, <i>by-pass</i> arterial periférico, isquemia arterial aguda y aneurisma de aorta > 6 cm)
1	Enfermedad cerebrovascular (ACV transitorio o con mínimas secuelas)
1	Demencia
1	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluye Asma)
1	Úlcus péptico (incluye sangrado por úlcera)
1	Enfermedad del tejido conjuntivo (lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide)
1	Hepatopatía crónica leve (sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica)
1	Diabetes (tratados con insulina o hipoglucemiantes, sin complicaciones tardías, no los tratados únicamente con dieta)
2	Hemiplejia (evidencia de hemiplejia o paraplejia como consecuencia de un AVC u otra condición)
2	Insuficiencia renal crónica moderada-severa (pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenidas)
2	Diabetes con repercusión en órgano diana
2	Cualquier cáncer (sin metástasis documentadas)
2	Leucemia (Leucemia aguda, crónica o policitemia vera)
2	Linfoma (incluye mieloma)
3	Hepatopatía crónica moderada-severa (con hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)
6	Metástasis: Tumor o neoplasia sólida con metástasis
6	SIDA (no incluye portadores asintomáticos)

PALLIATIVE PROGNOSTIC SCORE (Maltoni et al., 1999)

DISNEA	Ausente	0,0
	Presente	1,0
ANOREXIA	Ausente	0,0
	Presente	1,5
ÍNDICE DE KARNOFSKY	>20	0
	10-20	2,5
PREDICCIÓN CLINICA DE SUPERVIVENCIA	>12	0,0
	11-12	2,0
	9-10	2,5
	7-8	2,5
	5-6	4,5
	3-4	6,0
	1-2	8,5
LEUCOCITOS	4.800-8.500 /mm ³	0,0
	8.501-10.000/ mm ³	0,5
	>11.000/mm ³	1,5
PORCENTAJE LINFOCITOS	20-40%	0,0
	12-19%	1,0
	<12%	2,5
PAP score GRUPOS	Score total	Probabilidad supervivencia 30 días
A	0,0-5,5	>70%
B	5,6-11,0	30-70%
C	11,1-17,5	< 30%

DELIRIUM-PALLIATIVE PROGNOSTIC SCORE (Scarpi et al., 2011)

DISNEA	Ausente	0,0
	Presente	1,0
ANOREXIA	Ausente	0,0
	Presente	1,5
ÍNDICE DE KARNOFSKY	>20	0
	10-20	2,5
PREDICCIÓN CLINICA DE SUPERVIVENCIA	>12	0,0
	11-12	2,0
	9-10	2,5
	7-8	2,5
	5-6	4,5
	3-4	6,0
	1-2	8,5
LEUCOCITOS	4.800-8.500 /mm ³	0,0
	8.501-10.000/ mm ³	0,5
	>11.000/mm ³	1,5
PORCENTAJE LINFOCITOS	20-40%	0,0
	12-19%	1,0
	<12%	2,5
DELIRIUM	NO	0
	SI	2
D-PAP score GRUPOS	Score total	Probabilidad supervivencia 30 días
A B C	0,0-7	• >70%
	7,1-12,5	30-70%
	12,6-19,5	< 30%

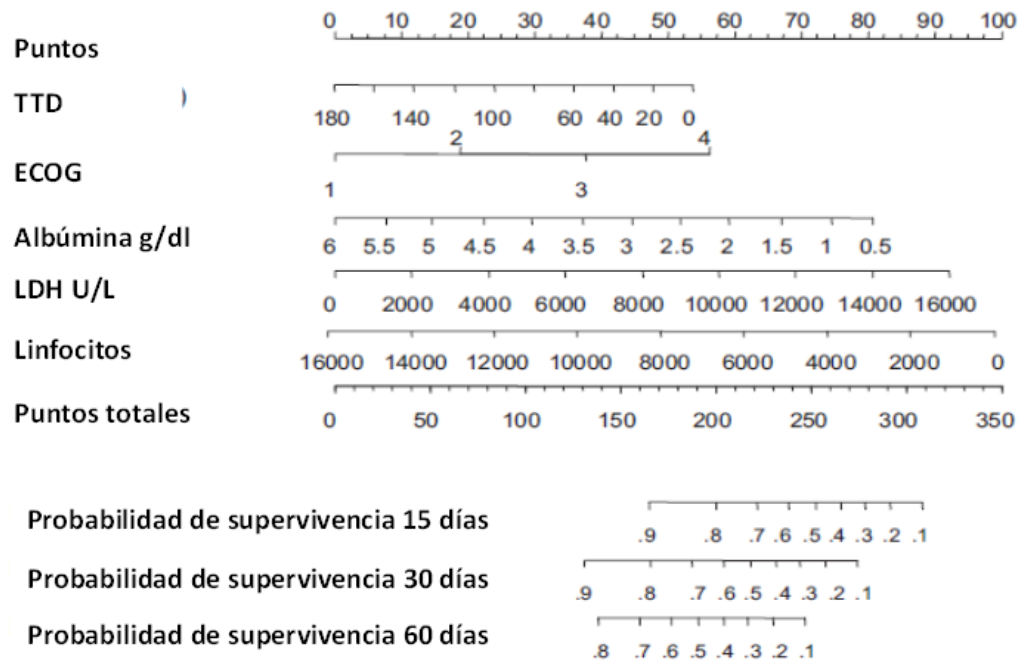
GLASGOW PROGNOSTIC SCORE modificado (McMillan et al.2007)

Proteína C Reactiva ≤ 10 mg/l y albumina ≥ 35 g/l (≥3,5 g/dl)	0
Proteína C Reactiva ≤ 10 mg/l y albumina < 35 g/l (<3,5 g/dl)	0
Proteína C Reactiva >10 mg/l	1
Proteína C Reactiva >10 mg/l y albumina < 35 g/l (<3,5 g/dl)	2

PALLIATIVE PROGNOSTIC INDEX (Morita et al.1999)

Palliative Performance Status	
10-20	4
30-50	2,5
≥60	0
Ingesta oral	
Normal	0
Moderadamente reducida	1
Gravemente reducida	2,5
Edema	1
Disnea en reposo	3,5
Delirium	4
PUNTUACIÓN	SUPERVIVENCIA
<5	> 6 Semanas
5-6	3-6 Semanas
>6	< 3 Semanas

NOMOGRAMA PRONÓSTICO (Feliu et al. 2011)



ANEXO E: OTRAS ESCALAS O ÍNDICES PRONÓSTICOS EN CÁNCER AVANZADO

BCI (B12, PCR INDEX)(Geissbühler et al.2000; Kelly et al. 2007)

GRUPO I	B12 (pmol/l) x PCR (mg/l) ≤ 10.000	52,8% supervivencia 3 meses
GRUPO II	B12 (pmol/l) x PCR(mg/l) 10.001-40.000	27,7% supervivencia 3 meses
GRUPO III	B12 (pmol/l) x PCR(mg/l) > 40.000	9,4 % supervivencia 3 meses

TERMINAL CANCER PROGNOSTIC SCORE (Yun et al.2001)

	SEVERIDAD	PUNTUACIÓN
Diarrea	No o leve 0-1	0
	Moderada o severa 2-3	3
Anorexia	No o leve 0-1	0
	Moderado o severo 2-3	2
Confusión	Ninguna 0	0
	Leve, moderada o severa 1-3	2
Puntuación total	Mediana de supervivencia (días)	
0	103	
2	46	
4	28	
>4	25,5	

SURVIVAL PREDICTION SCORE (Chow et al. 2002)

Tumor primario				
Mama		0		
Próstata		5		
Pulmón		6		
Otros		7		
Localización de metástasis				
Sólo óseas		0		
Otras		6		
IK				
>50		0		
≤ 50		6		
ESAS Astenia				
0-3		0		
4-7		4		
8-10		5		
ESAS Anorexia				
0-7		0		
8-10		4		
ESAS Disnea				
0		0		
1-3		2		
4-10		4		
Puntuación	Supervivencia en meses	Probabilidad supervivencia 3 meses	Probabilidad de supervivencia 6 meses	Probabilidad de supervivencia 12 meses
SPS ≤13	12	83%	70%	51%
SPS 14-19	4	67%	41%	20%
SPS ≥ 20	2	36%	18%	4%

SURVIVAL PREDICTION SCORE simplificado (Chow et al. 2008)

Tumor primario		
Mama		0
Próstata		2
Pulmón		3
Otros		3
Localización de metástasis		
Sólo óseas		0
Otras		2
IK		
>60		0
≤ 60		3
Grupo y Puntuación		Supervivencia en semanas
Grupo A	SPS=0-4	53-64
Grupo B	SPS=5	21-29
Grupo C	SPS=6-8	10-11

SURVIVAL PREDICTION SCORE simplificado				
Número de factores de riesgo (NFR)				
Tumor primario				
Mama		0		
Otros		1		
Localización de metástasis				
Sólo óseas		0		
Otras		1		
IK				
>60		0		
≤ 60		1		
Grupo y Puntuación	Supervivencia en semanas	Probabilidad supervivencia 3 meses	Probabilidad supervivencia 6 meses	Probabilidad supervivencia 12 meses
Grupo 1 NFR=0-1	55-64	85%	72%	52%
Grupo 2 NFR=2	19-28	68%	47%	24%
Grupo 3 NFR=3	9-10	46%	24%	11%

CHUANG O CANCER PROGNOSTIC SCORE (Chuang et al.2004)

	SEVERIDAD	PUNTUACIÓN
Metástasis pulmonares	No	0
	Si	0,5
Metástasis hepáticas	No	0
	Si	0,5
Astenia	No ,leve o moderada	0-2
	Severa	3
Ascitis	No o solo por ECO	0-1
	Evidencia clínica o protrusión umbilical	2-3
Edema	No	0
	Si	1-3

	SEVERIDAD	PUNTUACIÓN
Deterioro cognitivo	Nunca 0	0
	Somnoliento, confuso, comatoso 1-3	0,5
Pérdida de peso en últimos 3 meses	Ninguno 0	0
	< 5% 1	0,2
	5%-10% 2	0,7
	>10% 3	1
ECOG	0-1	0
	2	1,5
	3	2
	4	3
Puntuación	Supervivencia	
≥ 3,5	< 2 semanas	
≥ 6	< 1 semana	

INTRAHOSPITAL CANCER MORTALITY RISK MODEL (Bozcuk et al.2004)

Log [probabilidad de muerte/ (1-probabilidad de muerte)]=[5,53+4,89 x PS (1 si ECOG=4, 0 el resto)-[log duración de la enfermedad en días]-[1,91 x tipo de ingreso (1 si ingreso programado, 0 si es de urgencias)]-[0,18 x Hb (g/dl) + 2,27 x LDH (1 si > 378 μ/ml, 0 si otra cifra)]

PROGNOSTIC INDEX (Gonçalves et al. 2005)

Nivel de conciencia		
Normal		2
Somnolencia, se despierta a la llamada		1
Se despierta con dificultad o no del todo		0
Comunicación		
Normal		2
Difícil		1
No posible		0
Capacidad de alimentación		
Independiente		2
Con ayuda		1
No posible		0
Capacidad de deglución		
Normal		2
Difícil		1
No posible		0
Grupo	Puntuación	Supervivencia media
Grupo I	0-3	4 días
Grupo II	4-6	10 días
Grupo III	7-8	29 días

MODELO PRONOSTICO (Kikuchi et al. 2007)

MODELO 1		
ECOG	0-1	0
	2	1,5
	3-4	2,5
Astenia	Si	1
MODELO 2		
ECOG	0-1	0
	2	1,5
	3-4	2,5
Astenia	Si	1
Albumina	<3,2 (g/dl)	1,5
LDH	≥358 (UI/L)	1,5
Linfocitos	< 12%	1

MODELO PRONOSTICO (Suh et al. 2007)

Dolor	Leve 0-4	0
	Moderado-severo 5-10	1
Astenia	No	0
	Si	1,5
ECOG	1-3	0
	4	1,5
Hipotensión	No: TA sistólica ≥ 90	0
	SI: TA sistólica <90	4
PCR	<9,5 mg/dL	0
	≥9,5 mg/dL	1
Ácido Úrico	<7,2 mg/dL	0
	≥7,2 mg/dL	1,5
LDH	<313 UI/L	0
	≥ 313 UI/L	

PROGNOSTIC SCALE (Stone et al. 2008)

Cáncer de pulmón	1
Metástasis hepáticas	1
CRP 23–136mg/L	1
CRP > 136 mg/L	2
ECOG 4	1
Score	Supervivencia
Score < 2	72 días
Score ≥ 2	28 días

PROGNOSTIC PROFILES (Barbot et al. 2008)

IK			
≥ 70%		0	
40-60%		2	
≤ 30%		4	
Metástasis			
0-1		0	
≥ 2		2	
Albúmina, g/L			
≥33		-3	
24-33		0	
<24		0	
LDH, UI			
< 600		0	
≥ 600		1	
Grupo Supervivencia	Score	Probabilidad muerte a 2 meses	Tasa de supervivencia a 2 meses
A Corta	0-3	>83%	8,3%
B Intermedia	4-7	29-83%	42,7%
C Larga	8-10	<29%	92,2%

CHINESE PROGNOSTIC SCALE (Zhou et al. 2009)

Pérdida de peso	No	0
	Si	1
Nausea	No	0
	Si	1
Disfagia	No	0
	Si	3
Disnea	No	0
	Si	4
Edema	No	0
	Si	6
Género	Masculino	0
	Femenino	-6
Caquexia	No	0
	Si	8
Deshidratación	No	0
	Si	20
Calidad de vida	>40	0
	31-40	6
	0-30	14
IK	>70	0
	70	9
	60	17
	≤50	29
Grupo	Puntuación	Supervivencia
Grupo A	≤ 28	3-6 meses
Grupo B	>28	< 3 meses

OBJECTIVE PROGNOSTIC SCORE (Suh et al. 2010)

Anorexia	No	0
	Si	1
Disnea de reposo	No	0
	Si	1
ECOG	1-3	0
	4	1
Leucocitosis	$\leq 11.000/\text{mm}^3$	0
	$> 11.000/\text{mm}^3$	1
Bilirrubina sérica	$\leq 2 \text{ mg/dl}$	0
	$> 2 \text{ mg/dl}$	1
Creatinina sérica	$< 1,5 \text{ mg/dl}$	0
	$\geq 1,5 \text{ mg/dl}$	2
LDH	$< 502 \text{ UI/L}$	0
	$\geq 502 \text{ UI/L}$	1
Puntuación	Tiempo	
OPS ≥ 3	14 \pm 1.6 (IC 95% 10.9–17.1) días	
OPS < 3	49 \pm 8.3 (IC 95% 32.8–65.2) días	

PROGNOSTIC PREDICTION MODEL (Ohde et al. 2011)

Anorexia	2
Disnea	2
Edema	2
BUN ($> 25 \text{ mg/dl}$)	1
Plaquetas ($< 260.000/\text{mm}^3$)	1
Puntuación	Mortalidad a 2 semanas
0-1 punto	7,7%
2-3 puntos	19,4%
4-5 puntos	59,3%
> 6 puntos	100%

JAPAN PALLIATIVE ONCOLOGY STUDY-PROGNOSTIC INDEX (Hyodo et al. 2010)

PCS	≥7	0
	5-6	2
	3-4	3
	1-2	6,5
Nivel de conciencia	normal	0
	confuso	1,5
Derrame pleural	No-leve	0
	Moderado-severo	1,5
Leucocitos (/mm ³)	<10.000	0
	≥10.000	1,5
Linfocitos	≥20%	0
	< 20%	2
Grupo de riesgo	Puntuación	Supervivencia media
A:Bajo	0-3	76 días
B:Intermedio	3,5-5,5	32 días
C:Alto	6-13	14 días

PROGNOSIS IN PALLIATIVE CARE STUDY (PiPS A Y B) (Gwillian et al. 2011)

PIPS A	PiPS B	Score
Cáncer de mama Tumor genital masculino Metástasis a distancia Metástasis hepáticas Metástasis óseas Test mental (0-10) Pulso (lpm) Anorexia Disnea Disfagia Pérdida de peso mes previo ECOG 0-4 Salud global (1-7)	Tumor genital masculino Metástasis a distancia Metástasis óseas Test mental (0-10) Pulso (lpm) Anorexia Astenia ECOG 0-4 Salud global (1-7) Leucocitos Neutrófilos Linfocitos Plaquetas Urea GPT Fosfatasa alcalina Albúmina PCR	La presencia/ ausencia de estos índices se introduce en una página web que calcula la supervivencia

IN-HOSPITAL MORTALITY PREDICTION IN ADVANCED CANCER PATIENTS (IMPACT SCORE) (Hui et al. 2012)

Nivel Educativo	Primario	0
	Medio	2
	Superior	8
Neoplasia hematológica		7
Delirium		5
ESAS Total Score	0-30	0
	31-60	4
	61-90	10
Puntuación total	Riesgo de muerte intrahospitalaria	
6	0,10	
10	0,25	
14	0,5	
17	0,75	
21	0,9	

COCHIN RISK INDEX SCORE (CRIS) (Durand et al. 2012)

Urea > 12 mmol/l	5
IK ≤ 30%	4
Leucocitos > 15 g/L	3
Transtiretin (prealbúmina) < 0,05 g/L	3
Sexo varón	2

NEW-CHINESE PROGNOSTIC SCALE (Cui et al. 2014)

IK	10-20	6
	30-40	3
	50-60	1
	≥ 70	0
Dolor	No	0
	Si	2
Ascitis	No	0
	Si	1
Hidrotórax	No	0
	Si	1
Edema	No	0
	Si	2
Delirium	No	0
	Si	2
Caquexia	No	0
	Si	2
Leucocitos	Normal (4,0–10,0 x 10 ⁹ /L)	0
	Alterado (>10,0 x 10 ⁹ /L; < 4,0 x 10 ⁹ /L)	1
Hemoglobina	Varón:120–160; Mujer:110–150 g/L	0
	Varón: < 120 g/L; Mujer: <110 g/L	2
Sodio	Normal (134–147 mmol/L)	0
	Alterado (<134 mmol/L, >147mmol/L)	1
Bilirrubina Total	Normal (2–18 µmol/L)	0
	Alterada (>18 µmol/L)	2

Bilirrubina Directa	Normal (<7 $\mu\text{mol/L}$)	0
	Alterada ($\geq 7 \mu\text{mol/L}$)	2
GOT	Normal (< 40 u/L)	0
	Alterada ($\geq 40 \text{ u/L}$)	1
Fosfatasa Alcalina	Normal (32-92 u/L)	0
	Alterada (> 92 u/L)	1
Grupo	Puntuación	Supervivencia
Grupo A	>12	< 7 días
Grupo B	11-12	7 a 30 días
Grupo C	9-10	30-90 días
Grupo D	7-8	90-180 días
Grupo E	≤ 6	180-365 días

PROGNOSTIC SCALE (Huang et al. 2014)

IK	>30	0
	≤ 30	1,5
Deterioro cognitivo	0	0
	1-3	2
Ingesta reducida	No o moderada	0
	Severa	2
Disnea en reposo	No	0
	Si	1
Edema	No	0
	Si	1
Leucocitos ($\times 10^9/\text{L}$)	$\leq 10,5$	0
	> 10,5	1
Urea (mmol/L)	≤ 12	0
	>12	1,5
GPT (U/L)	≤ 45	0
	>45	2

MODELO PRONOSTICO (Kim et al. 2014)

IK	≥50	0
	30-40	1
	10-20	2
Tiempo hasta cáncer terminal (meses)	≥24	0
	< 24	2
Ratio Neutrófilo/linfocitos	≥5	0
	<5	1
PCR (mg/dl)	<10	0
	≥ 10	1
Puntuación	Supervivencia (meses)	
0-2	3,9	
3-4	1,7	
5-6	0,9	

MODELO PRONÓSTICO PARA NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS (Kripp et al. 2014)

ECOG	0-2	0
	3-4	1
Plaquetas	≥90×10 ⁹ /l	0
	<90×10 ⁹ /L	1
LDH	≤248 U/l	0
	>248 U/l	1
Uso de opioides	Primer y segundo escalón	0
	Tercer escalón	1
Albúmina	≥30 g/l	0
	<30 g/l	1
Número de factores de riesgo	Grupo	Mediana de Supervivencia
0-1	Bajo riesgo	440 días
2-3	Riesgo intermedio	63 días
4-5	Riesgo alto	10 días

OBJECTIVE PALLIATIVE PROGNOSTIC SCORE (OPSS) (Chen et al. 2015)

No QMT	1
FC >120 lpm	1
Leucocitos >11.000/mm ³	1
Plaquetas < 130.000/mm ³	1
Creatinina > 1,3 mg/dl	1
Potasio > 5 mg/dl	1
Puntuación	Mortalidad a 1 semana
0-2	8,6%
3	50%
4-5	73,3%

OTRAS ESCALAS PRONÓSTICAS BASADAS EN ASPECTOS NUTRICIONALES E INFLAMATORIOS**GLASGOW PROGNOSTIC SCORE** (Forrest et al.2003)

Proteína C Reactiva ≤ 10 mg/l y albumina ≥ 35 g/l (≥ 3,5 g/dl)	0
Proteína C Reactiva >10 mg/l	1
Albumina < 35 g/l	1
Proteína C Reactiva >10 mg/l y albumina < 35 g/l (<3,5 g/dl)	2

PROGNOSTIC INDEX (Kasymjanova et al. 2010)

Proteína C Reactiva mg/L	Leucocitos x 10 ⁹ /l	Puntuación
≤ 10 mg/l	≤ 11 x 10 ⁹ /l	0
≤ 10 mg/l	> 11 x 10 ⁹ /l	1
> 10mg/l	≤11 x 10 ⁹ /l	1
>10 mg/l	>11 x 10 ⁹ /l	2

PROGNOSTIC NUTRITIONAL INDEX (PNI) (Onodera et al. 1984)

Albúmina (g/L) + 5 x linfocitos totales x 10 ⁹ /l o 10 x albúmina (g/100 ml) + 0,005 x Linfocitos (x mm ³)		
> 45	0	Intervención bajo riesgo, mejor SG
45-40	1	Intervención riesgo intermedio, menor SG
< 45	2	Intervención alto riesgo, mal pronostico

PROGNOSTIC INFLAMMATORY AND NUTRITIONAL INDEX PINI (Ingenbleek and Carpentier 1985)

$$PINI = \frac{AGP \text{ (mg/l)} \times PCR \text{ (mg/l)}}{\text{Albúmina (g/l)} \times \text{Prealbúmina (mg/l)}}$$

PROGNOSTIC INFLAMMATORY AND NUTRITIONAL INDEX (PINI)	
Puntuación PINI	Resultado
>30	Riesgo vital muy elevado
21-30	Alto riesgo
11-20	Riesgo medio
1-10	Bajo riesgo
< 1	Riesgo mínimo

MODELOS PRONOSTICOS PARA ENSAYOS EN FASE I**PROGNOSTIC FACTORS** (Bachelot et al. 2000)

Grupo pronóstico	LDH > 600	ECOG >1	Media supervivencia en meses (IC 95%)
Grupo 1	No	No	8,5 (7,5-10)
Grupo 2	Si	No	4,5 (4-5)
	No	Si	
Grupo 3	Si	Si	1,5 (1-2)

THE ROYAL MARSDEN HOSPITAL (RMH) SCORE (Arkenau et al. 2008)

Albúmina g l ⁻¹	>35	0
	< 35	1
LDH UI	• Normal	0
	>UNL (Upper Normal Limit)	1
Número de metastasis	<2	0
	>2	1
Puntuación		Supervivencia (semanas)
Grupo bajo riesgo 0-1		74
Grupo alto riesgo 2-3		24,9

PROGNOSTIC FACTORS (Penel et al. 2008)

Albúmina	>38g/L	0
	≤38g/L	1
Linfocitos	≥700 mm ³	0
	< 700 mm ³	1
Factores pronósticos		Mediana de supervivencia (días)
0		275
1		179
2		72

THE PRINCE MARGARET HOSPITAL INDEX (Chau et al. 2011)

Albúmina g/l	≥35	0
	< 35	1
ECOG	0	0
	1-4	1
Número de metastasis	≤2	0
	>2	1
Puntuación		Supervivencia (días)
Grupo bajo riesgo 0-1		320-412
Grupo alto riesgo 2-3		54-154

NIJMEGEN PROGNOSTIC SCORE (Füsenich et al.2011)

LDH	< 450U/L (ULN)	0
	≥450U/L (ULN)	1
Hb	Varón >8,1mmol/L Mujer>7,3mmol/L	0
	Varón ≤8,1mmol/L Mujer≤7,3mmol/L	1
Sodio	≥135 mmol/L	0
	<135 mmol/L	1
Puntuación	Supervivencia (semanas)	
Grupo bajo riesgo 0-1	38	
Grupo alto riesgo 2-3	19	

HAMMERSMITH SCORE (Stavraka et al. 2014)

Albúmina g/dl	≥ 35	0
	< 35	1
LDH UI/dl	≤450	0
	>450	1
Sodio mmol/dl	≥ 135	0
	<135	1
Puntuación	Supervivencia (semanas)	
Grupo bajo riesgo 0-1	31	
Grupo alto riesgo 2-3	8,9	
Bajo riesgo al inicio y bajo tras 2 ciclos	70,8	
Bajo riesgo al inicio y alto tras 2 ciclos Riesgo alto al inicio y alto tras dos ciclos	17,8	

INFLAMMATION BASED SCORE (Pinato et al. 2014)

ECOG PS	NLR	Supervivencia media meses
0-1	<5	6,7
	≥5	4,7
2-3	<5	4,7
	≥5	1,8