



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Modelo de Supervivencia tras el Alta
Hospitalaria en Pacientes Oncológicos**

D^a M^a Ángeles Vicente Conesa

2017



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Francisco Ayala de la Peña, profesor titular de Universidad del Área de Hematología y Oncología médica en el Departamento de Medicina Interna, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Modelo de supervivencia tras el alta hospitalaria en pacientes oncológicos", realizada por D.^a M^a Ángeles Vicente Conesa, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

A handwritten signature in blue ink, which appears to read "Francisco Ayala de la Peña", written over a horizontal line.

En Murcia, a 24 de abril de 2017

Mod:T-20

AGRADECIMIENTOS

Quisiera dedicar este trabajo de tesis doctoral a todas las personas que de una forma u otra han contribuido a que se haya llevado a cabo.

Por ello, quería empezar agradeciéndoselo a todos y cada uno de mis pacientes, porque son ellos los que hacen que tanto esfuerzo profesional y personal merezca la pena.

A mis compañeros; gracias por su compañía, por su apoyo y su dedicación.

A mis amigos. Agradezco vuestra paciencia. Os quiero.

A Javi Reyes quien ha hecho que mantenga el equilibrio perfecto. Gracias por esos buenos ratos, gracias por tu tiempo.

A Raquel Sahagún, porque sin su ayuda no hubiera podido crecer como persona este último año.

A César. Compartir la vida contigo hace que el camino sea más fácil.

A mis padres y hermano. Por todo lo que me habéis aportado.

Y, por último, a mi director de tesis, el Dr. Francisco Ayala. Gracias por ser un ejemplo a seguir, gracias también por su paciencia y por su tolerancia. Gracias por su ayuda infinita.

A mi hermano.

ÍNDICE GENERAL.

| | PÁGINA |
|--|-----------|
| ABREVIATURAS. | 15 |
| RESUMEN. | 18 |
| INTRODUCCIÓN. | 22 |
| 1. Mortalidad por cáncer. | 23 |
| 2. El paciente oncológico ingresado. | 24 |
| 2.1. Datos cuantitativos e impacto económico de los ingresos hospitalarios en Oncología. | 24 |
| 2.2. Motivos de ingreso y evolución cronológica de los ingresos en Oncología. | 26 |
| 2.3. Impacto pronóstico del ingreso hospitalario del paciente oncológico. | 28 |
| 3. Pronóstico en cáncer. | 29 |
| 3.1. Principios para elaborar un pronóstico. | 30 |
| 3.2. Factores pronósticos. | 32 |
| 4. Modelos pronósticos en cáncer. | 34 |
| 4.1. Modelos pronósticos: Desarrollo y limitaciones en su aplicación clínica. | 34 |
| 4.2. Modelos pronósticos específicos de cada enfermedad neoplásica. | 37 |
| 5. Pronóstico en pacientes con cáncer avanzado. | 40 |
| 5.1. Valoración clínica del pronóstico en pacientes con cáncer avanzado: Predicción clínica frente a escalas de situación funcional. | 40 |

| | |
|--|-----------|
| 5.1.1. Predicción clínica de la supervivencia. | |
| 5.1.2. Escalas de situación funcional. | |
| 5.2. Modelos pronósticos en pacientes con cáncer avanzado. | 47 |
| 5.3. Limitaciones de los modelos pronósticos para pacientes oncológicos paliativos. | 57 |
| 6. Valoración del pronóstico en pacientes con cáncer tras el ingreso hospitalario en Oncología. | 58 |
| | |
| OBJETIVOS DEL ESTUDIO. | 62 |
| <hr/> | |
| | |
| PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS. | 65 |
| <hr/> | |
| | |
| 1. Pacientes y métodos. | 66 |
| 1.1. Diseño del estudio. | 66 |
| 1.2. Población del estudio. | 66 |
| 1.3. Recogida de datos clínicos del paciente y su neoplasia a partir de la historia clínica. | 67 |
| 1.4. Cálculo de las puntuaciones ECOG y KPS. | 68 |
| 1.5. Valoración de la calidad de vida y asignación de utilidades. | 69 |
| 1.6. Predicción clínica de la supervivencia. | 71 |
| 1.7. Asignación de puntuación con la escala PaP. | 71 |
| 2. Aspectos éticos. | 73 |
| 3. Análisis estadístico. | 74 |
| 3.1. Lectura y validación. | 74 |
| | 10 |

| | |
|---|----|
| 3.2. Variables analizadas. | 74 |
| 3.3. Partición de la serie retrospectiva. | 75 |
| 3.4. Métodos estadísticos. | 75 |
| 3.4.1. Resumen descriptivo y análisis de supervivencia. | |
| 3.4.2. Análisis univariante. | |
| 3.4.3. Análisis de homogeneidad basal. | |
| 3.4.4. Modelización. | |
| 3.4.5. Rendimiento del modelo. | |

| | |
|--------------------|-----------|
| RESULTADOS. | 79 |
|--------------------|-----------|

| | |
|--|-----------|
| 1. Estudio descriptivo de los pacientes ingresados en planta de Oncología médica. | 80 |
| 1.1. Estudio descriptivo de la serie retrospectiva. | 80 |
| 1.2. Estudio descriptivo de la serie prospectiva. | 83 |
| 1.3. Comparativa entre la serie retrospectiva y la serie prospectiva | 87 |
| 2. Desarrollo y validación de un modelo pronóstico en el paciente oncológico tras el alta hospitalaria. | 90 |
| 2.1. Generación de un modelo pronóstico. | 90 |
| 2.1.1. Partición de la serie retrospectiva en grupos de entrenamiento y validación. | |
| 2.1.2. Análisis exploratorio de las variables pronósticas en la serie retrospectiva completa. | |
| 2.1.3. Análisis de variables pronósticas en el grupo de entrenamiento. | |

| | |
|--|------------|
| 2.1.4. Generación de un modelo pronóstico multivariante en el grupo de entrenamiento. | |
| 2.1.5. Desarrollo de una puntuación pronóstica al alta de Oncología (PPAO) a partir del modelo pronóstico y su aplicación en la serie de entrenamiento. | |
| 2.2. Validación del modelo de puntuación pronóstica al alta en la serie retrospectiva (grupo de validación). | 110 |
| 2.3. Validación del modelo de puntuación pronóstica al alta en la serie prospectiva. | 112 |
| 2.4. Rendimiento del modelo de puntuación pronóstica al alta. | 115 |
| 2.4.1. Capacidad discriminativa del modelo de puntuación pronóstica al alta en la serie retrospectiva. | |
| 2.4.2. Capacidad discriminativa del modelo de puntuación pronóstica al alta en la serie prospectiva. | |
| 3. Resultados relacionados con el segundo objetivo: Comparación del modelo pronóstico al alta con otros modelos pronósticos previamente utilizados en el contexto del paciente con cáncer avanzado (KPS, ECOG y PaP score). | 119 |
| 3.1. Comparación con la situación funcional medida por la escala ECOG. | 119 |
| 3.2. Comparación con la situación funcional medida por el índice de Karnofsky. | 122 |
| 3.3. Comparación con el PaP score. | 125 |
| 3.3.1. Cálculo de la predicción clínica de la supervivencia. | |
| 3.3.2. Comparación con el PaP score. | |
| 4. Resultados relacionados con el tercer objetivo: Evaluación de la incorporación de la escala ECOG al modelo pronóstico al alta y comparación con la puntuación PaP. | 131 |
| 5. Resultados relacionados con el cuarto objetivo: Análisis de la congruencia entre el pronóstico de los pacientes ingresados y la toma de decisiones en el momento del alta. | 135 |
| 6. Resultados relacionados con el quinto objetivo: Medición de la calidad de vida de los pacientes mediante una escala genérica basada en preferencias (EQ-5D-5L) que | |

| | |
|--|------------|
| permita calcular las utilidades de los diferentes estados de salud de los pacientes durante el ingreso. | 136 |
| 6.1. Estudio descriptivo EQ-5D-5L. | 136 |
| 6.2. Análisis univariante del índice EQ-5D-5L. | 138 |
| 6.3. Análisis univariante del índice de severidad. | 139 |
| DISCUSIÓN. | 142 |
| <hr/> | |
| CONCLUSIONES. | 162 |
| <hr/> | |
| ANEXO 1. | 166 |
| <hr/> | |
| ANEXO 2. | 167 |
| <hr/> | |
| ANEXO 3. | 168 |
| <hr/> | |
| ANEXO 4. | 170 |
| <hr/> | |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS. | 172 |
| <hr/> | |

ABREVIATURAS.

| ABREVIATURAS. | |
|---------------|--|
| APVP | Años potenciales de vida perdidos |
| CEA | Marcador tumoral antígeno carcinoembrionario |
| Ca 19.9 | Marcador tumoral antígeno carbohidrato 19.9 |
| CCR | Cáncer de colon y recto |
| CP | Cuidados paliativos |
| D- PaP score | Delirium– <i>Palliative Prognostic Score</i> |
| EGFR | Receptor del factor de crecimiento epidérmico |
| ECOG | Escala del <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> |
| EVA | Escala visual analógica |
| ESAD | Equipo de soporte de atención domiciliaria |
| FN | Fiebre neutropénica |
| HCM | Hospital de cuidados medios |
| HMM | Hospital Morales Meseguer |
| ICC | Insuficiencia cardiaca congestiva |
| INE | Instituto Nacional de Estadística |
| IPI | <i>International Prognostic Index</i> |
| KPS | Índice de Karnofsky |
| LDH | Lactato deshidrogenasa (enzima) |
| MAP | Médico de Atención Primaria |
| NA | No alcanzada |
| PCR | Proteína C reactiva |
| PCS | Predicción clínica de la supervivencia |
| PaP score | <i>Palliative Prognostic Score</i> |
| PPI | <i>Palliative Prognostic Index</i> |
| PPS | <i>Palliative Performance Scale</i> |

| ABREVIATURAS. | |
|----------------------|---|
| PPAO | Puntuación pronóstica al alta de Oncología |
| PS | <i>Performance status</i> |
| SG | Supervivencia global |
| QT | Quimioterapia |
| TNM | Sistema TNM de estadificación clínica y patológica de los distintos tumores |

RESUMEN.

INTRODUCCIÓN.

El pronóstico es importante tanto para los pacientes con cáncer como para sus familiares y es un factor clave para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas por parte del oncólogo. Sin embargo, el pronóstico clínico suele ser dificultoso. Sabemos que el ingreso hospitalario de los pacientes oncológicos tiene un significado pronóstico negativo, independientemente del motivo. Además, en los pacientes ingresados en un Servicio de Oncología no existen modelos pronósticos validados que permitan una clasificación sencilla de los pacientes. En un contexto de probable sobrevaloración pronóstica y oportunidades perdidas de adecuación del tratamiento, el desarrollo de modelos pronósticos sencillos y aplicables a la población completa de pacientes ingresados en Oncología, independientemente del diagnóstico concreto, podría facilitar la toma de decisiones en el momento del alta hospitalaria, una mejor continuidad de los cuidados médicos y la discusión con los pacientes sobre sus preferencias.

OBJETIVOS.

El objetivo principal fue desarrollar un modelo pronóstico de supervivencia global basado en variables clínicas y capaz de clasificar pronósticamente a los pacientes con cáncer ingresados en Oncología médica y, en particular, de identificar el grupo de pacientes con pobre supervivencia tras el alta. Los objetivos secundarios fueron comparar el modelo pronóstico con otros modelos pronósticos validados (KPS, ECOG y puntuación PaP), analizar la congruencia entre el pronóstico de los pacientes ingresados y la toma de decisiones en el momento del alta (consulta con las Unidades domiciliarias de Cuidados Paliativos) y medir la calidad de vida de los pacientes mediante una escala genérica (EQ-5D-5L) que permita calcular las utilidades de los diferentes estados de salud de los pacientes durante el ingreso.

MATERIAL Y MÉTODOS.

El estudio se desarrolló en dos fases. Una primera fase, en la que se realizó un análisis retrospectivo de todos los ingresos realizados durante 18 meses. Esta serie se dividió de forma aleatoria en un grupo de entrenamiento y un grupo de validación que permitió realizar una validación interna. El desarrollo del modelo se realizó en el grupo de entrenamiento, para lo cual los distintos valores de las principales variables se agruparon en función de su impacto en la supervivencia global y fueron dicotomizados. Una vez construido un modelo pronóstico, se generó una puntuación clínica sencilla (puntuación pronóstica al alta de Oncología o PPAO) en la que la asignación de puntos para cada variable dependía de los valores de la *hazard ratio* del

modelo. La segunda fase comprendió el análisis prospectivo de los pacientes ingresados en Oncología durante 4 meses, en la que se validó de forma prospectiva el modelo obtenido. Para ello, se recogieron los datos clínicos de los pacientes, incluyendo aquellos que permitían la aplicación de otras puntuaciones pronósticas. Para el análisis de supervivencia global se utilizaron curvas de Kaplan-Meier. La comparación entre grupos se realizó con el test de log-rank para el análisis univariante y mediante modelos de rangos proporcionales de Cox para el análisis de covariables múltiples. El rendimiento de los modelos fue evaluado mediante el estadístico C de Harrell y se construyeron también curvas ROC dependientes del tiempo para la evaluación adicional de la capacidad discriminativa de la puntuación pronóstica a las 6, 12 y 24 semanas.

RESULTADOS.

La mediana de supervivencia global de los pacientes de la serie retrospectiva fue de 43 semanas y de 44 semanas en la serie prospectiva. El modelo de PPAO se construyó a partir de 4 variables que mostraron su valor independiente en el análisis multivariante de Cox: tipo de tumor, estadio, motivo de ingreso y tratamiento activo. La puntuación obtenida tenía un rango entre cero y cuatro. El modelo PPAO tuvo una buena correlación con la supervivencia en el grupo de entrenamiento (índice C 0,71). El modelo fue doblemente validado, primero de forma retrospectiva y luego, de forma prospectiva, manteniendo una precisión en la predicción de la supervivencia del 66%. El rendimiento del modelo PPAO fue similar al obtenido con la aplicación de las escalas de performance status (ECOG y PS), sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos. La utilización de la puntuación PaP en los pacientes ingresados ofreció una adecuada clasificación pronóstica, sobre todo a corto plazo, pero sin diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó con el modelo PPAO. En un análisis prospectivo exploratorio, la adición de la variable ECOG al modelo pronóstico al alta aumenta de forma significativa su rendimiento pronóstico, con un índice C de 0,72.

CONCLUSIONES

Hemos desarrollado una herramienta pronóstica con tan solo cuatro variables clínicas, no dependientes del observador y que ofrece predicciones adecuadas para la supervivencia a las 6, a las 12 y a las 24 semanas tras el alta.

INTRODUCCIÓN.

1. Mortalidad por cáncer.

Desde el punto de vista epidemiológico, sabemos que una de cada dos personas nacida hoy tendrá cáncer a lo largo de su vida, en concreto uno de cada dos hombres y una de cada tres mujeres¹. Globalmente, la incidencia del cáncer sigue aumentando a consecuencia del incremento de la población y de su envejecimiento. El número de casos de cáncer en España ha aumentado más de lo previsto. En 2015, se han registrado 247.771 casos nuevos de cáncer (148.827 en varones y 98.944 en mujeres) lo que supone que se ha sobrepasado en más de 1.000 las estimaciones hechas para el año 2020 basadas en el crecimiento demográfico. Los tipos de cáncer más frecuentemente diagnosticados en el año 2015, sumando ambos sexos, fueron: colorrectal (41.441 casos), próstata (33.370 casos), pulmón (28.347 casos), mama (27.747 casos) y vejiga (21.093 casos). El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbimortalidad, con aproximadamente 14 millones de casos nuevos a nivel mundial en el año 2012. Las estimaciones poblacionales indican que el número de casos nuevos en el mundo probablemente aumente a 22 millones al año en las próximas décadas.

En los últimos 20 años, el número de tumores diagnosticados ha experimentado un crecimiento constante en España debido no sólo al aumento poblacional, sino también a las técnicas de detección precoz y al aumento de la esperanza de vida (ya que el riesgo de desarrollar tumores aumenta con la edad).

A pesar del aumento del número de pacientes diagnosticados de cáncer, la mortalidad está disminuyendo en ambos sexos y en la mayoría de tumores. Esto se debe a los avances en el tratamiento, pero también a las medidas de prevención y diagnóstico precoz. Sin embargo, el cáncer sigue siendo la segunda causa de muerte en Estados Unidos y, en España, de acuerdo con los datos de la Red Española de Registros de Cáncer, el cáncer es ya la segunda causa de muerte en la población general y la primera causa de muerte en varones. En 2012, 3 de cada 10 muertes en varones y 2 de cada 10 en mujeres fueron a causa del cáncer en nuestro país. La mortalidad por cáncer en el año 2014 en España fue de 106.039 fallecimientos (65.019 casos en varones y 41.020 en mujeres). Los tumores responsables del mayor número de fallecimientos en 2014 en los hospitales españoles fueron el cáncer de pulmón (21.220 muertes) y el cáncer colorrectal (15.449 muertes), seguidos a una gran distancia del cáncer de páncreas (6.278 muertes), cáncer de mama (6.213 muertes) y cáncer de próstata (5.855 muertes). En 2012, el cáncer de mama ocupaba el tercer lugar y el cáncer de páncreas el

cuarto, aunque en 2014 han intercambiado sus posiciones.

De acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), si se analizan específicamente las muertes hospitalarias, la principal causa de muertes en los hospitales españoles fueron los tumores (24,2%).

Los **años potenciales de vida perdidos (APVP)** es una medida de mortalidad prematura que pondera las muertes en grupos de edad jóvenes. Es otra óptica con la que mirar el comportamiento de una enfermedad, dando mayor preponderancia a la edad a la que muere una persona que al hecho inevitable de la muerte. Su aplicación permite ordenar las distintas causas de muerte, siendo muy diferente de las que se obtiene con las tasas de mortalidad. En los países con buenos indicadores de desarrollo humano se ha conseguido que las muertes se concentren en las edades extremas de la vida, con lo cual los APVP son cada vez más bajos. En España, los tumores son responsables del 41,9% de los APVP, seguidos de las enfermedades circulatorias con un 18,7% y de causas externas con un 12,1%. El número de APVP es más elevado para los hombres que para las mujeres en casi todas las causas de mortalidad. No es así en el caso de los tumores. Las mujeres, aun teniendo una tasa de mortalidad debida a tumores más baja que la de los hombres, tienen un valor del indicador APVP más elevado para esta causa de muerte. Por lo tanto, podríamos decir que las defunciones por tumores afectan a las mujeres en una edad inferior con respecto a los varones.

2. El paciente oncológico ingresado.

2.1. Datos cuantitativos e impacto económico de los ingresos hospitalarios en Oncología médica.

Debido a su alta prevalencia, el cáncer constituye una de las principales causas de ingreso hospitalario en España. Según los datos publicados en el 2014 por el Instituto Nacional de Estadística, ingresan un total de 4.719.667 pacientes por cualquier causa, y de estos ingresos, 354.720 son debidos a cualquier tipo de cáncer. Sin embargo, y a pesar de suponer menos del 10% de los ingresos, debido a su mayor gravedad, en 2015 los tumores fueron la tercera causa de estancia hospitalaria (3.599.306 estancias), por detrás de las enfermedades del aparato

circulatorio y respiratorio (3.886.462 estancias ambos). De forma similar, de acuerdo con los datos del INE, la principal causa de muerte en los hospitales españoles fueron los tumores (24,2% de todos los casos), lo que traduce también el hecho de que un porcentaje importante de pacientes oncológicos sigue falleciendo en el hospital.

Cuando el paciente oncológico ingresa, puede ser por varios motivos: 1) para completar un estudio diagnóstico que no pueda realizarse de forma ambulatoria; 2) para la administración de quimioterapia, cuya complejidad o duración no permita su administración en el hospital de día; 3) por toxicidad secundaria a la quimioterapia y/o radioterapia; 4) por episodios intercurrentes; y 5) pacientes en situación avanzada y con tratamiento de soporte que están descompensados y cuyo ajuste terapéutico no puede llevarse a cabo en su domicilio, o que por las características de la enfermedad y la situación, requieran tratamiento hospitalario.

El porcentaje de un tipo u otro de pacientes va depender de múltiples factores: zona geográfica, existencia o no de una unidad de atención domiciliaria, existencia o no de un hospital de cuidados paliativos de larga estancia, gestión más o menos diligente de los ingresos/altas, complejidad de los pacientes tratados, horario de apertura de los hospitales de día y tamaño del hospital. Los enfermos ingresados proceden habitualmente del hospital de día, de las consultas externas de Oncología, de las interconsultas que solicitan otros Servicios médicos y quirúrgicos y, en aproximadamente el 50 % de los casos, del Servicio de Urgencias (cuya presión variará según el tamaño del hospital).

De acuerdo a los datos contenidos en un análisis de los ingresos en Oncología en España, el volumen de ingresos referido a población es de 1.000-1.200 al año por cada 500.000 habitantes². El número de camas necesarias para estos ingresos es de 20 a 22 camas por cada 500.000 habitantes, con una estancia media entre 7 y 11 días. Son muchos los factores que influyen en el número de ingresos, aunque el factor más determinante es, con frecuencia, el hecho de que las camas del Servicio de Oncología Médica dan cobertura a los programas de pacientes que precisan cuidados de soporte y paliativos. Hasta un 50% de los pacientes atendidos en los Servicios de Oncología Médica se encuentran en fases muy avanzadas de su enfermedad, dedicando el oncólogo más del 70% de su tiempo a la paliación².

Otro aspecto importante de los ingresos hospitalarios de pacientes oncológicos es su impacto en el uso de recursos sanitarios y en los costes económicos. Gran parte del gasto sanitario dedicado a los pacientes con cáncer está destinado a la atención a los pacientes oncológicos en sus últimos meses de vida^{3,4}. En los últimos años, los análisis económicos se han trasladado al campo de la salud como resultado de la constatación de que los recursos son limitados; sin embargo, el gasto en sanidad cada vez es mayor, mientras que las necesidades son ilimitadas. Por ello, en la toma de decisiones hemos tenido que introducir progresivamente el coste de

oportunidad, es decir determinar qué acciones se verán limitadas en el supuesto de que hagamos un uso desmedido de nuestros recursos. Los análisis de costes asociados al cáncer indican que la mayoría del gasto al final de la vida deriva precisamente de los ingresos hospitalarios, mientras que el coste relativo a los fármacos es de menos del 10%. Por ello, una organización adecuada de los sistemas de cuidados paliativos domiciliarios y en centros de media-larga estancia, además de asegurar una mejor atención y calidad de vida para los pacientes, permitiría limitar el impacto económico de ingresos inadecuados. Es por todo esto, que la valoración adecuada del pronóstico de los pacientes con cáncer avanzado es absolutamente necesaria.

El impacto económico de un cambio en el patrón de atención sanitaria al final de la vida ha sido demostrado en la práctica en algunos estudios. Así, en un estudio descriptivo de 10 años de actividad (1993-2003) de una unidad de soporte paliativo incluida en la cartera de servicio de un Servicio de Oncología médica español, se observó una disminución del número de ingresos, disminución de la estancia media, disminución del número de visitas al Servicio de Urgencias, disminución de las determinaciones analíticas y de los estudios de imagen. El coste económico por paciente y año fue de 315.35 euros, que es lo que aproximadamente cuesta la estancia diaria en un hospital de tercer nivel. La ventaja más importante fue la mejora de la calidad de vida del paciente y de sus familiares durante toda la duración del proceso.

2.2. Motivos de ingreso y evolución cronológica de los ingresos en Oncología médica.

Los motivos de ingreso más frecuentes de los pacientes oncológicos son la disnea, los problemas gastrointestinales, la astenia y el dolor. Estos síntomas se intensifican en la última etapa de la enfermedad, lo cual implica que, en esta etapa, los ingresos son aún más frecuentes. Los pacientes con cáncer de pulmón suelen ser los que más ingresan⁵⁻⁷.

En un estudio realizado en Canadá, Barbera et al⁷ estudia las visitas al Servicio de Urgencias de los pacientes oncológicos durante un periodo de 3 años. De los 91.561 pacientes incluidos, 31.000 pacientes acuden a Urgencias en las últimas dos semanas de su vida y un 71,9% de estas consultas derivan en un ingreso hospitalario. En este estudio, los motivos de ingreso más frecuentes son: el dolor abdominal, el cáncer de pulmón, la disnea, la neumonía y la astenia.

En los últimos años, el número de ingresos de pacientes oncológicos ha cambiado. Pero a pesar de ese cambio, un porcentaje importante de pacientes oncológicos fallecen en el

hospital por la propia enfermedad^{8,9}.

En 2013, un estudio¹⁰ realizado en la planta de Oncología médica del hospital universitario de Wisconsin recoge información precisa sobre los pacientes ingresados, los procedimientos realizados durante el ingreso y supervivencia de los pacientes tras el alta. El estudio se realiza en dos momentos diferentes, una primera fase retrospectiva en el año 2000 y una segunda fase de forma prospectiva en el año 2010. En el 2000, se incluyen 192 ingresos de 151 pacientes correspondientes a 5 meses. En el 2010, durante el mismo periodo de tiempo, se incluyen 149 ingresos de 119 pacientes. Tanto en el 2000, como en el 2010, los tumores que más frecuentemente ingresan son el cáncer de pulmón, el de mama y los tumores gastrointestinales. La estancia media de los pacientes es similar en ambos años: 3 días en el 2000, y 4 días en el 2010. El motivo más frecuente de ingreso es el mal control de síntomas tanto en 2000 como 2010. Muy pocos son los pacientes que ingresan para administración de quimioterapia: 11% en el 2000 y 3% en 2010. También disminuye de un año a otro el ingreso para procedimientos invasivos o pruebas de imagen. La mediana de supervivencia después del alta es de 4,7 meses en el 2000 y al año el 73,5% de esos pacientes fallecen. En el 2010, la mediana de supervivencia tras el alta es de 3,4 meses, con un 74,8% de muertes al año. En ambos periodos de tiempo se objetiva una pobre supervivencia al alta. Pero lo más llamativo es que a pesar del mal pronóstico a 6 meses, muy pocos pacientes se derivan al alta a un hospital de cuidados medios o a programas de cuidados paliativos: tan solo un 24% en el año 2000 y un 23% en el año 2010. Este hecho, como discuten los mismos autores, representa una pérdida de oportunidad de proporcionar cuidados paliativos adecuados al final de la vida.

En este contexto de evaluar el ingreso hospitalario como una oportunidad para detectar las necesidades paliativas del paciente oncológico, son varios los estudios cuyo objetivo es identificar pacientes de mal pronóstico que puedan beneficiarse de una atención temprana de los cuidados paliativos y por consecuente, evitar cualquier tipo de intervención innecesaria. Así, Elsayem et al¹¹ realiza un estudio basado en pacientes oncológicos que acuden al Servicio de Urgencias del MD Anderson durante el 2010 y se objetiva que, de los 9.256 pacientes incluidos, un 58% ingresa al menos una vez, un 13% ingresa en UCI y el 11% muere durante el ingreso. Los motivos más frecuentes de ingreso son la fiebre y dolor. Los pacientes que ingresan por distrés respiratorio o cuadro confusional son los que se asocian a mayor mortalidad.

2.3. Impacto pronóstico del ingreso hospitalario del paciente oncológico.

Existen datos consistentes que apoyan el significado pronóstico negativo del ingreso hospitalario en los pacientes oncológicos, con supervivencias inferiores a 5 meses en algunas series, independientemente del motivo de ingreso^{8,9}. La mayoría de estos datos proceden de estudios en los que el objetivo principal es otro distinto a la determinación de la supervivencia. En un estudio aleatorizado dirigido a medir el impacto que un equipo multidisciplinar de cuidados paliativos puede tener en el ingreso hospitalario¹², se incluyen pacientes con enfermedades limitantes de vida, definidas como aquellas cuyo diagnóstico puede provocar la muerte del enfermo en un año. Entre estas, el cáncer supone el 30% de los ingresos (sin especificar tipo, ni estadio). El objetivo del estudio es evaluar el impacto tanto en la satisfacción de los pacientes y sus familias, los resultados clínicos y el coste a los 6 meses del alta hospitalaria. No hubo diferencias en la supervivencia entre los pacientes que recibían atención integral por Paliativos y en los que recibían cuidados estándar. Un resultado a destacar es que los pacientes que ingresaban por cualquier motivo tenían una supervivencia inferior a 36 días simplemente por el hecho de precisar ingreso.

En trabajos similares, cuando el motivo de ingreso es el control de síntomas, se han observado supervivencias de entre 5 y 30 días¹³. Son varias las publicaciones que sugieren que o bien esta pobre expectativa de vida no es percibida como tal por los oncólogos o bien el patrón de toma de decisiones al alta no se corresponde con las expectativas pronósticas limitadas¹⁴⁻¹⁷. Teniendo en cuenta que aproximadamente el 60% de los pacientes ingresan en un hospital en los últimos tres meses de vida¹⁸, ello implica pérdidas de oportunidad importantes para la atención paliativa de los pacientes.

De hecho, aunque en las decisiones sobre la necesidad de atención paliativa influyen otras consideraciones como los síntomas, la respuesta esperable al tratamiento o el grado de sufrimiento personal o familiar¹⁹, el pronóstico de supervivencia es un factor relevante.

Grudzen et al²⁰ identifica el número de pacientes que se benefician de un plan de cuidados paliativos cuando ingresan desde Urgencias en dos momentos temporalmente distintos, enero 2005 y enero 2009. En esta serie, se incluyen pacientes de todo tipo y, con cáncer hay un 22% en 2005 y un 23% en 2009. En los pacientes oncológicos que ingresan desde el servicio de Urgencias hay un retraso de hasta 6 días en realizar una consulta a la Unidad de Paliativos y, solo un 3% de las interconsultas se realizan al ingreso. En 2009, a pesar de la mayor conciencia de los cuidados paliativos, la consulta al Servicio de Paliativos se retrasa hasta 9 días después y, solo se realiza en el 4% de los pacientes al principio del ingreso. En el estudio de Elsayem et al

publicado en 2016 y del que ya hemos hecho referencia¹¹, los autores intentan identificar pacientes oncológicos de mal pronóstico que ingresan en UCI para que sean derivados antes al Servicio de Paliativos y así evitar intervenciones innecesarias. Ingresan en UCI un 13% de los ingresos y de estos, mueren hasta un 30%. Los pacientes que ingresan en UCI son separados de su familia, tienen síntomas graves de enfermedad, con un corto pronóstico y, además supone un alto coste por el tipo de ingreso. Esto se evitaría con una selección previa de los pacientes.

3. Pronóstico en cáncer.

Los médicos, en la práctica diaria, nos enfrentamos a diversos problemas relacionados con el pronóstico de nuestros pacientes. El término "pronóstico" hace referencia a los posibles resultados de la enfermedad y la frecuencia con la que estos resultados pueden producirse. A partir del momento del diagnóstico de un proceso cualquiera, nada es casual. Una multitud de características en relación con la enfermedad, los antecedentes del paciente, el tratamiento o las condiciones sociales de éste, sean conocidas o no, condicionan la evolución. Estas características se denominan "factores pronósticos". El pronóstico de supervivencia de los distintos tumores, en distintos estadios y con distintas características clínicas es extremadamente variable, más aún que en otras enfermedades. Además de la necesidad clínica de estimar un pronóstico de forma individualizada para decidir sobre las medidas terapéuticas, establecer un pronóstico claro en los pacientes con cáncer es importante tanto para los propios pacientes como para sus familiares. "¿Cuánto tiempo me queda, doctor?" es una pregunta frecuente en pacientes con cáncer²¹, especialmente en estadios avanzados de la enfermedad. La importancia del pronóstico y la predicción del curso o resultado de la enfermedad, tiene varios objetivos. Para el clínico es esencial informar a los pacientes y a los familiares sobre el futuro de su enfermedad y guiar la decisión terapéutica sobre tipo de tratamiento, inclusión en ensayos clínicos o valorar la necesidad de incluir al paciente en un programa de cuidados paliativos domiciliarios u hospitalarios o bien de derivarlo a un centro hospitalario de cuidados medios (HCM) o de atención paliativa (según el modelo anglosajón del *hospice*). Un dominio de calidad en la integración precoz de los cuidados paliativos en los pacientes con enfermedad metastásica, es reconocer aquellos pacientes con pronóstico inferior a 6 meses para valorar necesidad de un *hospice*²². Por el contrario, un indicador de

mala calidad de cuidado es la derivación muy tardía, de pacientes con expectativa de pocos días de vida, al *hospice* o a otros programas de cuidados paliativos^{23,24}. Al igual pasa con la quimioterapia; que administrada en un paciente con mal estado general y mal pronóstico a corto plazo, puede suponer complicaciones graves para el mismo²⁵.

En lo que concierne al propio paciente, conocer su pronóstico es importante para organizarse al final de la vida. Los pacientes con cáncer avanzado que tienen percepciones optimistas del pronóstico de su enfermedad son los que con más frecuencia reciben tratamientos agresivos^{26,27}, a la par que innecesarios. Cuando un paciente es conocedor del pronóstico al final de su vida es más probable que evite cualquier procedimiento invasivo y agresivo y tome decisiones más adecuadas. El caso contrario, de información inadecuada, se asocia a un empeoramiento de su calidad de vida, mayores costes sanitarios e incluso, peor duelo por parte de los cuidadores²⁸⁻³⁰.

A pesar de su necesidad y uso habitual, la estimación pronóstica es difícil y depende de la habilidad por parte del facultativo, que también influirá en la toma de decisiones derivadas de ese pronóstico.

Cuando damos un pronóstico hacemos dos cosas. Una es formular (prever) y otra es comunicar (predecir)^{15,31}. A la hora de formular un pronóstico podemos ser subjetivos y basarnos en la intuición o podemos ser objetivos y basarnos en los factores o modelos pronósticos ya validados. La mayoría de profesionales tienden a no usar modelos pronósticos complejos y habitualmente prefieren, por su rapidez y facilidad de usar, la realización de un cálculo intuitivo de la misma, lo que constituye la llamada predicción clínica de la supervivencia (PCS). Algo frecuente es que a la PCS se asocien factores pronósticos al que cada profesional asigna adicionalmente un valor subjetivo. Esto junto con la experiencia clínica y la personalidad del médico, crea unas estimaciones pronósticas heterogéneas y que, como veremos luego de forma más detallada, tienden a ser excesivamente optimistas^{32,33}.

3.1. Principios para elaborar un pronóstico.

Elaborar un pronóstico no es un proceso único, sino que a lo largo del curso de la enfermedad debe realizarse de forma repetida. El pronóstico de un paciente es variable en el tiempo y va a cambiar en función de la respuesta a los tratamientos recibidos, del desarrollo de posibles complicaciones de la enfermedad oncológica y de las comorbilidades del paciente³⁴. Estos

cambios hay que tenerlos presentes tanto para mantener informado al paciente como para valorar un cambio en la actitud terapéutica tras una progresión o debido a un ingreso, ya que puede cambiar el pronóstico.

Los factores pronósticos no son los mismos para todos los tumores, sino que dependen del estadio en que esté de la enfermedad (Tabla 1). Los estadios tempranos van a estar más condicionados por la biología del tumor (tamaño, histología, estado mutacional); sin embargo, los estadios avanzados (definidos como enfermedad metastásica o enfermedad localmente avanzada e irresecable) van a estar influenciados sobre todo por factores relacionados con el paciente (disnea, anorexia, delirio, etc)¹⁶.

| Tabla1. Diferencias entre factores pronósticos en tumores con estadios precoces y estadios avanzados. Adaptado de Hui et al ³⁵ . | | |
|---|--|--|
| Variable | Enfermedad localizada | Enfermedad metastásica |
| Pronóstico | Años, décadas | Meses, semanas, días |
| Cohorte del estudio | Específica de un tumor Tiempo de diagnóstico | Todos los tumores Admisión a paliativos u <i>hospice</i> |
| Factores pronósticos | Clínicos: Estadio, parámetros de laboratorio Patológicos: Histología, grado Moleculares: Genes, microarray Tratamiento | Clínicos: Síntomas, parámetros de laboratorio Patológicos: No Moleculares: No Tratamiento |
| Herramientas | Scores: IPI Programas: Adjuvant online! | Scores: PaP, PPI Programas: PPS |
| Implicaciones | Supervivencia global Peor pronóstico → Nuevos tratamientos más intensos. Nuevos tratamientos → Cambios en los factores pronósticos | Planes al final de la vida Peor pronóstico → Limitación del esfuerzo terapéutico. Limitar esfuerzo terapéutico → Mismos factores pronósticos |

Dado que un solo factor pronóstico no es suficiente para recoger toda la información relevante, generalmente es necesario generar modelos pronósticos en los que varios factores contribuyen con pesos variables a determinar el pronóstico del paciente. Tanto en la evaluación de dichos modelos como en la evaluación aislada de un solo factor pronóstico, un

aspecto clave es determinar la precisión o exactitud. La precisión varía dependiendo del investigador y sobre todo de la población del estudio, por lo que la aplicación de un modelo a una población distinta puede modificar sus resultados. Los dos aspectos fundamentales para valorar la precisión son la discriminación y la calibración^{36,37}.

En los modelos dirigidos a estimar el pronóstico de supervivencia, la discriminación refleja la capacidad para diferenciar entre los pacientes que mueren y los que viven en un periodo concreto de tiempo. El estadístico usado es el índice C. Su valor está entre 0,5 y 1. Para que sea significativo, el 95% del intervalo de confianza no debe cruzar el 0,5. La sensibilidad del índice C es baja, por ello al añadir un nuevo factor pronóstico a un modelo existente, es necesario reclasificar la calibración estadística para ver el grado de mejora al asociar el nuevo factor^{38,39}.

La calibración representa la coincidencia entre la probabilidad de supervivencia predicha por el modelo y la realidad. Un modelo pronóstico tiene una buena calibración si el test de *Hosmer–Lemeshow* tiene un valor de p mayor de 0,5.

Por último, no hay que olvidar que la exactitud en el pronóstico debe ser estimada con sensibilidad, especificidad y valor predictivo. Además, la muerte es un evento probabilístico, por lo que el tiempo exacto de la misma no puede ser predicho con certeza⁴⁰ y siempre habrá pacientes que viven más de lo estimado y otros que morirán antes de lo esperado⁴¹. A pesar de estas limitaciones, es prioritario mejorar la precisión de nuestra predicción de la supervivencia porque eso nos ofrece una mayor confianza a la hora de comunicarnos con los pacientes y sus familiares y nos ayuda a clarificar las decisiones terapéuticas.

3.2. Factores pronósticos.

Como hemos mencionado, los factores pronósticos como el tamaño tumoral, estadio, grado, mutaciones, etc son importantes en pacientes no metastásicos, pero no tanto en pacientes con enfermedad avanzada^{42,43}. Los factores pronósticos en pacientes con enfermedad avanzada, que son los relevantes para este trabajo de tesis, podemos dividirlos en dos grupos: factores clínicos del propio paciente y factores de laboratorio.

3.2.1. Factores pronósticos clínicos.

Destaca el síndrome de las 4 D: descenso del *performance status* (situación funcional, PS), la disfagia y síndrome de anorexia-caquexia, el *delirium* y la disnea¹⁶. El síndrome de caquexia-anorexia se asocia a una elevada respuesta inflamatoria y un pobre estado nutricional⁴⁴. Teunissen et al⁴⁵ objetiva que la presencia de náuseas, disfagia, disnea y confusión en pacientes ingresados en una planta de Cuidados Paliativos son factores clínicos independientes que influyen en una peor supervivencia. Así, la supervivencia empeora a mayor número de factores pronósticos; los pacientes con 4 factores pronósticos tenían un 60% más de posibilidad de morir al mes comparado con los aquellos que no presentaban esos factores. El *delirium* es otro factor asociado con una pobre supervivencia^{34,46}. Sin embargo, puede ser potencialmente reversible en algunos pacientes y en otros, ser irreversible y formar parte de la situación de agonía en los últimos días del paciente⁴⁷. Conocido es también que la presencia de disnea de reposo se asocia a una peor supervivencia⁴⁸.

3.2.2. Factores pronósticos de laboratorio.

Existen varios parámetros analíticos que influyen en el pronóstico. Los marcadores de respuesta inflamatoria, como la elevación de la PCR (proteína C-reactiva), la presencia de leucocitosis y la linfopenia están asociados con una pobre supervivencia⁴³. Otros factores son la hipoalbuminemia (asociada con malnutrición), hipercalcemia (relacionada con la progresión tumoral), hiponatremia o una LDH (enzima lactato deshidrogenasa) elevada^{35,49,50}.

4. Modelos pronósticos en cáncer.

4.1. Modelos pronósticos:

Desarrollo y limitaciones para su aplicación clínica.

Como se ha indicado anteriormente, los factores pronósticos se pueden combinar en un "modelo de pronóstico" para mejorar la capacidad de predicción. En la práctica, este proceso tampoco es simple, por varios motivos. Por un lado, el principio de la diversidad biológica entre los individuos, por su recombinación genética, nos hace diferentes en la susceptibilidad de contraer enfermedades, mostrando diferentes manifestaciones de una misma enfermedad y, por tanto, existirá un espectro amplio de variación entre los pacientes. Por otra parte, el factor tiempo es también relevante porque las enfermedades se desarrollan y progresan en el tiempo. Los pacientes consultan en diferentes tiempos y en diferentes estadios de la enfermedad, con diferentes combinaciones de signos y síntomas.

Si no se dispone de modelos pronósticos válidos, la estimación del pronóstico no deja de ser una determinación subjetiva basada en el juicio clínico de un médico, que la mayoría de veces tiene una baja correlación con los resultados verdaderos⁵¹, especialmente en pacientes con enfermedades avanzadas.

En este contexto, en un artículo de consenso publicado en 2010 se identifican las prioridades en la investigación de los sistemas pronósticos⁵². Los autores concluyen que cualquier herramienta pronóstica debe responder a 5 preguntas básicas: 1) ¿Cómo de válida es esa herramienta pronóstica?, 2) ¿Puede identificar grupos homogéneos que participen en futuras investigaciones?, 3) ¿Cómo se mide su impacto en la práctica clínica? 4) ¿Es capaz de proporcionar adecuada información de la supervivencia a familiares y pacientes? 5) ¿Es una herramienta fácil de usar?

Sin embargo, a pesar de las herramientas desarrolladas, pocas han sido formalmente evaluadas en estudios de impacto y pocas implementadas en la práctica diaria habitual.

Para la generación de modelos pronósticos, se suelen combinar los distintos factores relevantes para el pronóstico. Esto se lleva a cabo bien, estratificando a los pacientes de acuerdo a la existencia o no de una serie de factores pronósticos o bien, lo más habitual, mediante técnicas estadísticas de análisis multivariante. Este tipo de análisis estadístico nos permite determinar las contribuciones independientes de varios factores a una complicación o

desenlace. En muchas situaciones clínicas, la manipulación experimental del grupo de estudio no es factible, ética o práctica y en estas circunstancias, el análisis multivariante puede ser útil para evaluar la asociación entre múltiples factores de riesgo y un desenlace.

Los 3 tipos de análisis multivariante que comúnmente se usan en investigación clínica son: el análisis de regresión múltiple lineal, el análisis de regresión múltiple logística y el análisis de regresión de Cox. El análisis de regresión de Cox se usa cuando el desenlace es longitud o duración en el tiempo para alcanzar un evento (tiempo desde el momento del diagnóstico a la muerte), y es el más utilizado en modelos pronósticos de supervivencia como el que nos ocupa en este trabajo.

Estos modelos pronósticos toman en cuenta el patrón de covariación o correlación entre las variables estudiadas. Generalmente, los mejores modelos tienden a incluir variables que están altamente correlacionadas con la variable de desenlace, pero no fuertemente interrelacionadas entre sí. Esto refleja una contribución independiente para predecir la variable de desenlace. Así permiten calcular un índice pronóstico, que será transformado en una probabilidad de supervivencia para un período de tiempo dado en grupos de pacientes.

Los modelos pronósticos se desarrollan para ser aplicados a pacientes nuevos, que proceden de diferentes países, diferentes centros e incluso de diferentes años. Es decir, los modelos se aplican a pacientes distintos, pero con características similares a los pacientes en los que se desarrolla el modelo. Esto lleva a plantearnos si el diseño, desarrollo y validación del modelo son adecuados. Por ello, para cumplir su función de aplicación a la práctica clínica, cualquier modelo pronóstico debe pasar por tres etapas:

- 1) Desarrollo de un modelo pronóstico multivariante que incluya la identificación de predictores que aporten buen rendimiento predictivo al modelo⁵³.
- 2) Validación del modelo. Esta validación puede realizarse en la misma serie mediante procedimientos de partición o de *bootstrap*^{54,55}. Sin embargo, es preferible realizar una validación en una cohorte prospectiva de pacientes^{54,56}. Idealmente, la validación externa con pacientes de diferentes centros, y usando diferentes definiciones y medidas de los predictores y de los resultados, ofrece una seguridad adicional para el modelo⁵⁴.
- 3) Impacto, es decir cuantificar si el uso clínico del modelo es capaz de mejorar las decisiones e incluso si es capaz de mejorar los resultados clínicos. Los estudios realizados para validar y medir el impacto clínico difieren tanto en su diseño como en los resultados y el análisis estadístico.

Por lo tanto, la aplicación de los modelos pronósticos tiene varias limitaciones⁵⁷:

1. Extrapolación vs validación. La mayoría de modelos se desarrollan en casos secundarios que ya han sufrido el evento a estudio. Luego, se aplican a casos primarios, con lo que el rendimiento predictivo puede disminuir. Como ejemplo de ello, el modelo *Adjuvant!* que ha sido utilizado durante mucho tiempo para objetivar el beneficio de la quimioterapia adyuvante en mujeres con cáncer de mama estadio I y II⁵⁸ fue validado⁵⁹ en una cohorte independiente de 4083 pacientes, consiguiendo que los resultados a 10 años predichos y observados estuvieran dentro del 1% tanto para supervivencia global, como para la supervivencia específica por cáncer de mama, aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos.
2. Predicción adecuada vs utilización. No todos los modelos usados tienen una adecuada predicción. Todos conocemos el modelo Framingham⁶⁰ (riesgo de enfermedad cardiovascular) o el modelo APACHE⁶¹ (mortalidad en pacientes críticos). Son modelos ampliamente usados por la relevancia de los resultados que predicen y por su validez aparente, pues nos ayudan a tomar decisiones en la práctica habitual. Sin embargo, su índice C es tan solo de 0,7. Otro aspecto que debemos tener en cuenta es que el papel de los modelos pronósticos va a depender de la circunstancia clínica y de que el grupo en el que se han desarrollado sea más o menos seleccionado. Así en 2008, Chow et al⁶² describe un modelo pronóstico para pacientes con cáncer avanzado que precisan radioterapia paliativa. Este modelo se crea a partir de una serie retrospectiva de 395 pacientes tratados en un servicio de Oncología radioterápica. Después de evaluar múltiples factores de riesgo, los autores identifican tan solo tres factores de riesgo sencillos que son el tumor primario (cáncer de mama vs no cáncer de mama), el sitio de las metástasis (óseas vs otras localizaciones) y el índice de Karnofsky (≥ 60 , <60). Con estos 3 factores, logran identificar tres grupos de pacientes con diferentes implicaciones clínicas. Sin embargo, al realizar la validación externa, su precisión es baja con un índice C de 0,65. Y, por otro lado, este modelo tiene una aplicabilidad limitada, porque se ha sido desarrollado en grupo muy seleccionado de pacientes y es poco útil en cualquier otro grupo de pacientes, como por ejemplo con expectativas de vida cortas, en los cuales no influye tanto el tipo de tumor primario.
3. Uso clínico. Para poder aplicar un modelo pronóstico es necesario que la definición de sus predictores sea clara y, además, que tengan medidas reproducibles con los métodos usados en la práctica diaria. Un ejemplo de ello es el PPI⁶, una escala pronóstica

desarrollada en pacientes ingresados en un *hospice* que tiene un elevado valor predictivo de supervivencias inferiores a 6 semanas, pero que, por el tipo de variables utilizadas, no es aplicable al paciente oncológico en general.

4. Cambios en el tiempo. La aparición de mejoras en el diagnóstico o en el tratamiento puede cambiar el pronóstico de los pacientes y, por tanto, limitar la aplicación de los modelos.

Aunque lo ideal sería validar los modelos pronósticos ya existentes, en la realidad lo que ocurre es que cuando seguimos investigando y aparecen datos nuevos, estos son utilizados para el desarrollo de otros modelos pronósticos. Así, por ejemplo, existen hasta 60 modelos pronósticos para predecir la supervivencia en mujeres que han sufrido un cáncer de mama. Otro problema habitual con la validación de los modelos es que el número de pacientes incluidos suele ser menor que en el modelo original. Esto lleva a que el nuevo modelo sea más subjetivo e incluso menos generalizable que el original. Si al validar un modelo pronóstico en otra población aparece un bajo rendimiento, lo normal es intentar actualizar el modelo para mejorar su estabilidad y generalización. La actualización del modelo incluye una recalibración de los factores pronósticos ya existentes o incluso, una revisión del modelo, incluyendo datos nuevos. Estos ajustes deben de realizarse antes de su aplicación clínica, porque su principal objetivo no deja de ser ofrecernos estimaciones, lo más reales posibles, de resultados probables que nos sirven de ayuda a la toma de decisiones junto con las guías clínicas y nuestra experiencia.

Existen muchos modelos clínicos desarrollados y muy pocos han validado su rendimiento predictivo en nuevos pacientes, o han validado su impacto en la toma de decisiones y el resultado en los pacientes^{16,40,48}.

4.2. Modelos pronósticos específicos de cada enfermedad neoplásica.

Hay una literatura muy extensa de modelos pronósticos al diagnóstico de la enfermedad tumoral, en el momento de la recaída o al debut de la enfermedad metastásica que nos permiten clasificar desde el punto de vista pronóstico a los pacientes y tomar decisiones sobre

el tratamiento. Cada modelo se ha desarrollado para una neoplasia específica y solo es aplicable a la misma.

La mayoría de los modelos pronósticos por tipo de neoplasia comparten variables similares como son el estadio de la enfermedad y el estado funcional del paciente, y generalmente se han establecido para determinar el pronóstico en el momento del diagnóstico inicial o de la primera recaída. El peso principal en esos modelos lo tiene el estadio tumoral, definido de acuerdo al sistema TNM. Este no es más que una agrupación pronóstica que define grupos con diferentes supervivencias relevantes para la toma de decisiones. Ahora bien, en fases avanzadas de la enfermedad es más difícil determinar con sistemas pronósticos validados cuál va a ser el pronóstico de supervivencia, por ello se han desarrollan distintas herramientas con el fin de mejorar esa predicción.

Tomamos a modo de ejemplo un modelo pronóstico al diagnóstico de la enfermedad precoz en el cáncer de mama (tumor más frecuente en mujeres) y un modelo en el momento del primer diagnóstico de enfermedad metastásica en el cáncer de colon (tumor más frecuente en ambos sexos).

En el cáncer de mama localizado, estadios I y II, la elección del tratamiento adyuvante estará apoyada por la estimación clínica del riesgo de recaída y del riesgo de muerte, así como por el probable beneficio del tratamiento. Esta estimación depende del estadio de la enfermedad, de las características patológicas del tumor y de la eficacia del tratamiento^{63,64}. La predicción del beneficio absoluto que aporta un tratamiento adyuvante con quimioterapia u hormonoterapia en mujeres con cáncer de mama estadio I y II es un proceso complejo, que requiere la información sobre el pronóstico y la eficacia de las distintas opciones de tratamiento. Es por esto que existen múltiples modelos o herramientas que nos permiten individualizar en cada paciente. Los modelos capaces de predecir supervivencia en mujeres con cáncer de mama operables más conocidos son el *Adjuvant!*^{58,59} ya mencionado y el *Nottingham prognostic index (NPI)*⁶⁵⁻⁶⁷.

Adjuvant! es una web utilizada hasta hace poco tiempo para objetivar el beneficio de la quimioterapia adyuvante en mujeres con cáncer de mama estadio I y II. Predice para cada paciente la supervivencia global a los 10 años, supervivencia específica por cáncer de mama y supervivencia libre de progresión con tratamiento adyuvante y sin él. Las variables incluidas son: la edad, el tamaño del tumor, el número de ganglios positivos, el grado del tumor, el estado del receptor de estrógenos y el tipo de tratamiento adyuvante. El riesgo estimado por

el *Adjuvant!* está basado en la supervivencia global observada en mujeres con cáncer de mama diagnosticadas entre 1988 y 1992⁵⁸. Cuando este modelo se valida de forma independiente en Canadá⁵⁹, se observa que es una herramienta fiable y que las diferencias entre los resultados predichos y los observados son menores de un 2% ($p < 0,05$), a excepción de un determinado grupo de mujeres de riesgo. Sin embargo, las mujeres menores de 35 años con o sin factores de riesgo adicionales requieren un ajuste para poder obtener una predicción fiable de su pronóstico.

En el cáncer de colon también hay múltiples factores pronósticos conocidos tanto clínicos como moleculares, como son: los niveles elevados de LDH⁶⁸, el *performance status*, la albúmina, las transaminasas, el valor del CEA y del CA 19.9, el grado histológico, la localización del tumor primario, o las mutaciones de EGFR. Pero no hay ningún consenso que considere cuál de ellos es el más válido.

Para el cáncer de colon metastásico en primera línea de tratamiento, se crea la clasificación pronóstica de Köhne⁶⁹, a partir de una serie retrospectiva de 142 pacientes de un solo centro. Los factores pronósticos estadísticamente significativos en el análisis multivariante son: el ECOG, la resección del tumor primario, los niveles altos de fosfatasa alcalina, la hipoalbuminemia y el número de localización de las metástasis. Permite clasificar a los pacientes en 3 grupos diferentes: 1) buen pronóstico para los que tienen una media de supervivencia de 20 meses, 2) pronóstico moderado para aquellos con una media de supervivencia de 15,7 meses y 3) pacientes de mal pronóstico con una media de supervivencia de 6,8 meses. Es la puntuación más utilizada, aunque su validez no está universalmente reconocida. En 2013 se validó esta clasificación en una serie independiente⁷⁰ de 290 pacientes, cuyos resultados condujeron a que se cuestionara la relevancia del modelo. Los pacientes se clasificaban también en tres grupos diferentes, en función de la supervivencia media, pero la diferencia en la supervivencia era significativa entre el grupo de buen y mal pronóstico ($p < 0,01$) y entre el grupo de moderado y mal pronóstico ($p < 0,01$) y no así entre los grupos de buen y moderado pronóstico ($p = 0,5$). Los dos factores pronósticos estadísticamente significativos en el análisis multivariante fueron el *performance status* 0/1 y el recuento de leucocitos $< 10 \times 10^9/L$.

5. Pronóstico en pacientes con cáncer avanzado.

5.1. Valoración clínica del pronóstico en pacientes con cáncer avanzado:

Predicción clínica frente a escalas de situación funcional.

5.1.1. Predicción clínica de la supervivencia.

La predicción clínica de supervivencia (PCS), que ha sido la forma tradicional de estimar el pronóstico, es imperfecta, pero se correlaciona con la supervivencia real de los pacientes⁴³ aunque esta correlación sea pequeña. La PCS se define como la habilidad por parte del médico de estimar la probable supervivencia que le queda al paciente. Se considera que una PCS es errónea cuando resulta en más del doble o menos de la mitad que la verdadera. Dos tercios de este error suele ser por optimismo y un tercio por pesimismo⁷¹⁻⁷⁴. Como ejemplo de ello, tomamos un estudio prospectivo publicado en el año 2000, en el que se incluyeron 468 pacientes terminales incluidos en programas paliativos ambulatorios y evaluados por 343 médicos. El objetivo era conocer la precisión de la predicción clínica. La media de supervivencia de los pacientes fue de 24 días. Tan solo un 20% de los casos tenían una estimación de la supervivencia precisa, mientras el 63% eran determinaciones imprecisas a la par que optimistas¹⁴. Vigano et al⁷⁵ evaluó de forma prospectiva a 210 pacientes con cáncer avanzado y la valoración clínica de la estimación de la supervivencia proporcionada por sus médicos. En el estudio se objetivó que la supervivencia tenía una sobreestimación media de 1,1 meses.

En otra revisión publicada en el 2001 por Chow et al⁷⁶, se objetiva que la estimación de la supervivencia es optimista en 9 de los 12 estudios implicados. Distintas son las publicaciones que confirman este optimismo en la predicción clínica de la supervivencia⁷⁷⁻⁷⁹.

En este sentido, otro metaanálisis es publicado en 2003⁵¹ con 1500 pacientes con cáncer avanzado. En esta revisión, Glare et al observa que la estimación pronóstica es correcta en tan solo un 25% de los casos con un margen de error de una semana, un 43% de las estimaciones tienen un margen de error de 2 semanas y un 61% de ellas tienen una diferencia de hasta 4 semanas. Sus resultados sugieren que la supervivencia es un 30% menor que la esperada, lo que demuestra la tendencia a un pronóstico optimista por parte del médico responsable del paciente. Por tanto, podemos confirmar que la PCS por si sola puede ser imprecisa e incluso tiende a estar sobreestimada.

Entre los factores que pueden influir en esta imprecisión está la relación médico-paciente⁸⁰. Por cada año de relación médico-paciente, la probabilidad de margen de error en la predicción aumenta un 12%. Podríamos pensar que la experiencia del clínico especialista mejora la predicción, aunque no hay datos que lo avalen y de hecho, la precisión de la predicción no depende de los años de experiencia. En un estudio comparativo entre un joven especialista y un especialista de más de 10 años de experiencia, se objetiva que la precisión en la estimación es similar (alrededor de un 60%)⁸¹. Así, aunque se realice por parte de un médico especialista en Oncología y/o Paliativos, esta predicción puede ser imprecisa, lo que hace inadecuado el abordaje diagnóstico y terapéutico y, en el caso de pacientes con cáncer avanzado, puede llevar a la pérdida de oportunidades de tratamiento paliativo al final de la vida.

Como vemos, a pesar de que la evaluación del pronóstico en la clínica habitual es de vital importancia en el contexto de los pacientes con enfermedad avanzada y con una supervivencia esperable limitada, la predicción clínica es inexacta y no es por ello extraño que se hayan llevado a cabo múltiples estudios en la población de pacientes paliativos intentando mejorarla con distintas escalas.

5.1.2. Escalas de situación funcional.

Los índices pronósticos más usados en pacientes con cáncer son los referentes a la situación funcional⁷² o *performance status* (PS) en los que se incluyen el índice de Karnofsky (KPS) y la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG].

5.1.2.1. Índice de karnofsky (KPS).

Este índice surge en 1949 para evaluar la utilidad de la quimioterapia en el control de la enfermedad tumoral⁸², y se edita como capítulo de un libro, razón por la que el artículo original no está en PubMed. Se describen cuatro criterios que evalúan dicha utilidad, que son: la mejoría subjetiva del paciente, la mejoría objetiva, el *performance status* y la duración de la remisión de la enfermedad o supervivencia. El *performance status*⁸³ no es más que una escala numérica que evalúa el grado de independencia del paciente en llevar a cabo su autocuidado y las actividades diarias. Consta de 11 categorías (tabla 2), cuyo rango está entre la actividad normal (100) y la muerte (0).

| Tabla 2. Índice de Karnofsky (KPS). | |
|--|--|
| 100 | No hay evidencia de enfermedad. |
| 90 | Capaz de mantener una actividad normal; mínimos síntomas o signos de enfermedad. |
| 80 | Actividad normal con algún esfuerzo, algunos síntomas o signos de enfermedad. |
| 70 | Cuida de sí mismo; incapaz de mantener una actividad normal o realizar tareas activas. |
| 60 | Requiere asistencia ocasional, pero es capaz de atender por sí mismo la mayoría de sus necesidades personales. |
| 50 | Requiere una asistencia considerable y frecuentes cuidados médicos. |
| 40 | Discapacitado. Requiere cuidados y asistencia especiales. |
| 30 | Gravemente discapacitado. Está indicado su ingreso hospitalario, aunque su muerte no es inminente. |
| 20 | Muy enfermo; es necesaria la hospitalización y tratamiento de soporte activo. |
| 10 | Moribundo: el desenlace fatal se acerca rápidamente. |
| 0 | Muerte. |

En 1980, se estudió su fiabilidad y su validez⁸⁴; para ello se escogieron pacientes con una supervivencia esperada de entre tres meses y un año. Se incluyeron dos grupos de pacientes: un grupo de 52 pacientes ingresados (durante el ingreso tenían dos valoraciones con una semana de diferencia cada una) y otro grupo de 52 pacientes ambulatorios (en estos se hacía una primera valoración en la consulta y la otra se hacía en casa). La valoración era hecha por un enfermero o un trabajador social. No se encontraron diferencias entre los valores recogidos por el trabajador social y los valores recogidos por el enfermero. Los resultados más relevantes fueron: 1) El KPS evaluado fuera del hospital era mayor que el determinado intrahospitalario, quizá por la tendencia que tienen los pacientes de minimizar sus síntomas cuando acuden a la consulta, 2) se estudió la relación del empeoramiento del KPS con la supervivencia, demostrándose que cuanto mayor era el deterioro funcional, menor era la supervivencia y 3) en cuanto a la validez, el KPS se correlacionó fuertemente con variables referidas a la función física y menos con las referentes al estado psicológico (Tabla 3)

El estudio concluyó que el KPS tiene una fiabilidad moderada-alta.

| Tabla 3. Variables usadas en el análisis de validez del índice de karnofsky ⁸⁴. | |
|---|--|
| Apetito | ¿Cómo ha sido su deseo por la comida en los últimos días? |
| Descanso nocturno | ¿Cómo ha descansado en las últimas noches? (Bien, regular, mal) |
| Equilibrio | ¿Ha tenido alguna dificultad en mantener el equilibrio en los últimos días? (sí/no) |
| Dificultad en las escaleras | ¿Ha tenido alguna dificultad en subir o bajar escaleras en los últimos días? (sí/no) |
| Nivel de dolor | ¿Cuánto dolor tienes? (Cero, no dolor y 100 es el máximo dolor) |
| Felicidad | ¿Cómo se ha sentido en los días previos? (Feliz, muy feliz o nada feliz) |
| Afecto positivo | Número de “Sí” respuestas a 5 preguntas sobre experiencias positivas en las últimas semanas. |
| Afecto negativo | Número de “No” respuestas a 5 preguntas sobre experiencias negativas en las últimas semanas. |
| Satisfacción con la vida | ¿Qué expresión asemeja a cómo se siente en la vida en general? (Entre 7 de feliz a terrible) |
| Estado general | ¿Cómo es su estado general ahora en una escala de cero a 100? |
| Adaptado de Cancer 1980; 45:2220–2224. | |

Por lo tanto, por su facilidad de uso, se convierte en un buen indicador del estado funcional del paciente. Una mejoría en el KPS puede ser usada como medida objetiva de posible respuesta al tratamiento. Por último, el KPS no es una buena herramienta para reflejar variaciones en el aspecto psicosocial del paciente.

En 1984⁸⁵, se analizó la validez y fiabilidad del KPS en pacientes ingresados en un *hospice*. Lo importante de este estudio es que se objetivó que por cada aumento de nivel en la escala de Karnofsky, la supervivencia mejoraba 15 días. Pero, cuanto mejor estaba el paciente, es decir cuanto mayor era el índice de Karnofsky, la probabilidad de error era mayor y más difícil era predecir la supervivencia. Evans et al demostró también una correlación moderada entre el KPS y la supervivencia⁸⁶.

5.1.2.2 Escala ECOG

La escala ECOG es desarrollada en 1960 por el *Eastern Cooperative Oncology Group* como alternativa al KPS. Se compone de 6 categorías cuyo rango abarca desde actividad normal con una puntuación de 0 a la muerte con una puntuación de 5 (tabla 4).

Es una puntuación muy sencilla que ofrece una aproximación aceptable de la supervivencia tanto en el contexto de determinadas neoplasias avanzadas, por ejemplo, en el cáncer de pulmón²⁸, como en la población general de pacientes con cáncer en tratamiento paliativo⁸⁷.

| Grado | ECOG |
|-------|---|
| 0 | Totalmente activo. Asintomático. |
| 1 | Restricción actividad intensa. Capaz de trabajo ordinario. |
| 2 | Ambulatorio y capaz de autocuidados. Incapaz para trabajar. Levantado más del 50% del tiempo despierto. |
| 3 | Capaz de algún autocuidado. Vida cama-sillón más del 50% del tiempo despierto. |
| 4 | Incapacidad total. Silla-cama el 100% del tiempo despierto. |
| 5 | Muerto. |

5.1.2.3. Escala de Karnofsky o escala ECOG.

No existen ventajas de una escala sobre la otra. Podríamos pensar que el ECOG al ser más sencillo, es más preciso, pero en pacientes con un pobre estado funcional puede llevar a una inadecuada simplificación⁸⁸. En un estudio se objetiva que el ECOG es mejor que el KPS en pacientes con cáncer de pulmón⁸⁹. Y otros estudios, sin embargo, demuestran una mayor fiabilidad intraobservador para el KPS⁹⁰ mientras que otros muestran una mayor fiabilidad interobservador para el ECOG⁹¹.

5.1.2.4. Limitaciones de las escalas de situación funcional.

Tanto el KPS como el ECOG son herramientas básicas usadas en la práctica clínica. Por un lado, el PS nos ayuda a tomar decisiones de si un paciente es candidato o no a recibir tratamiento activo o solamente tratamiento sintomático y por otro, es una herramienta indispensable en la elección de pacientes en los ensayos clínicos.

Esto lleva a plantearnos una pregunta ¿Cómo es posible que un valor subjetivo asignado de forma tan sencilla tenga el mismo o incluso mayor significado pronóstico que otros valores objetivos? Y de aquí surgen las posibles críticas o limitaciones que tiene el PS.

Una crítica al PS es su subjetividad. Precisamente por ello, en un intento de disminuir esa subjetividad, se ha buscado combinar estas escalas con síntomas clínicos concretos⁴³, lo que parece mejorar su utilidad pronóstica. Morita et al estudió la relación entre el KPS y los síntomas clínicos en 95 pacientes ingresados en un *hospice*. Los síntomas asociados con 3 y 6 semanas de supervivencia fueron edemas, disnea de reposo, delirium y un KPS de 10 o 20⁹².

Otra crítica al PS es su posible influencia en la supervivencia si se utiliza para tomar decisiones, lo que conduciría a una suerte de “profecía autocumplida” cuando se aplica para determinar el pronóstico. Sin embargo, son múltiples los estudios que demuestran el valor pronóstico del KPS en distintos tumores^{89,93-95} y también en otras enfermedades⁹⁶ con o sin tratamiento activo. En cualquier caso, el KPS es una herramienta que usamos para medir la capacidad funcional de un paciente. Y el paciente oncológico, tanto por la propia enfermedad como por los efectos secundarios de la quimioterapia, va a tener una serie de complicaciones que, por un lado, van a influir en su supervivencia y, por otro, van a limitar su independencia y su capacidad funcional, definiendo así su clasificación KPS. Entendido de este modo, el KPS puede ser predictor de supervivencia y traduce la asociación de la limitación funcional con la mayor carga de enfermedad tumoral y, en consecuencia, con un mal pronóstico.

Un tercer problema potencial del KPS es la relevancia que pueden tener para su cálculo las secuelas funcionales generadas por comorbilidad previa o por complicaciones de la neoplasia, lo que puede limitar su asociación con la supervivencia. Al evaluar la situación funcional de un paciente, es preciso saber si ha habido algún deterioro brusco y agudo secundario a alguna complicación clínica intercurrente que sea temporal y reversible. Es importante también, mencionar que pacientes con el mismo PS pueden tener supervivencias diferentes, ya que esto

puede llevar a errores. Para ello, nos remitimos a dos ejemplos: Una paciente con una única metástasis cerebral reseca por cáncer de mama, sin evidencia de enfermedad a otro nivel y con una hemiplejía severa secundaria. Esta paciente va a precisar ayuda para todas las actividades básicas de la vida diaria y, sin embargo, puede tener una supervivencia prolongada. En el otro extremo, pongamos el ejemplo de un paciente con una enfermedad rápidamente progresiva, como un cáncer microcítico de pulmón con metástasis hepáticas. El paciente puede no tener limitación funcional alguna, y tener un mal pronóstico a muy corto plazo. Con estos dos ejemplos es fácil entender que la supervivencia va a estar influenciada por otros factores como son: la histología del tumor, el estadio, la edad o las alteraciones moleculares. En contraste con la histología del tumor o el estadio, el KPS puede ser fluctuante, lo cual requiere frecuentes y actualizadas determinaciones del mismo, lo que ha conducido en muchos casos a cuestionar su precisión y su reproductibilidad⁹⁷⁻⁹⁹.

Y la última limitación o crítica que se le hace al PS es con respecto a su fiabilidad interobservador o su reproductibilidad. Es en 1980 cuando se valida la fiabilidad del KPS. En el estudio realizado por Yates et al⁸⁴, el KPS era recogido o por un enfermero o por un trabajador social. La correlación entre ambas variables mostró un coeficiente de Pearson de 0,69 en los pacientes ingresados y de 0,66 en los pacientes ambulatorios. En otro estudio publicado en 1984, se comparaba el KPS realizado por dos tipos de profesionales diferentes en 293 pacientes oncológicos¹⁰⁰. Para cada paciente, el KPS era evaluado por un médico oncólogo y por un psiquiatra. La concordancia del KPS entre ambos observadores fue medida también por el coeficiente de correlación de Pearson, que tuvo un valor de 0,89. Los oncólogos atribuían mayor puntuación a cada paciente que los psiquiatras. En este mismo estudio, se identificaron 7 variables que podrían mejorar la evaluación inicial del KPS. Estas variables fueron: la pérdida o ganancia de peso, la falta de energía para hacer nada, dificultad para el aseo personal, para trabajar, para caminar y dificultad para conducir. Se explicaba también que la baja fiabilidad observada en el estudio de Yates podría ser debido a que la mayoría de pacientes tenían un KPS menor (63% de los pacientes tenían un KPS < 70%) que los pacientes incluidos en este estudio (solo un 47% tenían KPS < 70%). Y es que parece que la determinación del KPS es más dificultosa en pacientes con peor PS^{101,102}.

Además de todas las limitaciones anteriores, que tienen que ver con la herramienta pronóstica en sí, se ha señalado también el impacto limitado del KPS para la toma de decisiones terapéuticas. Muy pocos ensayos clínicos incluyen pacientes con un pobre PS. Por esto, Tisnado et al¹⁰³ explora en pacientes con cáncer de pulmón metastásico, cómo los oncólogos

recomiendan la quimioterapia según el PS del paciente. En el estudio participan 468 oncólogos dentro del CanCORS (Cancer Care Outcomes Research and Surveillance), a los que se ofrecen cuatro escenarios hipotéticos con pacientes distintos: ECOG 0 sin dolor, ECOG 0 con dolor, ECOG 3 sin dolor y ECOG 3 con dolor. La elección de los pacientes con cáncer de pulmón metastásico responde al cambio reciente tanto en el tipo de paciente como en el tratamiento. Actualmente, los pacientes con cáncer de pulmón metastásico están más dispuestos a recibir tratamiento activo que sus precesores¹⁰⁴. Además, el hecho de que los tratamientos actuales antitumorales sean menos tóxicos y tengan mayor rapidez de acción, hace que nos planteemos ofrecer tratamiento activo a pacientes críticos a los que jamás previamente nos hubiéramos planteado un tratamiento convencional¹⁰⁵. Tisnado et al¹⁰³ objetiva que más del 95 % de los oncólogos recomiendan tratamiento con quimioterapia a los pacientes con ECOG 0. Pero también, casi la mitad de los clínicos recomiendan quimioterapia a pacientes con ECOG 3, y que esta decisión es más frecuente en oncólogos que trabajan “solos”, fuera de grupos multidisciplinares o de un hospital. Aunque los autores justifican este hallazgo por distintas causas (ignorancia de las guías, contrariedad con las mismas o intereses económicos), otra posible explicación es el valor limitado que algunos clínicos puedan otorgar a las predicciones pronósticas generadas por el KPS. De hecho, los autores recomiendan que para evitar errores en la supervivencia una opción sería describir, junto con el ECOG, la situación clínica del paciente. Sirva como ejemplo “el paciente sigue realizando sus actividades rutinarias” o “el paciente pasa más del 50% en la cama debido a una astenia intensa”.

5.2. Modelos pronósticos en pacientes con cáncer avanzado.

Además de los modelos simples basados en la situación funcional, se han creado múltiples modelos pronósticos más complejos a partir de los factores pronósticos previamente mencionados. En el año 2005, la Asociación Europea de Cuidados Paliativos, lleva a cabo un trabajo¹⁶ cuyo objetivo es proporcionar recomendaciones clínicas basadas en la evidencia acerca del pronóstico de pacientes con cáncer avanzado. Su revisión de la literatura identifica que el PS, los síntomas del síndrome de anorexia y caquexia, la disnea y el delirium, así como los parámetros de laboratorio (leucocitosis, linfopenia, y una proteína C reactiva alta) tienen una alta asociación con la esperanza de vida. Encuentran que la predicción clínica de supervivencia se asocia fuertemente con la esperanza de vida real, pero los coeficientes de

correlación varían de 0,2 a 0,65. Con un nivel de evidencia V, basado en opiniones de expertos por la heterogeneidad de resultados que hay en la literatura, afirman que la mayor precisión de la PCS está asociada con la experiencia clínica del médico en Oncología y Cuidados paliativos, aunque ya hemos expuesto anteriormente que la literatura disponible no apoya excesivamente esta opinión. De hecho, teniendo en cuenta las limitaciones de la PCS, una de las recomendaciones más importantes de este grupo es el uso de puntuaciones pronósticas diseñadas para dividir a pacientes en grupos con supervivencias significativamente diferentes. Los dos *scores* considerados en este trabajo son el *Palliative Prognostic Score* (PaP) y el *Palliative Prognostic Index* (PPI).

Se exponen a continuación los modelos más conocidos y con mejor capacidad pronóstica:

5.2.1. The palliative prognostic score (PaP score).

El PaP score fue construido en 1999 a partir de un estudio prospectivo y multicéntrico con una población italiana de 519 pacientes paliativos cuya supervivencia media era de 32 días¹⁰⁶. El objetivo del estudio era la construcción de un modelo pronóstico simple basado en factores clínicos y biológicos de laboratorio que permitiera dividir a los pacientes en distintas categorías pronósticas. En el análisis univariante se evaluaron un total de 36 variables, de las cuales se asociaron con la supervivencia la edad, el PS, la PCS (medida en semanas), las características de los tratamientos aplicados (hospitalización, uso de esteroides, transfusiones sanguíneas) y numerosos síntomas (dolor, anorexia, disfagia, pérdida de peso, disnea). En el análisis multivariante solo el PS, la PCS, la hospitalización, el uso de esteroides, la anorexia y la disnea fueron predictores independientes de supervivencia. A la par, el análisis univariante de 19 parámetros de laboratorio encontró que solo seis factores estaban asociados con la supervivencia (un recuento alto de leucocitos, porcentaje alto de neutrófilos, porcentaje bajo de linfocitos, niveles bajos de albúmina, bajo valor de pseudocolinesterasa y proteinuria alta). Los resultados de los dos análisis multivariantes fueron insertados en un modelo de regresión múltiple para producir lo que hoy conocemos como PaP *score*. El modelo final contiene dos síntomas (la anorexia y la disnea), el PS según el KPS, anormalidades en el recuento leucocitario (porcentaje de linfopenia y recuento total de leucocitos) y la PCS medida en semanas (basada en la experiencia clínica del médico). Cada variable tiene una puntuación numérica en función del valor pronóstico independiente que cada una adquiere en el análisis

multivariante; como vemos en la tabla 5.

| Tabla 5. PaP score. | | |
|--|--------------------|----------------------|
| Factores pronósticos | | <i>Score parcial</i> |
| Disnea | No | 0 |
| | Sí | 1 |
| Anorexia | No | 0 |
| | Sí | 1,5 |
| Índice Karnofsky | >50 | 0 |
| | 30-40 | 0 |
| | 10-20 | 2,5 |
| Predicción clínica de supervivencia (semanas) | >12 | 0 |
| | 11-12 | 2 |
| | 9-10 | 2,5 |
| | 7-8 | 2,5 |
| | 5-6 | 4,5 |
| | 3-4 | 6 |
| | 1-2 | 8,5 |
| Recuento de leucocitos (células/mm³) | Normal (4800-8500) | 0 |
| | Alto (8501-11000) | 0,5 |
| | Muy alto >11000 | 1,5 |
| Porcentaje de linfocitos | Normal 20-40% | 0 |
| | Bajo 12-19,9% | 1 |
| | Muy bajo 0-11,9% | 2,5 |

La suma de cada *score* parcial da lugar al PaP *score* total para cada paciente. Tiene un rango de 0 a 17,5. Este sistema de puntuación permitió dividir a la población del estudio en tres grupos homogéneos, cada uno de ellos con diferente probabilidad de supervivencia a 30 días (tabla 6): Grupo A con probabilidad de supervivencia a 30 días > 70% (*score* <5,5), grupo B con probabilidad de supervivencia a 30 días entre 30-70% (*score* 5,6-11) y grupo C con probabilidad de supervivencia a 30 días < 30% (*score* >11).

| Tabla 6. Grupos de riesgo en función del PaP <i>score</i>. | | |
|---|---|--------------------|
| Grupos de riesgo | Probabilidad de supervivencia a 30 días | <i>Score</i> total |
| A | >70% | <5,5 |
| B | 30-70% | 5,6-11 |
| C | <30% | >11 |

Ha sido un modelo ampliamente validado en distintos estadios de enfermedad oncológica¹⁰⁷⁻¹⁰⁹, así como en pacientes no oncológicos¹¹⁰.

Una de las mayores críticas realizadas a este modelo es el peso que tiene la PCS, pues es un parámetro subjetivo que determina casi el 50% del *score*. Esto podría restarle valor predictivo al PaP, sobre todo si se realiza por profesionales no especialistas en Oncología o en Cuidados Paliativos. Aunque la PCS pueda ser imprecisa^{51,76}, diferentes estudios han demostrado que es una herramienta bien calibrada, moderadamente discriminativa y que se asocia de forma independiente con la supervivencia observada^{14,111}. Es por ello, por lo que se recomienda que la PCS se asocie siempre a variables objetivas^{112,113}. Una segunda crítica al PaP es que todos los pacientes a los que se les aplica requieren una extracción sanguínea, lo cual no está dentro de la práctica rutinaria en pacientes terminales, en los que una analítica puede no aportar ningún cambio en el control de síntomas e implicar molestias para el paciente.

5.2.2. Delirium-PaP score.

El Delirium-PaP score (D-PaP) es una versión revisada del PaP que incluye un síntoma adicional, el delirium. El deterioro cognitivo es un problema común al final de la vida y se asocia con un peor pronóstico^{16,43}. Caraceni et al¹¹⁴ evaluó en un estudio prospectivo multicéntrico el impacto del delirium en 393 pacientes con cáncer avanzado. La mediana de supervivencia fue claramente peor en aquellos pacientes con delirium: 21 días vs 39 ($p < 0,0001$). El análisis multivariante mostraba que tanto el diagnóstico de delirium como el PaP score se asociaban de forma independiente con el pronóstico. Por ello, los autores concluyeron que el score podría ser mejorado con este factor.

En el estudio, el delirium fue evaluado con un algoritmo basado en el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*¹¹⁵ (DSM-III-R): Según este algoritmo, el delirium se define como síntomas de inatención, pensamiento desorganizado o alteración del nivel de conciencia que aparecen de forma aguda y/o curso fluctuante. En el estudio de validación del delirium-PaP score¹¹⁶, se recogieron de forma retrospectiva el delirium y el PaP-score. Los pacientes con delirium tuvieron una supervivencia significativamente distinta a los que no tenían delirium. La capacidad discriminadora del D-PaP score fue de 0,86 comparada con 0,85 del PaP-score. Con el nuevo score se añadía una puntuación parcial de 2 a los pacientes con delirium. Su rango estaba entre 0 y 19,5 y permitía clasificar igualmente los pacientes en tres grupos de acuerdo a la probabilidad de supervivencia a 30 días, como vemos en la tabla 7.

| Tabla 7. Delirium Pap score. | | |
|------------------------------|---|-------------|
| Grupos de riesgo | Probabilidad de supervivencia a 30 días | Score total |
| A | >70% | <7 |
| B | 30-70% | 7,1- 12,5 |
| C | <30% | >12,5 |

Los resultados del PaP y D-PaP son superponibles¹¹⁶, pero la incorporación de delirium reclasificó a un 20% de los pacientes: 2 pacientes del grupo A del PaP pasaron al grupo B del D-

PaP, 28 pacientes del grupo B del PaP pasaron al grupo A del D-PaP, 15 pacientes del grupo B del PaP pasaron al grupo C del D-PaP y 24 pacientes del grupo C del PaP pasaron al grupo B del D-PaP. Un 4,7% de los pacientes cambiaron a un grupo menos favorable y un 14,4% a un grupo más favorable. La *hazard ratio* para el delirium y la supervivencia estimada a 30 días fue diferente en los 3 grupos. La diferencia de supervivencia con o sin delirium dentro de cada grupo fue mayor en el grupo C, lo cual sugiere que la presencia de delirium parece clasificar mejor a los pacientes de peor pronóstico.

Sin embargo, como modelo pronóstico el D-PaP tiene también sus limitaciones. Por un lado, la validación se hace de forma retrospectiva en casos antiguos y por otro, el algoritmo para diagnosticar el delirium, a pesar de su precisión, no es una herramienta sencilla de usar para los oncólogos.

5.2.3. The palliative performance scale (PPS).

The *Palliative Performance Scale* (PPS)^{117,118} se publicó en 1996 como una modificación del KPS con 5 variables asociadas que son la capacidad de ambulación, la actividad, el autocuidado, la ingesta y el nivel de conciencia. Al igual que el KPS se divide en once categorías, y su rango está entre función normal (100%) y la muerte (0%).

Inicialmente, se construyó como herramienta de medida del cambio del estado funcional del paciente terminal, para aportar mayor valor pronóstico al KPS. Su capacidad predictiva de supervivencia no está validada, pero a pesar de ello ha sido utilizada en un amplio y heterogéneo grupo de pacientes, tanto en pacientes terminales como en pacientes de unidades ambulatorias de cuidados paliativos¹¹⁹. Esto da lugar a una amplia variabilidad de supervivencia entre los distintos estudios. Morita et al¹²⁰ objetivó la presencia de tres perfiles distintos de PPS, con 3 curvas de supervivencia distintas PPS 10%-20%, PPS30-50% y PPS>60%. Sin embargo, en otro estudio publicado en 2001⁵¹, la aplicación del PPS no encontró diferencias de supervivencia entre los grupos. Por ello, un metaanálisis publicado en 2007¹²¹ estudia de nuevo el valor del PPS y su relación con otras variables en la predicción de supervivencia en pacientes paliativos. En el estudio se reanaliza el patrón de supervivencia por edad, por género, por estadio de la enfermedad y por el PPS asignado inicialmente. Se objetiva que el PPS tiene una relación estadísticamente significativa con la supervivencia. Las curvas de supervivencia de Kaplan Meier eran diferentes para cada nivel de PPS, de tal modo que un

índice alto de PPS se asociaba a una mejor supervivencia.

Pero el PPS no es muy usado en la práctica clínica por varias razones. Una de las primeras limitaciones es que es una herramienta con variables muy subjetivas que puede llevar a predicciones imprecisas, sobre todo en pacientes con índices altos. La segunda crítica es que en ninguno de los estudios describen el nivel de experiencia de los médicos implicados. La tercera limitación es que no incluye el cambio del PPS del paciente en el tiempo y cómo influye esto en la supervivencia, al igual que pasa con el KPS. Y la última, es la heterogeneidad de la población en cada uno de los estudios, que vienen principalmente de un hospital de pacientes terminales o de una unidad ambulatoria en la que consultan todo tipo de pacientes.

5.2.4. The palliative prognostic index (PPI).

*The Palliative Prognostic Index (PPI)*⁶ fue desarrollado en un estudio prospectivo de 150 pacientes terminales ingresados en una unidad de cuidados paliativos cuya supervivencia esperada era menor de 6 meses. El estudio examinaba la utilidad del PPS y otras 20 variables clínicas para predecir pronóstico. El modelo pronóstico final incluía el PPS, la ingesta oral, la presencia o no de edemas, la disnea de reposo y el delirium. La puntuación asignada a cada variable dependía de su peso como factor pronóstico. La suma de cada una de ellas, daba lugar al PPI.

El rango del PPI se situaba entre 0 y 15 y clasificaba a los pacientes en tres grupos: grupo A (PPI < o igual de 2), grupo B (PPI entre 2 y 4) y grupo C (PPI >4). La supervivencia media en el grupo A fue de 155 días (+/- 20), mayor que en los otros tres grupos. La supervivencia en el grupo B fue de 89 días (+/- 7,7) y mayor que la supervivencia en el grupo C que fue de 18 (+/- 2,9). Los autores examinaron su utilidad para predecir la supervivencia a 3 y 6 semanas usando las puntuaciones de 6 y 4 como punto de corte, respectivamente. Encontraron una sensibilidad del 70% y una especificidad del 85% para ambos puntos de corte. La precisión fue de 0,84 a las 3 semanas y de 0,78 a las 6 semanas.

Morita et al¹¹³ valida este modelo pronóstico en dos estudios prospectivos realizados en pacientes de un *hospice*. En la primera serie, los clínicos predijeron la supervivencia en base a la PCS y en la segunda serie, usaron el PPI. Pues bien, las diferencias entre la supervivencia observada y la esperada fue significativamente menor con el PPI ($p < 0,0001$).

Por tanto, podemos confirmar que la mayor fuerza del PPI es su habilidad en predecir supervivencias en pacientes con una corta expectativa de vida (3 o 6 semanas) y, por otro lado, su validación externa. En el 2008, se realiza una nueva validación externa¹²² del modelo en una población más heterogénea que la inicial. Esta población incluye un 73,7% de pacientes ingresados en planta de oncología, un 25,8% de pacientes ambulatorios y tan solo un 0,5% de pacientes ingresados en un *hospice*. Como dato de interés un 63% de los pacientes incluidos en este estudio estaban recibiendo tratamiento activo con quimioterapia. En esta validación, las predicciones de supervivencia con PPI mayores de 4 fueron más específicas y con mayor valor predictivo positivo que en el estudio original. Este alto valor predictivo positivo nos permite que el PPI pueda ser usado por médicos no especialistas en oncología o cuidados paliativos.

Sin embargo, la Asociación Europea de Cuidados Paliativos recomienda la predicción clínica de supervivencia entre las herramientas pronósticas y no incluye entre estas al PPI. Este modelo no deja de ser una herramienta sencilla que no requiere de extracciones sanguíneas para su realización. Sin embargo, se recomiendan más el PaP sobre el PIP porque el primero ha sido validado más ampliamente.

5.2.5. El nomograma pronóstico español.

Este nomograma pronóstico¹²³ se desarrolla en un estudio español prospectivo y multicéntrico que evalúa en una primera fase a 406 pacientes con cáncer terminal. Los pacientes incluidos son pacientes con cáncer avanzado no candidatos a tratamiento con quimioterapia y con una supervivencia esperada de menos de 6 meses. De cada paciente se recogen 38 variables clínicas y de laboratorio. En el modelo final, solo 5 variables son directamente asociadas con la supervivencia: el ECOG, los niveles de albúmina, los niveles de LDH, el recuento de linfocitos y el tiempo desde diagnóstico inicial de cáncer hasta el diagnóstico de enfermedad terminal (TTD). Todos los diagnósticos de cáncer tienen una distribución similar para estas variables. Con estas 5 variables se construye un nomograma que predice supervivencia a los 15, a los 30 y a los 60 días. El índice de concordancia para el modelo es de 0,7. Esto implica que el nomograma predice correctamente el 70% de los casos.

Este nomograma es validado externamente en 474 pacientes de 8 centros distintos de

Oncología y Cuidados paliativos. El nomograma asigna una puntuación a cada paciente en el grupo de validación y este *score* tiene una buena correlación con la supervivencia, cuyo índice de concordancia es 0,68. En el grupo de validación, los pacientes tienen más metástasis, más pérdida de peso y mayor cantidad de síntomas en comparación con el grupo inicial. Esto puede explicar que la supervivencia media sea significativamente menor. El nomograma es calibrado a 15, 30 y 60 en ambos grupos de pacientes, y la correlación es buena con la supervivencia en ambos grupos. Así mismo, el PaP es calculado en el grupo de validación y al comparar este nomograma con el PaP, el primero aporta una mayor precisión en la predicción de la supervivencia.

Este nomograma también tiene sus limitaciones: 1) Una población heterogénea que incluye pacientes ingresados y ambulatorios de distintos centros, con diferentes características clínicas y de supervivencia. 2) Requiere extracción sanguínea, la cual, la mayoría de las veces, supone un procedimiento invasivo y no necesario en pacientes terminales. 3) La última limitación es que incluye el TTD, que es, al igual que la predicción clínica de supervivencia, otro parámetro subjetivo, pero menos estudiado que la PCS. De hecho, dado que no existe consenso en la definición de enfermedad terminal, la asignación del TTD puede ser muy dependiente de la evaluación individual de cada oncólogo. A su favor, es una variable con poco peso en el nomograma, así que variaciones en el mismo tiene poca influencia en la puntuación final. A pesar de las limitaciones, este modelo es desde nuestro punto de vista, el esfuerzo reciente más relevante para mejorar la predicción de supervivencia en pacientes con cáncer avanzado y tiene la ventaja adicional de haber sido realizado en España, lo que puede hacerlo más aplicable en nuestro medio.

5.2.5. Comparación entre los modelos pronósticos en pacientes con cáncer avanzado.

Todos los modelos anteriormente expuestos han demostrado su precisión pronóstica y han sido validados de forma externa. Sin embargo, la decisión de cuál es el mejor es difícil.

Un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico en pacientes con cáncer avanzado ingresados en tres *hospices* italianos¹²⁴ con 549 pacientes con cáncer avanzado que reciben tratamiento paliativo compara el PaP, el D-PaP, el PPI y el PPS. En este estudio, todos los modelos pronósticos son capaces de discriminar la supervivencia, pero el PaP y el D-PaP tienen

mayor precisión. Los cuatro modelos identifican grupos con pronósticos que son significativamente diferentes, teniendo también una capacidad predictiva de supervivencia significativa. Los modelos D-PaP y PaP son los más extensamente validados y los más precisos, con un índice de concordancia de 0,73 para D-PaP y 0,72 para PaP. Además, clasifican a los pacientes de forma más homogénea. PPI y PPS muestran menor precisión, con índices de 0,62 y 0,63 respectivamente, quizá porque no incluyen la predicción clínica de supervivencia ni variables analíticas. Los puntos de corte incluidos en el PPI no son los mismos que los usados en el estudio inicial. La ventaja del PPS y del PPI es que pueden ser realizados tanto por médicos como por el equipo de enfermería.

Por otro lado, debemos saber que la PCS sigue siendo la forma más comúnmente usada para formular un pronóstico y solo algunos estudios han abordado la pregunta de si los modelos pronósticos son superiores a la PCS³⁵. Stiel et al¹²⁵ compara el PPI, el PaP y la PCS en 84 pacientes con cáncer avanzado. En este estudio, el PPI tiene un mayor índice de correlación con la supervivencia (0,68), seguido del PaP (0,58) y la PCS (0,56). Una explicación a la baja capacidad predictiva de la PCS es que se examina como variable categórica en lugar de variable continua, aunque el escaso tamaño muestral de este trabajo limita el valor de sus conclusiones.

Otro estudio prospectivo y multicéntrico realizado en Japón¹²⁶ examina la factibilidad y la precisión del PaP, D-PaP y PPI en 2361 pacientes, tanto ingresados como ambulatorios, incluidos en programas de cuidados paliativos. El PPI es el más modelo que más se completa y, por tanto, el más factible de los tres, quizá por la facilidad de sus variables. Y aunque la precisión es buena con ambas herramientas, siendo mayor del 69% en todos los grupos, el PaP y el D-PaP muestran un mayor índice de concordancia.

En conclusión, parece que los modelos PaP y D-PaP son los más exactos en la predicción de supervivencia en pacientes oncológicos.

5.3. Limitaciones de los modelos pronósticos para pacientes con cáncer avanzado en el paciente oncológico.

Todos los modelos anteriormente reseñados tienen varias características en común como el número elevado de variables implicadas, la necesidad de extracción analítica e incluso, la complejidad del cálculo de las escalas. Esto hace que su uso en la práctica habitual sea difícil, sobre todo en pacientes ambulatorios. Por otra parte, ya hemos citado anteriormente que no está del todo claro hasta qué punto los modelos complejos son superiores a la predicción clínica o al uso de escalas más sencillas.

Otro dato a tener en cuenta es que estos modelos pronósticos están diseñados para determinar la probabilidad de supervivencia inferior a 2 meses y, por tanto, no son apropiados para pacientes con cáncer avanzado que tengan una supervivencia mayor. La mayoría de estos sistemas de puntuación pronóstica se han desarrollado en pacientes que están en la fase final de su enfermedad y ya han sido orientados hacia un tratamiento paliativo. En esos pacientes, por tanto, el problema es determinar la supervivencia para plantear la derivación a un centro de cuidados medios o a un *hospice*. Sin embargo, en Oncología el problema fundamental es generar un pronóstico de supervivencia que nos permita decidir cuándo el paciente debe continuar o iniciar tratamiento antineoplásico o cuándo debe iniciarse simultáneamente o cambiar a un enfoque paliativo.

En un intento de volver a introducir herramientas más sencillas basadas en el estado funcional del paciente se lleva a cabo un estudio prospectivo observacional en un Centro de Cuidados Paliativos en Canadá¹²⁷. Se realiza en pacientes con cáncer avanzado, de forma ambulatoria, algunos de ellos en tratamiento activo. Su objetivo es evaluar la supervivencia según el ECOG, el PPS y el índice de Karnofsky y determinar la validez de cada escala. Incluyen 1.655 pacientes. Las distintas escalas son realizadas por médicos especialistas en Oncología y/o Cuidados paliativos. La media de supervivencia de todos los pacientes es 133 días, supervivencia mucho más favorable que en los estudios publicados hasta el momento, quizá porque son pacientes ambulatorios que no han precisado ingreso y, por tanto, con buen control de síntomas. Con cualquiera de las tres escalas, se establecen supervivencias bien definidas según el *performance status*. Para los pacientes con un ECOG 4, la mediana de supervivencia estimada es de 25 días. Por cada escalón de mejoría en el nivel, la supervivencia estimada aumenta el doble, así los pacientes con ECOG 3 tienen una supervivencia de 50 días. Los patrones son similares para el PPS y el Karnofsky. En los tres modelos, en el nivel de peor

pronóstico, la mediana de supervivencia es la menor. A pesar de que los modelos solo contienen el *performance status*, su capacidad predictiva es similar a modelos más complejos. La capacidad predictiva usando el índice de concordancia es similar en los tres modelos (un índice de 0,64 para el ECOG, 0,63 para el PPS y 0,63 para el KPS). Estos índices son menores que los publicados en los diferentes estudios para el PaP o el D-PaP. Esto se explica porque *performance status* utilizado sin otras variables asociadas no tiene tanta habilidad discriminativa. Pero lo importante del estudio es que los resultados son comparables a otros modelos, con la ventaja de que evita el uso de cálculos complejos y de extracciones analíticas, la mayoría de veces innecesarias. La conclusión de este estudio es que el uso del *performance status* puede ser tan efectivo en pacientes ambulatorios como los modelos más complejos. Pero no es un estudio validado y, además, si las escalas son aplicadas por médicos no expertos existe el riesgo de un sesgo de medición. Como se ha explicado anteriormente, la aplicación del ECOG y el KPS tienen también un componente de subjetividad y baja reproducibilidad inter-observador.

Por tanto, existe una falta de sistemas pronósticos sencillos y más generales que nos ayuden a identificar pacientes oncológicos con mal pronóstico y definir mejor, de acuerdo a las preferencias del paciente, el tipo de cuidados preferible o más conveniente como la administración de quimioterapia, la inclusión en un programa de cuidados paliativos o la discusión de directivas anticipadas.

6. Valoración pronóstica en pacientes con cáncer tras el ingreso hospitalario en oncología.

En el contexto del paciente oncológico ambulatorio, con frecuencia atendido en consultas monográficas, existen una gran variedad de sistemas pronósticos específicos de cada neoplasia^{65,69,128,129} que, como hemos visto, permiten la clasificación pronóstica y la definición de objetivos y modalidades terapéuticas. En el otro extremo, como ya se ha expuesto en los pacientes con enfermedad en fase avanzada es posible la aplicación de sistemas pronósticos tan simples como el ECOG o la escala de Karnofsky o más complejos como el PaP *score* para identificar aquellos pacientes con expectativa de vida limitada.

Ya hemos señalado la baja expectativa de supervivencia observada en series de pacientes

hospitalizados en Oncología, por distintos motivos, con cifras en torno a 5 meses^{8,9}. Cuando el motivo de ingreso es el control de síntomas, se han observado supervivencias de entre 5 y 30 días^{12,13}. Así mismo, hemos visto como se pierden oportunidades de toma de decisiones sobre atención paliativa o de discusión anticipada con el paciente de las distintas opciones en la fase final de la enfermedad¹⁴⁻¹⁸.

Sin embargo, en el contexto de los pacientes ingresados en la planta de hospitalización de un Servicio de Oncología no existen modelos pronósticos validados que permitan una clasificación sencilla de los pacientes. Por un lado, la aplicación de modelos específicos de cada neoplasia en cada paciente no es factible desde el punto de vista práctico y proporcionaría valoraciones poco homogéneas, dado que están dirigidos a valorar el pronóstico a medio-largo plazo y desde el momento del diagnóstico. Por otro lado, la población de pacientes es considerablemente más heterogénea que la población en la que se han desarrollado los modelos dirigidos a pacientes incluidos en programas de cuidados paliativos, ya que los pacientes que ingresan en la planta de Oncología son muy heterogéneos e incluyen tanto pacientes que precisan control sintomático, como pacientes con complicaciones agudas del tratamiento o de la neoplasia (en distintos momentos de su evolución) o bien enfermedades intercurrentes. Es probablemente por ello por lo que apenas hay trabajos que hayan evaluado la aplicación de los modelos pronósticos antes citados a la población de pacientes ingresados en una planta de Oncología.

El primero de estos trabajos, realizado en una serie consecutiva de pacientes ingresados en un Servicio de Oncología, es el trabajo de Glare et al¹⁰⁸, que utiliza la puntuación PaP. A diferencia de los estudios previos, es el primer trabajo que incluye pacientes con enfermedad menos avanzada, que están con tratamiento activo de quimioterapia y/o radioterapia. El estudio incluye 100 pacientes, a cada uno de los cuales se le aplica las variables necesarias para calcular el PaP. Para la predicción clínica de supervivencia, al igual que en el estudio inicial del PaP, primero el oncólogo decide si el paciente tiene una expectativa de vida menor de 3 meses y, si es así, expresa el pronóstico en intervalos de dos semanas hasta un máximo de 12 semanas. Del total de los pacientes, 64 están en el grupo de mejor pronóstico (grupo A, PaP score 0 a 5,5), 32 pacientes están en el grupo intermedio (grupo B, PaP score 6 a 11) y 4 pacientes en el grupo de peor pronóstico (grupo C, PaP score 11,5 a 17,5). La supervivencia media observada para cada grupo es de 17 semanas para grupo A, 7 semanas para el grupo B y menos de una semana para el C. A pesar de que estos pacientes son clínicamente muy diferentes a los pacientes terminales, el PaP score es capaz de categorizarlos en tres grupos

homogéneos en función de la probabilidad de supervivencia a 1 mes. Una limitación del estudio está en los criterios de inclusión que comprende no solo el diagnóstico de neoplasia localmente avanzada o metastásica, sino también el carácter incurable de la neoplasia con tratamiento estándar. Este último criterio tiene una definición difícil en muchos casos (especialmente en estadios iniciales del tratamiento) y puede haber sesgado pronósticamente la serie, como lo demuestra el hecho de que la supervivencia mediana de todo el grupo fue de solo 12 semanas, un valor más propio de series procedentes de centros de Cuidados Paliativos.

El segundo estudio está realizado en un hospital italiano en 2011¹³⁰ con una muestra de 208 pacientes que ingresan en la planta de Oncología médica y radioterápica por eventos agudos. Su objetivo era evaluar el PaP *score* como predictor de supervivencia en los pacientes que ingresan en planta debido a enfermedades agudas, así como identificar otras variables clínicas que puedan influir en esta predicción. La puntuación PaP clasificaba de una forma correcta tres grupos homogéneos de pacientes con distinta probabilidad de supervivencia a un mes y de forma estadísticamente significativa. Identificaron también que el motivo de ingreso, el control de la enfermedad (diseminada o no) y el tipo de tratamiento (activo o no) eran variables independientes en el análisis multivariante para predecir supervivencia a 12 semanas. Sin embargo, del total de pacientes que ingresaron, aquellos con probabilidad de supervivencia inferior a 12 semanas eran unos pocos.

Es precisamente en este contexto de baja expectativa de supervivencia, de probable sobrevaloración pronóstica y de oportunidades perdidas de adecuación del tratamiento, donde el desarrollo de modelos pronósticos sencillos y aplicables a la población completa de pacientes ingresados en Oncología, independientemente del diagnóstico concreto, podría facilitar la toma de decisiones en el momento del alta hospitalaria, una mejor continuidad de los cuidados médicos y la discusión con los pacientes sobre sus preferencias. Es por ello, por lo que este trabajo de tesis se plantea fundamentalmente determinar un modelo pronóstico de supervivencia aplicable a una población no seleccionada previamente de pacientes ingresados, que esté basado en datos objetivos, que elimine la subjetividad de la evaluación y que permita, en definitiva, mejorar la toma de decisiones en nuestros pacientes.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

1. OBJETIVO PRINCIPAL:

Nuestro objetivo principal ha sido desarrollar un modelo pronóstico de supervivencia global basado en variables clínicas fácilmente accesibles que sea capaz de clasificar a los pacientes con cáncer ingresados en Oncología y, en particular, de identificar el grupo de pacientes con pobre supervivencia tras el alta.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Comparar nuestro modelo pronóstico así desarrollado con otros modelos pronósticos previamente utilizados en el contexto del paciente con cáncer avanzado (KPS, ECOG y puntuación PaP).
2. Asociar a nuestro modelo una nueva variable, el ECOG y compararlo con la puntuación PaP *score*.
3. Analizar la congruencia entre el pronóstico de los pacientes ingresados y la toma de decisiones en el momento del alta, especialmente con respecto a la derivación de los pacientes a Cuidados Paliativos.
4. Medir la calidad de vida de los pacientes mediante una escala genérica (EQ5D-5L) que permita calcular las utilidades de los diferentes estados de salud de los pacientes durante el ingreso con vistas a futuras evaluaciones económicas.

PACIENTES Y MATERIAL Y MÉTODOS.

1. PACIENTES Y MÉTODOS.

1. 1. Diseño del estudio.

Para abordar el objetivo principal de desarrollar un modelo pronóstico de supervivencia al alta basado en variables clínicas objetivas se diseñó un estudio dirigido a obtener ,en primer lugar, el modelo pronóstico y, en segundo lugar, a validar dicho modelo tanto retrospectivamente como prospectivamente.

El estudio se desarrolló por tanto en dos fases:

- a) Una primera fase, retrospectiva, en la que se realizó un análisis de todos los ingresos realizados entre octubre 2010 y octubre 2011 y entre marzo 2012 y marzo 2013. La serie fue dividida de forma aleatoria en un grupo de entrenamiento o derivación y un grupo de validación para realizar una validación interna.
- b) Una segunda fase, que comprendió la inclusión y el análisis prospectivo de los pacientes ingresados en Oncología durante seis meses, entre diciembre 2015 y marzo 2016, con el fin de validar de forma prospectiva el modelo obtenido en la primera parte del estudio y recoger datos clínicos que permitieran la comparación con otras puntuaciones pronósticas, la obtención de mediciones de calidad de vida y la evaluación de variables relacionadas con el patrón de tratamiento y derivación.

1. 2. Población del estudio.

- a) Para la primera fase, se recogieron de forma retrospectiva todos los ingresos en planta de Oncología médica del Servicio de Hematología y Oncología Médica del Hospital General Universitario Morales Meseguer entre octubre 2010 y octubre 2011 y entre marzo 2012 y marzo 2013. El número aproximado de pacientes incluibles en esta fase fue de 700. Solo consideramos válido para el estudio el primer ingreso, puesto que nuestro objetivo es determinar qué factores pronósticos pueden guiar las decisiones terapéuticas tras el alta. Los pacientes con pérdida de datos o aquellos que fallecieron en el primer ingreso, fueron excluidos del estudio.

b) Para la segunda fase, se recogieron de forma prospectiva todos los ingresos desde diciembre 2015 hasta marzo 2016, ambos incluidos. El número de pacientes aproximado en la segunda fase fue de 200. Al igual que en la primera fase, solo consideramos válido para el estudio el primer ingreso. Los pacientes con pérdida de datos o aquellos que fallecieron en el primer ingreso, fueron excluidos del estudio. La inclusión de los pacientes se realizó antes de las 72 horas del ingreso, de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión:

1. Edad mayor o igual a 18 años.
2. Diagnóstico de neoplasia (cualquier tipo histológico y localización, cualquier estadio).
3. Consentimiento informado para el estudio (2ª fase).
4. Capacidad para llevar a cabo los procedimientos del estudio.

1. 3. Recogida de datos clínicos del paciente y su neoplasia a partir de la historia clínica.

Se recogieron los siguientes datos clínicos de cada paciente en las dos fases del estudio:

- Datos demográficos: sexo y edad.
- Relacionados con la neoplasia: localización, tipo histológico y estadio.
- Relacionados con el ingreso: motivo de ingreso, tiempo de estancia, diagnóstico al alta, reingresos, muerte en planta, fecha y causa de muerte y supervivencia tras el alta. Se incluyeron también número de ingresos anteriores, fecha del primer ingreso e ingresos en UCI.
- Relacionados con el patrón de tratamiento tras el alta: tratamiento activo en el momento del ingreso (definimos tratamiento activo como tratamiento antineoplásico recibido en el mes previo al ingreso), número de línea, esquema de quimioterapia, fecha exacta del último ciclo, tratamiento con quimioterapia y otra modalidad de tratamiento antineoplásico tras el alta (con los mismos datos), derivación o no al programa de cuidados paliativos domiciliarios y tipo y fecha de la derivación.
- En los pacientes de la segunda fase del estudio, se recogieron de forma prospectiva las variables necesarias para determinar el PaP^{106,107}. Estas son: ausencia o presencia de disnea, anorexia, situación funcional de acuerdo a la escala ECOG⁸⁷ (tabla 4) y al índice de Karnofsky⁸² (tabla 2), predicción clínica de

supervivencia (realizada por el médico en el momento del alta y expresada en semanas), recuento de leucocitos y porcentaje de linfocitos en la analítica extraída al ingreso o en las primeras 72 horas (Tabla 5).

- Datos de supervivencia: fecha de última valoración, muerte y fecha y causa de la muerte.

Los datos clínicos en la serie retrospectiva fueron obtenidos a partir de la documentación de la historia clínica en papel y electrónica. En la serie prospectiva se realizó una recogida directa de los datos clínicos.

1. 4. Cálculo de las puntuaciones de ECOG y KPS.

1.4.1. Cálculo de la escala ECOG.

En la fase prospectiva del estudio, se asignó la puntuación ECOG^{28,87} en las primeras 72 horas del ingreso de acuerdo a la valoración funcional del paciente realizada directamente tras la entrevista clínica por el oncólogo de planta. Es una escala sencilla, que como hemos explicado en la introducción (punto 5.1.2.2), se compone de 6 categorías (que pueden observarse en la reproducción de la Tabla 4) cuyo rango abarca desde actividad normal (puntuación=0) a la muerte (puntuación=5).

| Tabla 4 (reproducida). ECOG <i>performance status</i>. | |
|---|---|
| Grado | ECOG |
| 0 | Totalmente activo. Asintomático. |
| 1 | Restricción actividad intensa. Capaz de trabajo ordinario. |
| 2 | Ambulatorio y capaz de autocuidados. Incapaz para trabajar. Levantado más del 50% del tiempo despierto. |
| 3 | Capaz de algún autocuidado. Vida cama-sillón más del 50% del tiempo despierto. |
| 4 | Incapacidad total. Silla-cama el 100% del tiempo despierto. |
| 5 | Muerto. |

1.4.2 Cálculo del índice de Karnofsky

Al igual que la escala anterior, en los pacientes de la serie prospectiva, el oncólogo responsable durante su ingreso evaluaba el KPS en las primeras 72 horas del mismo. El KPS^{83,84} es una escala numérica que evalúa el grado de independencia del paciente en llevar a cabo su autocuidado y actividades diarias. Consta de 11 categorías (ver reproducción de la Tabla 2), cuyo rango está entre la actividad normal (100) y la muerte (0).

| | |
|------------|--|
| 100 | No hay evidencia de enfermedad. |
| 90 | Capaz de mantener una actividad normal; mínimos síntomas o signos de enfermedad. |
| 80 | Actividad normal con algún esfuerzo, algunos síntomas o signos de enfermedad. |
| 70 | Cuida de sí mismo; incapaz de mantener una actividad normal o realizar tareas activas. |
| 60 | Requiere asistencia ocasional, pero es capaz de atender por sí mismo la mayoría de sus necesidades personales. |
| 50 | Requiere una asistencia considerable y frecuentes cuidados médicos. |
| 40 | Discapacitado. Requiere cuidados y asistencia especiales. |
| 30 | Gravemente discapacitado. Está indicado su ingreso hospitalario, aunque su muerte no es inminente. |
| 20 | Muy enfermo; es necesaria la hospitalización y tratamiento de soporte activo. |
| 10 | Moribundo: el desenlace fatal se acerca rápidamente. |
| 0 | Muerte. |

1.5. Valoración de la calidad de vida y asignación de utilidades.

En los pacientes de la segunda fase del estudio, se realizó una evaluación autoadministrada de calidad de vida relacionada con la salud mediante una escala genérica de calidad de vida basada en preferencias^{131,132}: EuroQoL(EQ)-5D-5L versión española (Anexo 1), incluyendo la escala visual analógica de salud general (EVA) (Anexo2).El sistema descriptivo EQ5-5D comprende 5 dimensiones: movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar y

ansiedad /depresión. Cada una de estas dimensiones tiene cinco respuestas posibles o niveles de gravedad: sin problemas (1), problemas leves (2), problemas moderados (3), problemas graves (4) y problemas extremos /imposibilidad (5). Cada paciente señala el nivel que mejor refleja su estado de salud para cada una de las cinco dimensiones, con lo que su estado de salud queda descrito por cinco dígitos que toman valores del 1 al 5, siendo el estado de salud 11111 considerado a priori el mejor estado de salud y el 55555 el peor estado de salud. La combinación de dichos niveles en cada dimensión define un total de 3125 (5^5) estados de salud. El Índice EQ-5D-5L (EQ-5D Index) se obtiene mediante técnicas de medición de preferencias sobre estados de salud del EQ-5D que consisten en ejercicios individuales de elección entre un conjunto de pares de estados de salud del EQ-5D hipotéticos, tras los que, mediante un modelo de regresión, se muestra la relación lineal entre el valor (utilidad o índice) y variables *dummies* correspondientes a los distintos niveles de cada una de las dimensiones. De este modo, cada uno de los 3.125 estados de salud del EQ-5D-5L recibe un valor en la escala (0, 1), siendo 0 el valor de referencia, asignado a la muerte y 1 el de la salud perfecta. Caben estados de salud peores que la muerte, que son valorados negativamente. Para el cálculo de utilidades a partir de los estados de salud definidos por el cuestionario EQ-5D-5L se calculó el índice EQ-5D según la tarifa social española, obtenida de acuerdo al *cross-walk* derivado de los valores existentes para el EQ-5D-3L en la población española, y que es accesible en: <http://www.euroqol.org/about-eq-5d/valuation-of-eq-5d/eq-5d-5l-value-sets.html#c655>.

En la EVA, el individuo puntúa su salud entre dos extremos, 0 y 100, peor y mejor estado de salud imaginable.

A partir de los estados de salud de EQ-5D-5L se calcula también el Índice de Severidad (IS), también conocido como *Sum Score*, que se obtiene sumando los dígitos correspondientes a los niveles de las 5 dimensiones en cada estado de salud. Así, por ejemplo, el estado 12345 suma 15. Para convertir esta suma en un índice, se resta 5 a la suma, lo que da un rango de valores entre 0 y 20 (estados 11111 y 55555, respectivamente) y se multiplica por 5, lo que produce, para cada estado de salud, un Índice de Severidad (IS) (0,100), donde 0 significa la total ausencia de problema de salud y 100 el mayor grado de severidad.

1.6. Predicción clínica de la supervivencia.

Para la predicción clínica de supervivencia, se obtuvo del oncólogo responsable del tratamiento del paciente en planta una valoración subjetiva pronóstica en el momento del alta. Para ello, se usó una modificación del sistema definido para la puntuación PaP^{106,107}:

- Primero, el oncólogo valoró si la supervivencia esperada del paciente era inferior a 3 meses:
 - Si la respuesta era sí, entonces debía expresar el pronóstico en intervalo de 2 semanas, hasta un máximo de 12 semanas
 - Si la respuesta era no, el médico debía expresar el pronóstico en meses en intervalos de 3 meses (6, 9, > 12 meses)
- El pronóstico así establecido se recogió en la hoja de recogida de datos del estudio, no en la historia clínica.

1. 7. Asignación de puntuación con la escala PAP.

Según lo expuesto en el punto 1.3, el PaP¹⁰⁷ es un modelo pronóstico que se construye a partir de dos síntomas (anorexia y disnea), performance status según el índice de Karnofsky, anormalidades en el recuento leucocitario (porcentaje de linfocitos y recuento absoluto linfocitario) y predicción clínica de supervivencia medida en semanas (basada en la experiencia clínica del médico). Cada variable tiene una puntuación numérica (ver reproducción de la Tabla 5): anorexia, 1,5 puntos; disnea, 1 punto (ausencia de síntomas, 0 puntos); Karnofsky 10-10 a 20, 2,5 puntos; 30-100, 0 puntos; recuento de leucocitos $< 8 \times 10^9/L$, 0 puntos; de 8 a $11,5 \times 10^9/L$, 0,5 puntos, $> 11,5 \times 10^9/L$, 1,5 puntos y porcentaje de linfocitos $> 20\%$, 0 puntos; de 12% a 20%, un punto y $< 12\%$, 2,5 puntos. La estimación clínica de supervivencia medida en semanas: una a dos semanas, 8,5 puntos; de 3 a 4 semanas, 6,5 puntos; de 5 a 6 semanas, 4,5 puntos; de 7 a 10 semanas, 2,5 puntos; de 11 a 12 semanas, 1,5 puntos y más de 12 semanas, 0 puntos. Las sumas de estos *scores* parciales dan el PaP *score* total para cada paciente. Tiene un rango de 0 a 17,5.

| Tabla 5 (reproducida). Pap score. | | |
|--|--------------------|----------------------|
| Factores pronósticos | | Parcial score |
| Disnea | No | 0 |
| | Sí | 1 |
| anorexia | no | 0 |
| | Sí | 1,5 |
| Índice Karnofsky | >50 | 0 |
| | 30-40 | 0 |
| | 10-20 | 2,5 |
| Predicción clínica de supervivencia (semanas) | >12 | 0 |
| | 11-12 | 2 |
| | 9-10 | 2,5 |
| | 7-8 | 2,5 |
| | 5-6 | 4,5 |
| | 3-4 | 6 |
| | 1-2 | 8,5 |
| Recuento de leucocitos (células/mm³) | Normal (4800-8500) | 0 |
| | Alto (8501-11000) | 0,5 |
| | Muy alto >11000 | 1,5 |
| Porcentaje de linfocitos | Normal 20-40% | 0 |
| | Bajo 12-19,9% | 1 |
| | Muy bajo 0-11,9% | 2,5 |

Y en función de este valor, se divide en tres grupos homogéneos, cada uno de ellos con diferente probabilidad de supervivencia a 30 días (tabla 6): Grupo A con probabilidad de supervivencia a 30 días > 70% (*score* <5,5), grupo B con probabilidad de supervivencia a 30 días entre 30-70% (*score* 5,6-11) y grupo C con probabilidad de supervivencia a 30 días <30% (*score* >11).

Tabla 6 (reproducida). Grupos de riesgo en función del PaP score.

| Grupos de riesgo | Probabilidad de supervivencia a 30 días | Score total |
|------------------|---|-------------|
| A | >70% | <5,5 |
| B | 30-70% | 5,6-11 |
| C | <30% | >11 |

2. Aspectos éticos.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital General Universitario Morales Meseguer (código interno: AVAL: 23/14). (Anexo 3).

La realización del estudio se ajustó a lo establecido en la legislación española (Ley de Investigación Biomédica 14/2007). Se asignó un número del estudio a cada paciente incluido y los datos clínicos del estudio fueron almacenados en una base de datos disociada de los datos de identificación de los pacientes, a los que solo tenían acceso los investigadores. Se establecieron permisos y claves de usuario para los investigadores del estudio que aseguraron la confidencialidad de los datos. En todo momento se garantizó la confidencialidad de los datos, de acuerdo a la Ley orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal.

En la primera fase del estudio, dado que el análisis era retrospectivo y sin intervención, que representaba una evaluación de la práctica médica habitual y que el número de pacientes incluidos convierte en desproporcionado el esfuerzo para su obtención, el CEIC concedió la dispensación del requisito de consentimiento informado de cada paciente.

Para la segunda fase del estudio, se solicitó consentimiento informado a todos los pacientes ingresados en la planta de Oncología que cumplían los criterios para su inclusión. El modelo de consentimiento se ha incluido como Anexo 4.

3. Análisis estadístico.

3.1. Lectura y validación.

Los datos de las variables del estudio se recogieron en una base de datos utilizando para ello el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 21. Para el análisis estadístico, se utilizó tanto el programa IBM SPSS Statistics versión 21 como SAS v9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Tras la tabulación de todas las variables, se validó su consistencia interna y se revisaron los valores fuera de rango y valores perdidos para asegurar la máxima cumplimentación y la fiabilidad de los datos.

3.2. Variables analizadas.

Dado que el objetivo principal del estudio fue el desarrollo de un modelo pronóstico, la variable respuesta principal fue el tiempo de supervivencia global. El resto de variables se consideraron como variables explicativas:

- Edad.
- Tipo de tumor.
- Estadio.
- Motivo de ingreso.
- Diagnóstico al alta.
- Días de ingreso.
- Reingreso.
- Derivación a la unidad de Cuidados Paliativos domiciliaria (ESAD).
- Tratamiento activo.
- Fallecimiento en planta.

3.3. Partición de la serie retrospectiva.

La base de datos retrospectiva incluyó 757 pacientes. Estos se dividieron en dos grupos, entrenamiento (2/3) y validación (1/3), con lo cual en el grupo de entrenamiento había 500 pacientes (66%) y en el grupo de validación, 257 pacientes (34%).

3.4. Métodos estadísticos.

Para el análisis estadístico se utilizaron los programas SAS v9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) y R v3.3.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) y se contó con el asesoramiento del Servicio de Estadística Aplicada de la Universidad Autónoma de Barcelona (O. Valero). Para todos los análisis se tomó como nivel de significación el valor 0,05.

3.4.1. Resumen descriptivo y análisis de supervivencia.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables recogidas tanto en la serie retrospectiva como en la serie prospectiva. El objetivo principal del estudio fue la supervivencia global al alta que se definió como el tiempo entre la fecha del día del alta y la fecha de la muerte. Para el análisis de la supervivencia global de todos los pacientes de la serie retrospectiva (N=757) y de la serie prospectiva (N=200) se utilizaron las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y las comparaciones entre los grupos se hicieron con el test de *log-rank*. Se estimaron los percentiles de supervivencia 25, 50 (mediana) y 75 y el intervalo de confianza del 95%. Se obtuvieron, así mismo, los estadísticos de resumen del tiempo de supervivencia en función de la variable de censura (muertes) y se realizó su representación gráfica mediante histogramas con curvas de densidad.

3.4.2. Análisis univariante.

Se realizó el análisis univariante para cada una de las variables explicativas, indicando los porcentajes de censura para cada una de las categorías de las variables categóricas y las estimaciones de los percentiles 25, 50 y 75. Las curvas de supervivencia se mostraron mediante los gráficos de Kaplan-Meier y se compararon mediante el test de Log Rank. Para la variable cuantitativa 'Edad' se utilizó un modelo de Cox.

3.4.3. Análisis de homogeneidad basal.

Se realizó un análisis de homogeneidad basal para asegurar que los grupos de entrenamiento y validación eran homogéneos. Para las variables categóricas se utilizó el test Ji-Cuadrado y se representaron gráficamente mediante gráficos de barras apiladas. Para las variables cuantitativas se emplearon modelos no paramétricos (Test de Mann-Whitney-Wilcoxon) y se representaron gráficamente mediante diagramas de caja. La supervivencia global se analizó utilizando el mismo procedimiento que en el apartado anterior.

3.4.4. Modelización.

Para el desarrollo del modelo solo se utilizó la muestra de entrenamiento (N=500). En primer lugar, se ajustaron modelos de regresión de Cox bivariados para cada una de las variables recodificadas en 2 y/o 3 categorías. Se realizaron las estimaciones de los parámetros (b) con el error estándar (SE) y se obtuvo la *Hazard Ratio* (HR) con el intervalo de confianza del 95%. A continuación, se ajustó un modelo multivariante con todas las variables y se eliminaron las no significativas (*backward variable selection*). A partir de las variables del modelo final, se construyó una puntuación clínica (*Score*) según los valores de la HR del modelo final, asignando un punto a cada variable (con un rango entre 0 y 4).

La asunción de riesgos proporcionales se evaluó mediante gráficos de Kaplan-Meier, mediante gráficos de '*log-negative-log*' de la función de supervivencia y mediante el contraste de la interacción entre el tiempo y cada una de las variables.

3.4.5. Rendimiento del modelo.

Se realizaron pruebas bivariadas para evaluar la puntuación clínica en los grupos de entrenamiento y validación respectivamente. El rendimiento del modelo se evaluó mediante el estadístico C de Harrell¹³³. Se obtuvieron las curvas ROC dependientes del tiempo para la evaluación adicional de la capacidad discriminativa de la puntuación pronóstica a las semanas 6, 12 y 24.

El rendimiento del modelo pronóstico se ha comparado en la serie retrospectiva y prospectiva, obteniendo curvas ROC^{134,135} para las 6, 12 y 24 semanas. Y lo mismo para la comparación del modelo en la serie prospectiva con los modelos de ECOG, KPS y PaP score con la evaluación adicional de las curvas ROC para los mismos intervalos de tiempo. La comparación de los índices C de Harrell entre los distintos modelos de la serie prospectiva se realizó con métodos no paramétricos de acuerdo a Kang y cols¹³⁴, utilizando para ello el paquete *compare C* de R.

RESULTADOS.

1. Estudio descriptivo de los pacientes ingresados en la planta de Oncología.

1.1. Estudio descriptivo de la serie retrospectiva.

Entre el 15 de julio del 2010 y el 19 de marzo del 2013, se recogieron de forma retrospectiva 872 pacientes correspondientes a los ingresos en planta de Oncología médica del HMM. Para la elaboración del estudio, se incluyeron 757 pacientes y se excluyeron 115 que fallecieron en el primer ingreso (21 pacientes fallecieron en UCI).

Estos pacientes incluidos se dividieron en dos grupos, el grupo de entrenamiento (2/3) y el grupo de validación (1/3). En la tabla 8 se describen las características clínicas generales de los pacientes.

| Características clínicas de la serie retrospectiva | N=757 (100%) |
|---|---------------------|
| Edad, mediana (min-max) | 64 (21-90) |
| Edad | |
| <50 | 122 (16) |
| 50-54 | 76 (10) |
| 55-59 | 81 (11) |
| 60-64 | 104 (14) |
| 65- 69 | 124 (16) |
| >70 | 250 (33) |
| Tipo de tumor | |
| Cáncer pulmón | 176 (23) |
| Cáncer de páncreas/Hepatobiliar | 47 (6) |
| Cáncer ginecológico | 51 (7) |
| Cáncer de mama | 156 (20) |
| Cáncer ORL | 54 (7) |
| Cáncer colorrectal | 105 (14) |
| Cáncer urológico | 43 (6) |
| Cáncer digestivo otros | 51 (7) |
| Otros | 74 (10) |
| Estadio | |
| I-II | 93 (13) |
| III | 153 (20) |
| IV | 511 (67) |

Tabla 8 (continuación). Características clínicas de los pacientes de la serie retrospectiva.

| Características clínicas de la serie retrospectiva | N=757 (100%) |
|---|---------------------|
| Motivo de ingreso | |
| Nuevo diagnóstico/Inicio de quimioterapia | 107 (14) |
| Infección/Sepsis | 119 (16) |
| Fiebre neutropénica | 139 (19) |
| Toxicidad digestiva | 47 (7) |
| ICC/Insuficiencia respiratoria | 65 (8) |
| Técnicas invasivas | 26 (3) |
| Deterioro neurológico | 75 (10) |
| Síndromes digestivos (no tóxicos) | 70 (9) |
| Trastornos hidroelectrolíticos/Insuf. Renal | 22 (3) |
| Deterioro sintomático | 45 (6) |
| Otros | 42 (5) |
| Diagnóstico al alta | |
| Nuevo diagnóstico / Inicio de quimioterapia | 105 (14) |
| Infección /Sepsis | 143 (19) |
| Fiebre neutropénica | 141 (19) |
| Progresión tumoral | 100 (13) |
| Toxicidad digestiva y cutánea | 75 (10) |
| Técnicas invasivas | 32 (4) |
| Insuficiencia respiratoria, no infección | 24 (3) |
| Evento cardiovascular | 30 (4) |
| Hemorragia | 16 (2) |
| Trastornos hidroelectrolíticos | 22 (3) |
| Trastorno digestivo (no tóxico) | 31 (4) |
| Deterioro sintomático | 32 (5) |
| Días de ingreso, mediana (min-máximo) | 7 (1-119) |
| Media (DT) | 8,7 (8,45) |
| Reingreso | 346 (46) |
| Derivación a ESAD al alta | 210 (28) |
| Muertes en planta | 157 (21) |
| Muertes posteriores al alta hospitalaria (totales) | 554 (73,2) |
| Ingresos en UCI | 60 (8) |

La edad mediana de los pacientes fue de 43 años (18-90). Los pacientes que más frecuentemente ingresaron fueron aquellos con cáncer de pulmón (23%), seguido de cáncer de mama (21%) y de cáncer colorrectal (14%). La mayoría de los ingresos correspondían a pacientes con tumores localmente avanzados (20%) o metastásicos (67%). Los motivos de ingreso más frecuentes fueron la fiebre neutropénica (18%), seguido de infección o sepsis (16%) y el recién diagnóstico oncológico (14%). Los diagnósticos al alta más frecuentes fueron la fiebre neutropénica (19%), seguido de la infección o sepsis (19%), el diagnóstico oncológico reciente (14%) y la progresión tumoral (13%). La mayoría de los pacientes (75%) tuvieron una estancia en planta de menos de 10 días y la estancia media fue de 8,7 días (rango entre 1 y 119). Reingresaron un 46% de los pacientes. Fallecieron en planta un 21% de los ingresos. Se derivaron al programa de cuidados paliativos domiciliarios (ESAD o equipos de soporte y atención domiciliaria) un total de 210 pacientes (28%) al alta. Un total de 81 pacientes ingresaron en UCI en este periodo de tiempo, de los cuales 21 fallecieron en UCI en ese ingreso y, por ese motivo, no se incluyeron en el estudio. De los 60 pacientes que fueron alta a planta, 16 aún estaban vivos en la última revisión de los datos (noviembre 2016).

La mediana de supervivencia de todos los ingresados fue de 43 semanas (IC 95%: 37,4-51,4). (Figura 1). En el momento de la última actualización de los datos (noviembre-2016) y con una mediana de seguimiento de 36 meses, 203 pacientes estaban vivos.

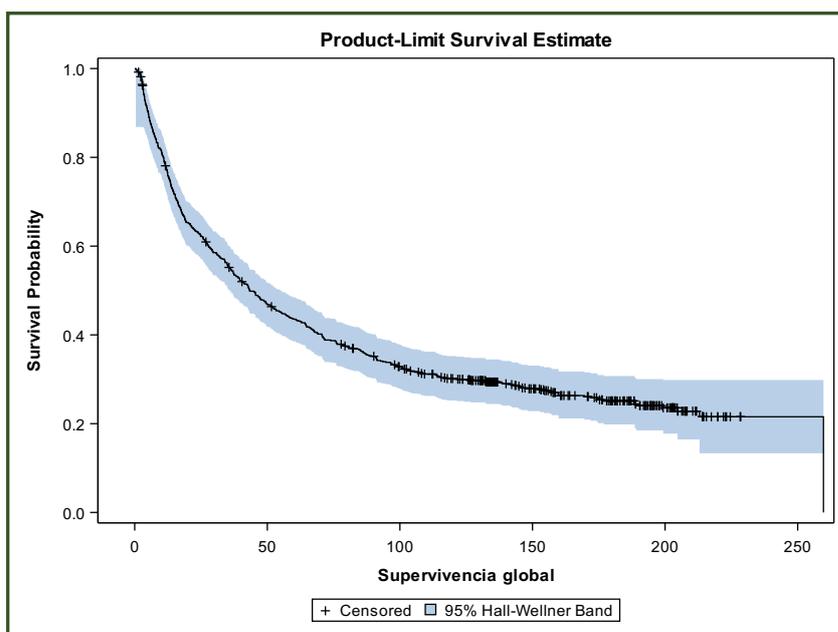


Figura 1. Supervivencia global de todos los pacientes de la serie retrospectiva.

1.2. Estudio descriptivo de la serie prospectiva.

Entre el 1 de diciembre del 2015 y 31 de marzo del 2016, se recogieron de forma prospectiva 217 pacientes que corresponden a todos los ingresos en la planta de Oncología del HMM en este periodo de tiempo. De estos, se excluyeron 17 pacientes que fallecieron en el ingreso (2 en UCI). Por tanto, se incluyeron en el estudio 200 pacientes que ingresan en la planta de Oncología del HMM, cuyas características se recogen en la Tabla 9.

| Tabla 9. Características clínicas de los pacientes de la serie prospectiva. | |
|--|----------------------|
| Características clínicas de la serie prospectiva | N= 200 (100%) |
| Edad, mediana (min-max) | 61 (16-88) |
| Edad | |
| <50 | 35 (17,5) |
| 50-54 | 20 (10) |
| 55- 59 | 31 (15,5) |
| 60-64 | 21 (10,5) |
| 65-69 | 29 (14,5) |
| >70 | 64 (32) |
| Tipo de tumor | |
| Cáncer de pulmón | 56 (28) |
| Cáncer páncreas/Hepatobiliar | 14 (7) |
| Cáncer ginecológico | 12 (6) |
| Cáncer de mama | 30 (15) |
| Cáncer ORL | 9 (4,5) |
| Cáncer colorrectal | 30 (15) |
| Cáncer urológico | 18 (9) |
| Cáncer digestivo otros | 6 (3) |
| Otros | 25 (12,5) |
| Estadio | |
| I-II | 22 (11) |
| III | 31 (15,5) |
| IV | 147 (73,5) |
| Motivo de ingreso | |
| Nuevo diagnóstico/Inicio de quimioterapia | 22 (11) |
| Infección/Sepsis | 47 (23,5) |
| Fiebre neutropénica | 18 (9) |
| Toxicidad Digestiva | 13 (6,5) |
| ICC/Insuficiencia respiratoria | 28 (14) |
| Técnicas invasivas | 4 (2) |
| Deterioro neurológico | 14 (7) |
| Síndromes digestivos (no tóxicos) | 10 (5) |
| Trastornos hidroelectrolíticos/Insuficiencia renal | 7 (3,5) |
| Deterioro sintomático | 29 (14,5) |
| Otros motivos de ingreso | 8 (4) |

Tabla 9 (continuación). Características clínicas de los pacientes de la serie prospectiva.

| Características clínicas de la serie prospectiva | N= 200 (100%) |
|---|----------------------|
| Diagnóstico al alta | |
| Nuevo diagnóstico/ Inicio de quimioterapia | 22 (11) |
| Infección/Sepsis | 50 (25) |
| Fiebre neutropénica | 29 (14,5) |
| Progresión tumoral | 27 (13,5) |
| Toxicidad digestiva-cutánea | 18 (9) |
| Técnicas invasivas | 5 (2,5) |
| Insuficiencia respiratoria (no infección) | 12 (6) |
| Evento cardio-vascular | 5 (2,5) |
| Hemorragia | 6 (3) |
| Trastornos hidroelectrolíticos | 5 (2,5) |
| Trastorno digestivo | 8 (4) |
| Deterioro sintomático | 13 (6,5) |
| Días de ingreso, mediana (min-max) | 8 (1-43) |
| Media (DT) | 8,2 (6,2) |
| Número de reingresos | |
| 0 | 133 (66,5) |
| 1 | 41 (20,5) |
| ≥ 2 | 22 (13) |
| Tratamiento activo | 177 (88,5) |
| Número de líneas QT post-ingreso | |
| 0 | 163 (81,5) |
| 1 | 35 (17,5) |
| 2 | 2 (1) |
| Derivación a ESAD | 62 (32,5) |
| Planta | 20 (10) |
| Consulta | 33 (18,5) |
| MAP | 9 (4,5) |
| Traslado a HCM | 6 (3) |
| Muertes | 98 (49) |
| Planta | 41 (20,5) |
| Domicilio | 53 (26,5) |
| HCM | 4 (2) |
| Causa de la muerte | |
| Neoplasia | 91 (45,5) |
| Toxicidad | 2 (1) |
| Otras | 5 (1) |

La edad mediana de los pacientes fue de 61 años (rango entre 16 y 88). Los tumores más representados en la serie correspondieron a los pacientes con cáncer de pulmón (28%), seguidos de cáncer de mama (15%) y cáncer colorrectal (15%). La mayoría de los ingresos ocurrieron en pacientes con tumores metastásicos (73,5%) y tumores localmente avanzados (15,5%). Los motivos de ingreso más frecuentes fueron la infección/sepsis (23,5%), seguido del deterioro sintomático (14,5%) y los eventos cardíacos (14%). Los diagnósticos al alta más frecuentes fueron la infección o sepsis (25%), fiebre neutropénica (14,5%) y progresión tumoral sintomática (13,5%). La mayoría de los pacientes tuvieron una estancia de menos de 10 días (76%) y reingresaron un 67% de ellos. En el momento del ingreso, estaban en tratamiento activo 177 pacientes (88,5%). Fallecieron un 49% de los pacientes, un 20,5% lo hizo en el hospital, un 26,5% en su domicilio y 2% en un hospital de cuidados medios. De los pacientes que fallecieron, la causa de la muerte se debió a la neoplasia en el 98% de los casos. Se derivaron a ESAD 62 pacientes, de los cuales un 10% fue derivado en el momento del alta. Un 2% de los pacientes se trasladó al alta a un hospital de cuidados medios. En el periodo de tiempo estudiado, se excluyeron 3 pacientes que ingresaron en UCI directamente. Dos de ellos ingresaron por sepsis y fallecieron en UCI y la otra paciente fue una mujer con cáncer de mama sin enfermedad en ese momento que ingresó por evento cardíaco y que, al alta, fue a planta del Servicio de Cardiología. Se excluyeron también 15 pacientes que fallecieron en el primer ingreso.

Con una mediana de seguimiento de 4 meses, la mediana de supervivencia global desde el alta para la serie fue de 44 semanas (IC 95%: 33,8- no alcanzada). En la actualidad, 102 pacientes siguen vivos (Figura 2).

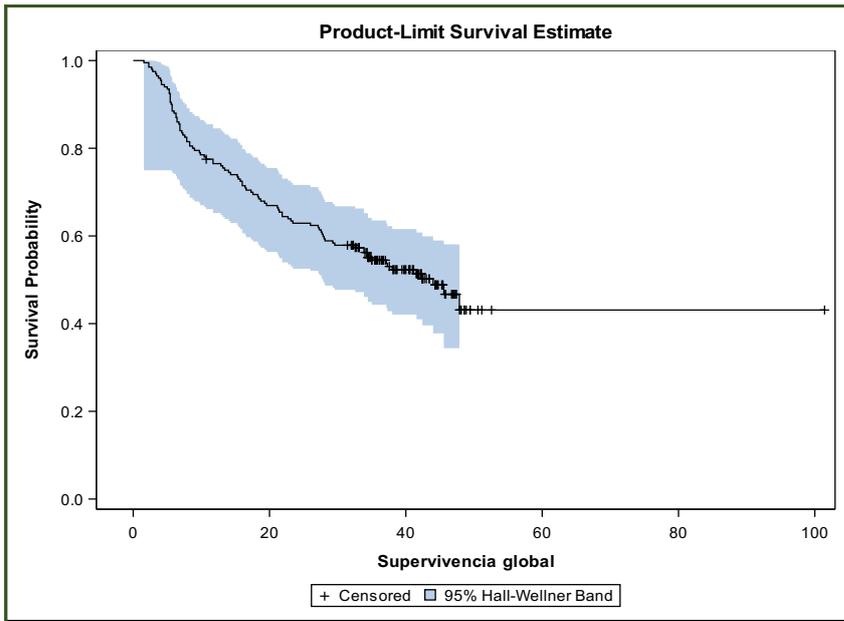


Figura 2. Supervivencia global de los pacientes de la serie prospectiva.

En la tabla 10 se describen los resultados para las variables adicionales relacionadas con los objetivos secundarios del estudio: KPS, ECOG, variables necesarias para calcular el PaP *score*, predicción clínica de supervivencia al alta que realiza el oncólogo que atiende al paciente en planta, valores de calidad de vida (escala EQ-5D-5L) y medidas del termómetro de autovaloración de salud.

| Tabla 10. Características descriptivas de los pacientes de la base prospectiva (2). | |
|--|-------------------|
| Características serie prospectiva | N (%) |
| | 200 (100) |
| Disnea | 72 (36) |
| Anorexia | 134 (67) |
| KPS | 73 (30-90) |
| ECOG | |
| 0 | 0 |
| 1 | 96 (48) |
| 2 | 85 (42,5) |
| 3 | 18 (9) |
| 4 | 1 (0,5) |
| PCS > 3 meses | 150 (75) |
| Media (DT) | 35,69 (38,2) |
| PCC < 3meses (semanas) | 50 (25) |
| Media (DT) | 4 (7) |
| Leucocitos totales ml/m ³ , media (DT) | 7.936,2 (5.407,5) |
| Porcentaje de linfocitos, media (DT) | 32,9 (17,6) |

| Tabla 10 (continuación). Características descriptivas de los pacientes de la base prospectiva (2). | |
|---|----------------------------|
| Características serie prospectiva | N (%) 200 (100) |
| EQ termómetro | |
| Mediana (rango) | 5 (1-9) |
| Media (DT) | 5,3 (2) |
| EQ-5D-5L Index (croswalk) | |
| Mediana (rango) | 0,67 (-0,57- 1) |
| Media (DT) | 0,56 (0,39) |
| EQ-5D Severity score | |
| Mediana (rango) | 25 (0-90) |
| Media (DT) | 30,18 (23,32) |

1.3. Comparativa entre la serie prospectiva y retrospectiva.

Al comparar ambas series, la mayoría de las variables se distribuyen de una forma similar en ellas, como se puede observar en la tabla 11. Esta homogeneidad no se cumple en 4 variables. La más relevante es la diferencia en los motivos de ingreso: los ingresos por fiebre neutropénica son más frecuentes en la serie retrospectiva (18,4% vs 9%; $p=0,0015$), mientras que, otras causas, como la ICC/Insuficiencia respiratoria (14% vs 8,6%; $p=0,0001$) y los ingresos por deterioro sintomático (14,5% vs 5,9%; $p=0,0001$) son más frecuentes en la serie prospectiva. En la serie retrospectiva, los pacientes reingresan más, un 45,7% frente a un 33,5% de reingresos en la serie prospectiva, si bien el seguimiento es también más corto en esta última.

| Tabla 11. Comparativa entre la prospectiva y retrospectiva. | | | |
|--|-------------------------|-----------------------|----------|
| Variabes | BD retrospectiva | BD prospectiva | p |
| Edad | | | 0,46 |
| <65 | 383 (50,6) | 107 (53,5%) | |
| ≥65 | 374 (49,4) | 93 (46,5%) | |
| Tipo de tumor | | | 0,08 |
| Ca. Pulmón | 176 (23,2) | 56(28) | |
| Ca. Páncreas-hepatobiliar | 47 (6,2) | 14 (7) | |
| Ca. Ginecológico | 51 (6,7) | 12 (6) | |
| Ca Mama | 156 (20,6) | 30 (15) | |
| Ca. ORL | 54 (7,1) | 9 (4,5) | |
| Ca. Colorrectal | 105 (13,9) | 30 (15) | |
| Ca. Urológico | 43 (5,7) | 18 (9) | |
| Ca. Digestivo otros | 51 (6,7) | 6 (3) | |
| Otras neoplasias | 74 (9,8) | 25 (12,5) | |

| Tabla 11 (continuación). Comparativa entre la prospectiva y retrospectiva. | | | |
|---|-------------------------|-----------------------|----------|
| Variables | BD retrospectiva | BD prospectiva | p |
| Estadio | | | 0,2 |
| I | 30 (4) | 4 (2) | |
| II | 63 (8,3) | 18 (9) | |
| III | 153 (20,2) | 31 (15,5) | |
| IV | 511 (67,5) | 147 (73,5) | |
| Motivo de ingreso | | | 0,0001 |
| Nuevo diagnóstico/Inicio de QT | 107 (14,1) | 22 (11) | |
| Infección/sepsis | 119 (15,7) | 47 (23,5) | |
| Fiebre neutropénica | 139 (18,4) | 18 (9) | |
| Toxicidad digestiva | 47 (6,2) | 13 (6,5) | |
| ICC/Insuficiencia respiratoria | 65 (8,6) | 28 (14) | |
| Técnicas invasivas | 26 (3,4) | 4 (2) | |
| Deterioro neurológico | 75 (9,9) | 14 (7) | |
| Sd. Digestivos no tóxicos | 70 (9,2) | 10 (5) | |
| Trast. hidroelectrolíticos/Insuf. renal | 22 (2,9) | 7 (3,5) | |
| Deterioro sintomático | 45 (5,9) | 29 (14,5) | |
| Otros motivos de ingreso | 42 (5,5) | 8 (4) | |
| Diagnóstico al alta | | | 0,23 |
| Nuevo diagnóstico/Inicio de QT | 105 (13,9) | 22 (11) | |
| Infección/Sepsis | 143 (18,9) | 50 (25) | |
| Fiebre neutropénica | 147 (19,4) | 29 (14,5) | |
| Progresión tumoral | 100 (13,2) | 27 (13,5) | |
| Toxicidad digestiva-cutánea | 75 (9,9) | 18 (9) | |
| Técnicas invasivas | 32 (4,2) | 5 (2,5) | |
| Ins. resp (no infección) | 24 (3,2) | 12 (6) | |
| Evento cardio-vascular | 30 (4) | 5 (2,5) | |
| Hemorragia | 16 (2,1) | 6 (3) | |
| Trastornos hidroelectrolíticos | 22 (2,9) | 5 (2,5) | |
| Trastorno digestivo | 31 (4,1) | 8 (4) | |
| Deterioro sintomático | 32 (4,2) | 13 (6,5) | |
| Días de ingreso | | | 0,90 |
| ≥ 2semanas | 97 (12,8) | 25 (12,5) | |
| < 2 semanas | 660 (87,2) | 175 (87,5) | |
| Tratamiento activo | 647 (85,5) | 177 (88,5) | 0,27 |
| Reingreso | 346 (45,7) | 67 (33,5) | 0,0019 |
| Número de reingresos | | | 0,0133 |
| 0 | 416 (55) | 133 (66,5) | |
| 1 | 211 (27,9) | 41 (20,5) | |
| ≥2 | 130 (17,2) | 26 (13) | |
| Derivación a ESAD | 210 (27,7) | 65 (32,5) | 0,18 |
| Muertes en planta | 157 (20,7) | 2 (1) | <0,0001 |
| Muertes | 554 (73,2) | 98 (49) | <0,0001 |
| Supervivencia global | 43,2 (37,4-51,4) | 44 (33,8- NA) | 0,9 |

En la serie retrospectiva, hay más fallecimientos en planta, un 20,7% frente a tan solo un 1% en la serie prospectiva, por un lado, porque el periodo de seguimiento de los pacientes de la base retrospectiva es mayor y, por otro, porque los pacientes que fallecían en el primer ingreso no se incluían en el estudio. Durante el seguimiento posterior, fallecieron un 73,2% de los pacientes de la serie retrospectiva y un 49% de los pacientes de la serie prospectiva. La supervivencia global es similar en ambas series (log-rank; $p=0,91$): en la serie retrospectiva es de 43,2 (IC 95%: 37,4-51,4) frente a 44 semanas (IC 95%: 33,8- no alcanzada) en la serie prospectiva (Figura 3).

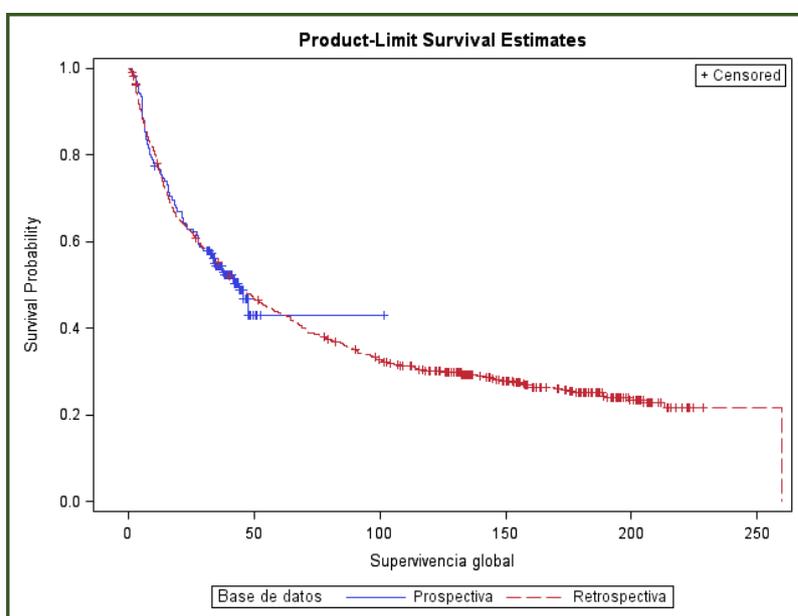


Figura 3. Supervivencia global en ambas series.

2. Desarrollo y validación de un modelo pronóstico en el paciente oncológico tras el alta hospitalaria.

2.1. Generación de un modelo pronóstico al alta.

2.1.1. Partición de la serie retrospectiva en grupos de entrenamiento y validación y análisis de homogeneidad.

Para la generación de un modelo pronóstico se utilizó la serie retrospectiva (N=757), que fue dividida de forma aleatoria en un grupo de entrenamiento (N=500) y en un grupo de validación (N=257). La comparación entre ambos grupos de pacientes no mostró diferencias significativas para ninguna de las variables (Tabla 12).

| Tabla 12. Análisis de homogeneidad entre grupo de entrenamiento y el grupo de validación. | | | |
|--|--------------------------------|-----------------------------|--------|
| Variables recodificadas | Muestra | | p |
| | Entrenamiento N= 500 (100%) | Validación N= 257 (100%) | |
| Edad, mediana (min-max) | 64 (21- 90) | 64 (18- 90) | 0,71 |
| Edad | | | 0,8746 |
| <65 | 254 (50,8) | 129 (50,2) | |
| ≥ 65años | 246 (49,2) | 128 (49,8) | |
| Tipo de tumor | | | 0,73 |
| Ca. Pulmón | 111 (22,2) | 65 (25,3) | |
| Ca. Páncreas/ Hepatobiliar | 32 (6,4) | 15 (5,8) | |
| Ca. Ginecológico | 33 (6,6) | 18 (7) | |
| Cáncer de mama | 108 (21,6) | 48 (18,7) | |
| Ca. ORL | 31 (6,29) | 23 (8,9) | |
| Ca. Colorrectal | 70 (14) | 35 (13,6) | |
| Ca. Urológico | 27 (5,4) | 16 (6,2) | |
| Ca. Digestivo otros | 38 (7,6) | 13 (5,1) | |
| Otras neoplasias | 50 (10) | 24 (9,3) | |
| Estadio | | | 0,6 |
| I | 21 (4,2) | 9 (3,5) | |
| II | 45 (9) | 18 (7) | |
| III | 194 (20,8) | 49 (19,1) | |
| IV | 330 (66) | 181 (70,4) | |

Tabla 12 (Continuación).**Análisis de homogeneidad entre grupo de entrenamiento y el grupo de validación.**

| Variables recodificadas | Muestra | | p |
|---|--------------------------------|-----------------------------|-------|
| | Entrenamiento N= 500 (100%) | Validación N= 257 (100%) | |
| Motivo de ingreso | | | 0,89 |
| Nuevo diagnóstico/Inicio de quimioterapia | 72 (14,4) | 35 (13,6) | |
| Infección/ Sepsis | 84 (16,8) | 35 (13,6) | |
| Fiebre neutropénica | 88 (17,6) | 51 (19,8) | |
| Toxicidad digestiva | 34 (6,8) | 13 (5,1) | |
| ICC/Insuficiencia respiratoria | 39 (7,8) | 26 (10) | |
| Técnicas invasivas | 16 (3,2) | 10 (3,9) | |
| Deterioro neurológico | 46 (9,2) | 29 (11,3) | |
| Síndromes digestivos no tóxicos | 47 (9,4) | 23 (8,9) | |
| Trast. Hidroelectrolíticos/Insuf. Renal | 16 (3,2) | 6 (2,3) | |
| Deterioro sintomático | 30 (6) | 15 (5,8) | |
| Otros motivos de ingreso | 28 (5,6) | 14 (5,4) | |
| Diagnóstico al alta | | | 0,94 |
| Nuevo diagnóstico/Inicio de quimioterapia | 69 (13,8) | 36 (14) | |
| Infección /Sepsis | 94 (18,8) | 49 (19,1) | |
| Fiebre neutropénica | 96 (19,2) | 51 (19,8) | |
| Progresión tumoral | 65 (13) | 35 (13,6) | |
| Toxicidad digestiva/Tox. Cutánea | 55 (11) | 20 (7,8) | |
| Técnicas invasivas | 18 (3,6) | 14 (5,4) | |
| Insuf. respiratoria (no infección) | 14 (2,8) | 10 (3,9) | |
| Evento cardiovascular | 21 (4,2) | 9 (3,5) | |
| Hemorragia | 10 (2) | 6 (2,3) | |
| Trast. Hidroelectrolíticos/ Insuf. Renal | 15 (3) | 7 (2,7) | |
| Síndromes digestivos no tóxicos | 20 (4) | 11 (4,3) | |
| Deterioro sintomático | 23 (4,6) | 9 (3,5) | |
| Días de ingreso (mediana, rango) | 7 (1-119) | 7 (6,5-57) | 0,244 |
| ≥ 2 semanas | 59 (11,8) | 38 (14,8) | |
| < 2semanas | 441 (88,2) | 219 (85,2) | |
| Tratamiento activo | 430 (86) | 217 (84,4) | 0,56 |
| Reingreso | 219 (43,8) | 127 (49,4) | 0,145 |
| Número de reingresos | | | 0,44 |
| 0 | 283 (56,6) | 133 (51,8) | |
| 1 | 135 (27) | 76 (29,6) | |
| ≥ 2 | 82 (16,4) | 48 (18,7) | |
| Derivación a ESAD | 137 (27,4) | 73 (28,4) | 0,77 |
| Muertes en planta | 98 (19,6) | 59 (23) | 0,28 |
| Muertes | 357 (71,4) | 197 (76,7) | 0,12 |
| Supervivencia global (mediana e IC 95%) | 46,8 (40,4-55,71) | 36,1 (24,5-51,1) | 0,1 |

Con respecto a la comparación de la supervivencia global de los grupos de entrenamiento y de validación de la serie retrospectiva, la mediana de supervivencia fue de 46 semanas en el grupo de entrenamiento y de 36 semanas en el de derivación, si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa (log-rank; $p=0,19$). (Figura 4)

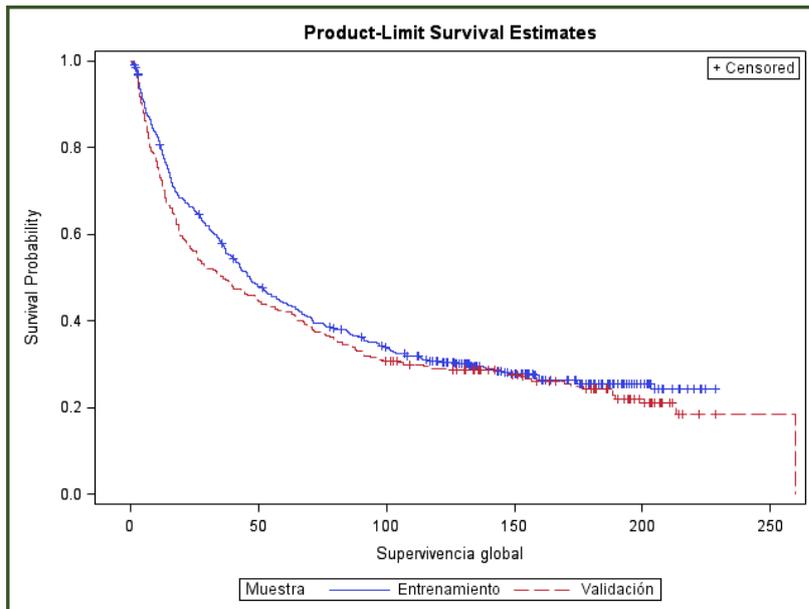


Figura 4. Supervivencia global de los grupos de entrenamiento y validación de la serie retrospectiva.

2.1.2. Análisis exploratorio de las variables pronósticas en la serie retrospectiva completa.

Dada la dispersión elevada de muchas de las variables, se realizó un análisis exploratorio en la serie retrospectiva completa, con el fin de determinar el valor pronóstico de cada variable y su posible dicotomización. En el análisis realizado en la serie retrospectiva, se realizaron pruebas de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de cada variable mediante el test de rangos logarítmicos o *log-rank* (Mantel-Cox). Todas las variables analizadas (edad, estadio, tipo de tumor, motivo de ingreso, diagnóstico al alta, días de ingreso y reingreso sí/no) mostraron una relación estadísticamente significativa con la supervivencia global como se expone en las tablas y figuras a continuación (Tablas 13 a 22; Figuras 5 a 14).

a) Edad; $p < 0,001$.

| Tabla 13. Variable edad en la serie retrospectiva. | | |
|--|-----|------------------------------|
| Edad al ingreso | N | Mediana SG, semanas (IC 95%) |
| <50 | 122 | 98 (23-173) |
| 50-54 | 76 | 59 (19-100) |
| 55-59 | 81 | 49 (28-70) |
| 60-64 | 104 | 61 (46-76) |
| 65-69 | 124 | 37 (27-47) |
| >70 | 250 | 28 (20-35) |
| Global | 757 | 43 (36-49) |

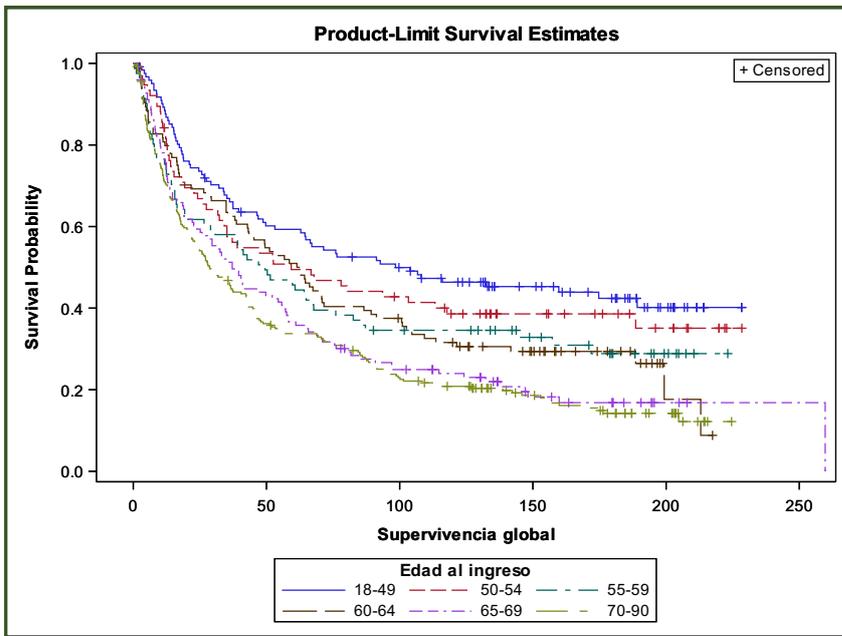


Figura 5. Curvas de K-M de SG para la edad al ingreso.

b) Estadio; $p < 0,001$.

| Tabla 14. Variable estadio en la serie retrospectiva. | | |
|---|-----|------------------------------|
| Estadio | N | Mediana SG, semanas (IC 95%) |
| Estadio I | 30 | NA |
| Estadio II | 63 | NA |
| Estadio III | 153 | 126 (82-170) |
| Estadio IV | 511 | 25 (19-30) |
| Global | 757 | 43 (36-50) |

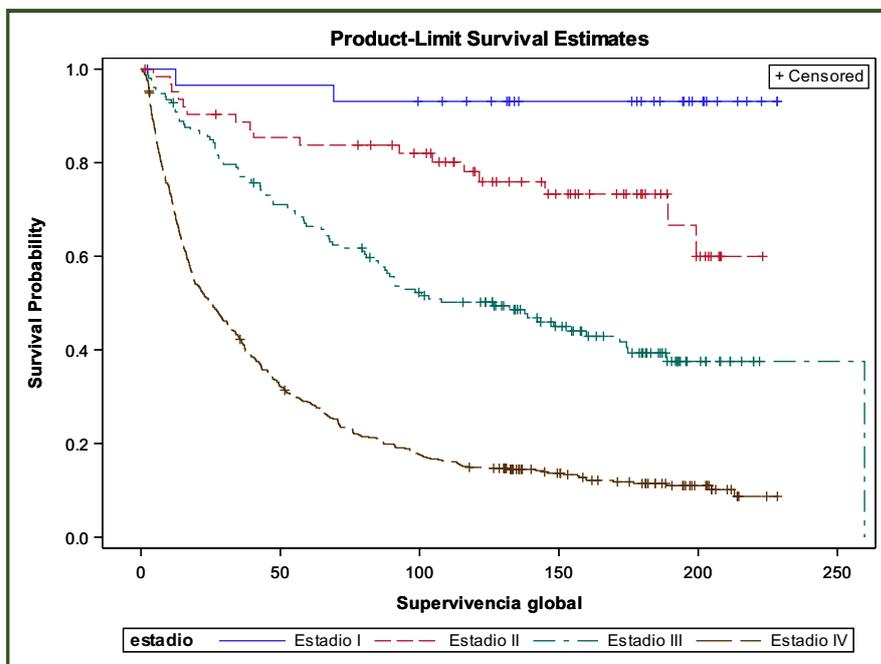


Figura 6. Curvas de K-M para SG en función del estadio.

c) Tipo de tumor; $p < 0,001$.

Tabla 15. Variable tipo de tumor en la serie retrospectiva.

| Tipo de tumor | N | Mediana SG, semanas (IC 95%) |
|----------------------------|-----|------------------------------|
| Cáncer de Pulmón | 176 | 28 (21-34) |
| Ca. Páncreas/ Hepatobiliar | 47 | 23 (13-33) |
| Ca. Ginecológico | 51 | 55 (22-87) |
| Ca. Mama | 156 | NA |
| Ca. ORL | 54 | 56 (28-84) |
| Ca. Colorrectal | 105 | 41 (29-52) |
| Ca. Urológico | 43 | 40 (16-63) |
| Ca. Digestivo otros | 51 | 25 (6-44) |
| Otras neoplasias | 74 | 37 (28-46) |
| Global | 757 | 43 (36-50) |

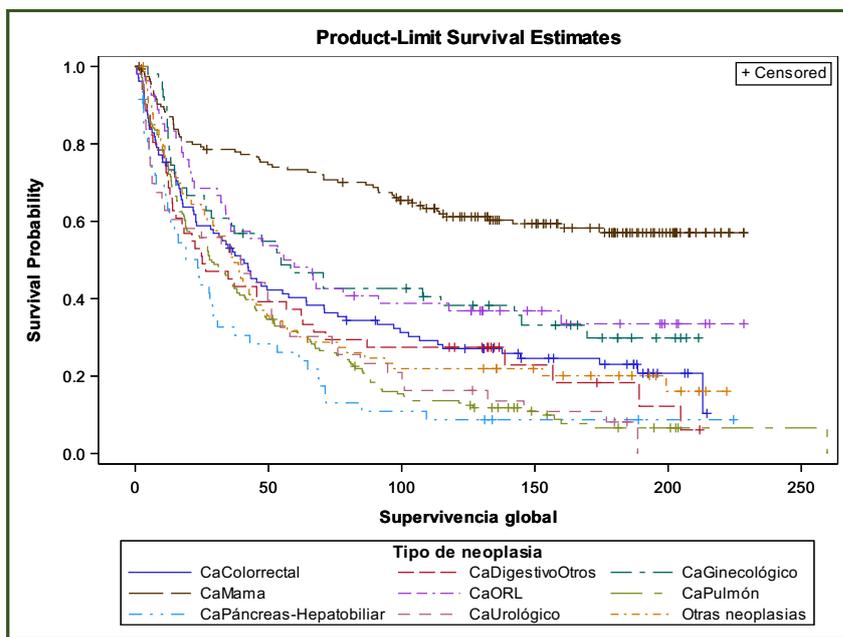


Figura 7. Curvas de K-M para SG en función del tipo de tumor.

d) Motivo de ingreso; $p < 0,001$.

Tabla 16. Variable motivo de ingreso en la serie retrospectiva.

| Motivo de ingreso | N | Mediana de SG, semanas (IC 95%) |
|---|-----|---------------------------------|
| Recién Diagnóstico/Inicio de QT | 107 | 39 (20-58) |
| Infección/Sepsis | 119 | 45 (33-57) |
| Fiebre neutropénica | 139 | 199 (NA) |
| Toxicidad Digestiva | 47 | 79 (26-131) |
| ICC/Insuficiencia respiratoria | 65 | 29 (7-50) |
| Técnicas invasivas | 26 | 28 (9-65) |
| Deterioro neurológico | 75 | 16 (12-20) |
| Síndromes digestivos (no tóxicos) | 70 | 24 (16-31) |
| Trastornos hidroelectrolíticos/Ins. renal | 22 | 34 (10-57) |
| Deterioro sintomático | 45 | 15 (5-25) |
| Otros motivos de ingreso | 42 | 35 (20-50) |
| Global | 757 | 43 (36-50) |

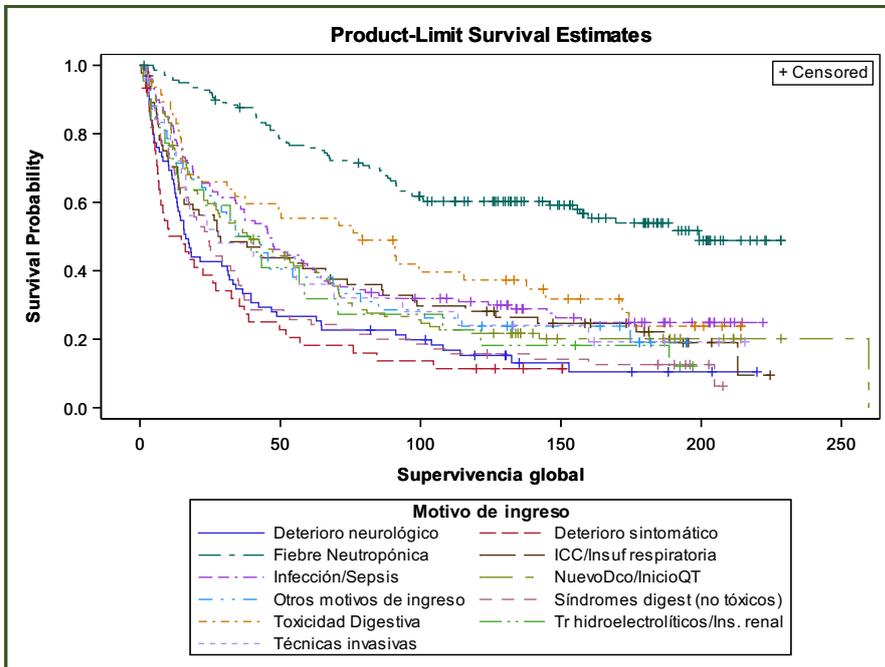


Figura 8. Curvas de SG para los motivos de ingreso.

e) Diagnóstico al alta; $p < 0,001$.

Tabla 17. Variable diagnóstico al alta en la serie retrospectiva.

| Diagnóstico al alta | N | Mediana SG, semanas (IC 95%) |
|--|-----|------------------------------|
| Nuevo diagnóstico/ Inicio de Quimioterapia | 105 | 43 (25-60) |
| Infección/Sepsis | 143 | 43 (34-52) |
| Fiebre neutropénica | 147 | 199 (NA) |
| Progresión tumoral | 100 | 13 (8-17) |
| Toxicidad digestiva-cutánea | 75 | 76 (36-116) |
| Técnicas invasivas | 32 | 40 (12-68) |
| Insuficiencia respiratoria (no infección) | 24 | 16 (3-29) |
| Evento cardio-vascular | 30 | 86 (45-127) |
| Hemorragia | 16 | 29 (6-52) |
| Trastornos hidroelectrolíticos | 22 | 22 (5-38) |
| Trastorno digestivo | 31 | 18 (7-29) |
| Deterioro sintomático | 32 | 15 (8-22) |
| Global | 757 | 43 (38-48) |

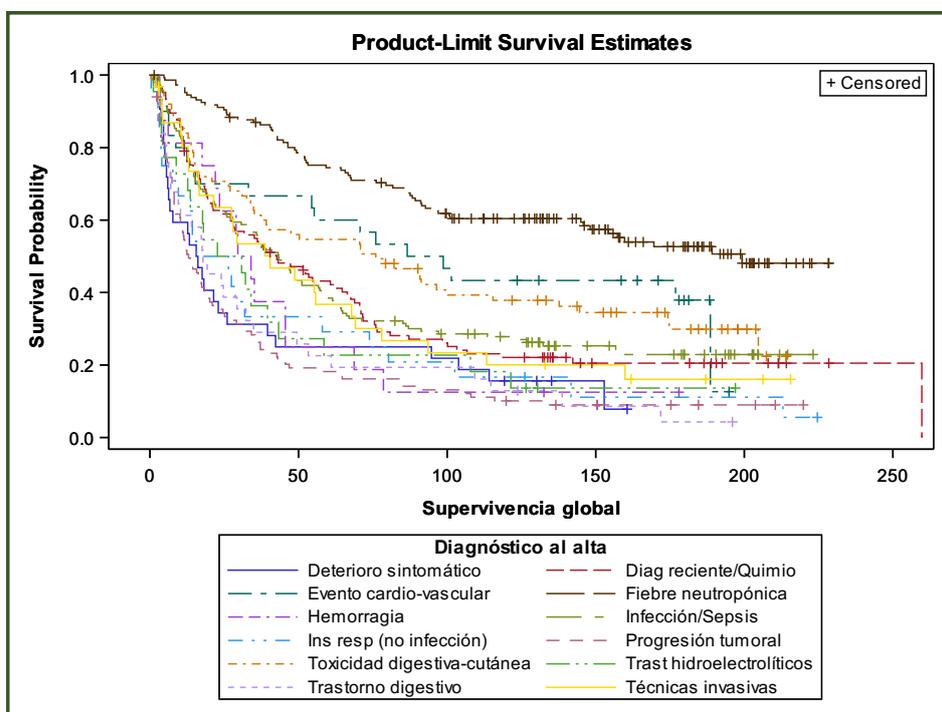


Figura 9. Curvas de K-M para SG en función del diagnóstico al alta.

f) Días de ingreso; $p=0,001$.

| Tabla 18. Variable días de ingreso en la serie retrospectiva. | | |
|---|-----|------------------------------|
| Días de ingreso | N | Mediana SG, semanas (IC 95%) |
| 1 - 3 | 126 | 91 (32-149) |
| 4 - 5 | 160 | 67 (46-89) |
| 6 - 7 | 154 | 38 (28-47) |
| 8 - 10 | 131 | 34 (16-51) |
| 11 - 15 | 105 | 27 (15-38) |
| >15 | 81 | 21 (10-31) |
| Global | 757 | 43 (36-49) |

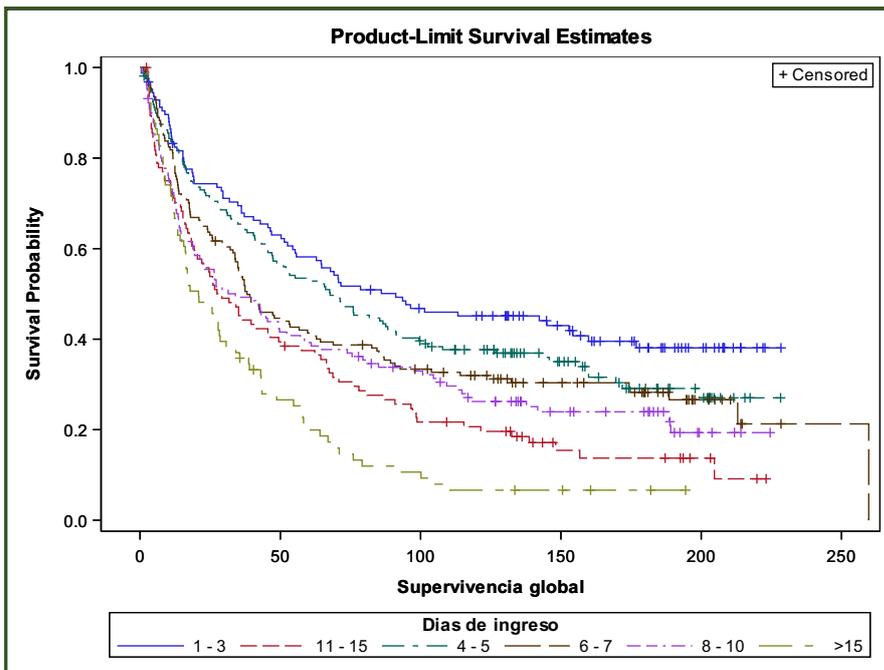


Figura 10. Curvas de K-M de SG en función de los días de ingreso.

g) Reingreso; $p < 0,001$.

Tabla 19. Variable reingreso en la serie retrospectiva.

| Reingreso | N | Mediana SG, semanas (IC 95%) |
|-----------|-----|------------------------------|
| No | 411 | 76 (59- 92) |
| Sí | 346 | 26 (18- 33) |
| Global | 757 | 43 (36- 49) |

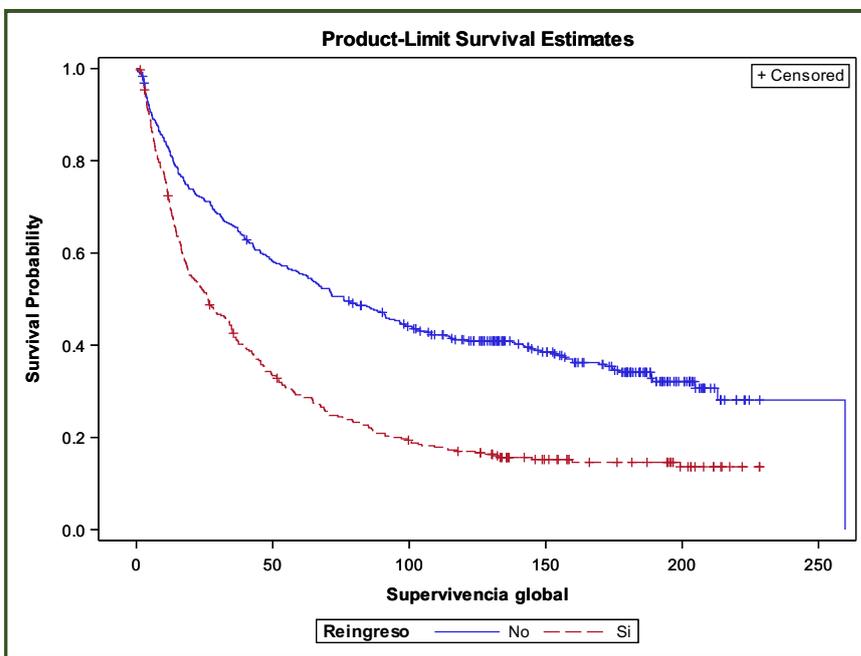


Figura 11. Curvas de K-M de SG según la variable reingreso.

h) Derivación a ESAD; $p < 0,001$.

Tabla 20. Variable derivación a ESAD en la serie retrospectiva.

| Derivación a ESAD | N | Mediana SG, semanas (IC 95%) |
|-------------------|-----|---------------------------------|
| No | 547 | 71 (56-86) |
| Sí | 210 | 18 (13-23) |
| Global | 757 | 43 (36-50) |

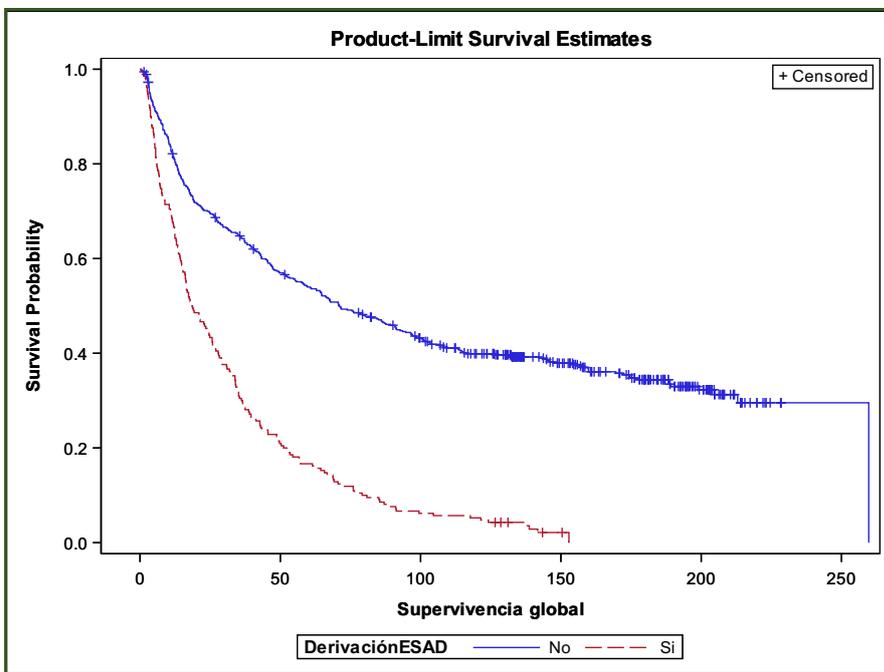


Figura 12. Curvas de K-M de SG en función de la derivación a ESAD.

i) Tratamiento activo; $p < 0,001$.

Tabla 21. Variable tratamiento activo en la serie retrospectiva.

| Tratamiento activo | N | Mediana SG, semanas (IC 95%) |
|--------------------|-----|------------------------------|
| No | 110 | 13 (10-16) |
| Sí | 647 | 55 (45-65) |
| Global | 757 | 43 (36-50) |

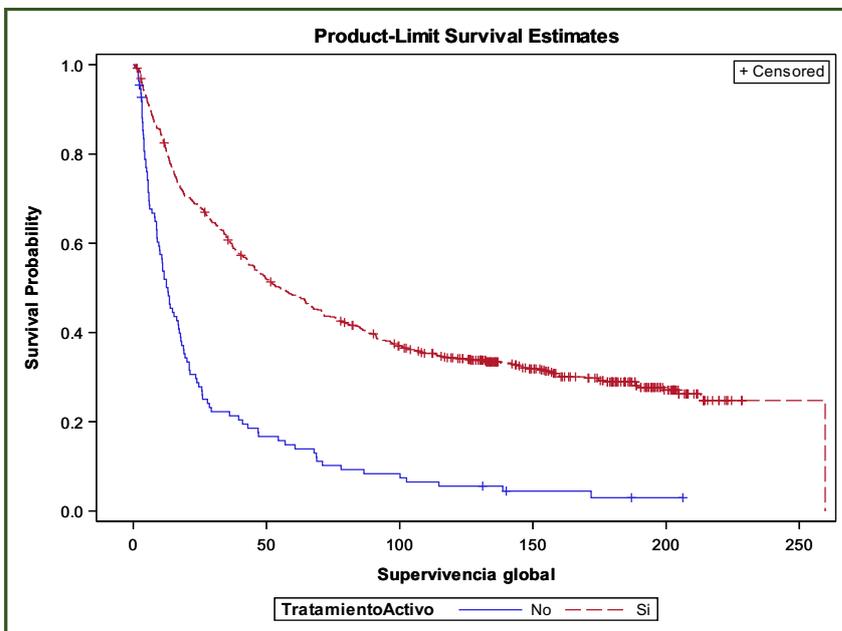


Figura 13. Curvas de K-M de SG en función de la variable tratamiento activo.

j) Muertes en planta; $p < 0,001$.

Tabla 22. Variable muerte en planta en la serie retrospectiva.

| Muertes en planta | N | Mediana SG, semanas (IC 95%) |
|-------------------|-----|------------------------------|
| No | 600 | 68 (56-80) |
| Sí | 157 | 12 (9-14) |
| Global | 757 | 43 (36-50) |

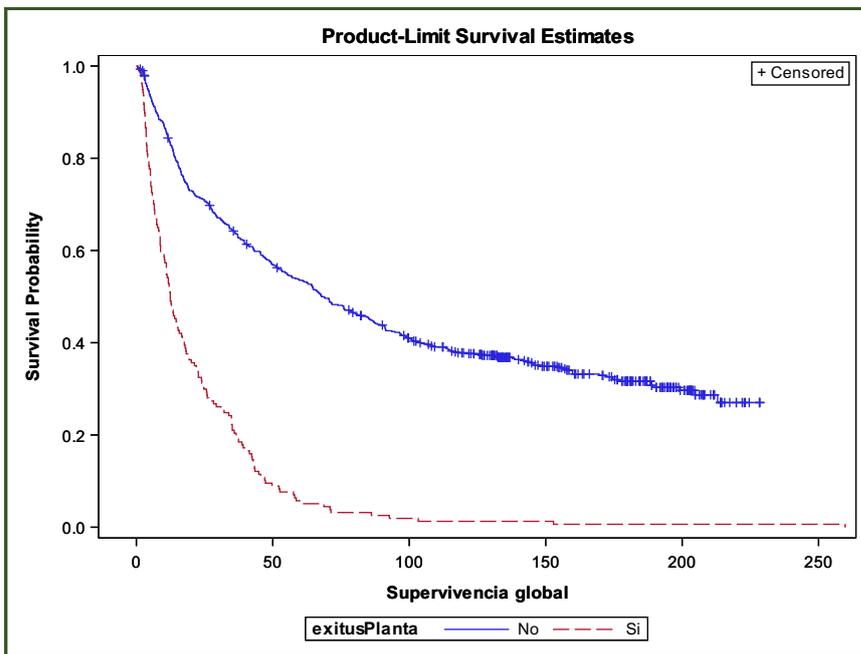


Figura 14. Curvas de K-M de SG para las muertes en planta.

A partir del análisis de los datos anteriores, dada la gran dispersión de categorías de las variables relacionadas con el motivo de ingreso, el diagnóstico al alta y el tipo de tumor, para la modelización se agruparon las categorías de cada variable que presentaban valores similares de *hazard ratio* para la supervivencia global, se generaron variables dicotomizadas o con tres valores, cuyos valores de significación para las diferencias en supervivencia global se muestran en la Tabla 23.

| Tabla 23. Análisis bivariante en la serie retrospectiva. | | |
|---|------------------------|----------------------------|
| VARIABLES RECODIFICADAS | Nº total=757 (100%) | Log Rank (Mantel-Cox) p |
| Edad, mediana (DT) | | <0,001 |
| <50 | 98,4 (38) | |
| 50-64 | 58,5 (7,1) | |
| ≥65 | 31,8 (3,6) | |
| Tipo de tumor | | <0,001 |
| Ca. Mama | 156 (20,6) | |
| Ca. Ginecológico/ORL | 105 (13,8) | |
| Otras neoplasias | 496 (65,5) | |
| Estadio | | <0,001 |
| I-II | 93(12,2) | |
| III | 153 (20,2) | |
| IV | 511 (67,5) | |
| Motivo de ingreso | | <0,001 |
| FN | 139 (18,3) | |
| Deterioros/Sd. Digestivos | 190 (25) | |
| Otros | 428 (56,5) | |
| Diagnóstico al alta | | <0,001 |
| FN | 147(19,4) | |
| Toxicidad digest/Evento cardio | 105 (13,8) | |
| Otros | 505 (66,7) | |
| Días de ingreso | | <0,001 |
| 1-5 | 286 (37,7) | |
| 6-10 | 285 (37,6) | |
| >10 | 186 (24,5) | |
| Reingreso | | <0,001 |
| No | 411 (54,3) | |
| Sí | 346 (45,7) | |
| Derivación a ESAD | | <0,001 |
| No | 547 (72,2) | |
| Sí | 210(27,7) | |
| Tratamiento activo | | <0,001 |
| No | 110 (14,5) | |
| Sí | 647 (85,5) | |

2.1.3. Análisis de variables pronósticas en el grupo de entrenamiento.

Cuando realizamos el análisis univariante en el grupo de entrenamiento (Tabla 24a), destacaron siete variables relacionadas con la supervivencia de forma estadísticamente significativa: la edad, el tipo de tumor, el estadio, el motivo de ingreso, el diagnóstico al alta, los días de ingreso y el tratamiento activo.

| Tabla 24a. Análisis univariante de supervivencia de regresión de COX en la serie retrospectiva. | | | | |
|--|---------------------------|-----------|-------------------|----------|
| Variables | β | SE | Chi-Square | p |
| Edad \geq 65 años | 0,49777 | 0,10712 | 21,5930 | <,0001 |
| Tumor | | | | |
| Ca. Ginecológico/ORL | -0,35940 | 0,16109 | 4,9776 | 0,0257 |
| Ca. Mama | -1,46253 | 0,17482 | 69,9901 | <,0001 |
| Estadio | | | | |
| I-III | -1,43856 | 0,13693 | 110,3756 | <,0001 |
| Motivo de ingreso | | | | |
| Deterioros/Sd.Digestivos | 0,37345 | 0,11899 | 9,8497 | 0,0017 |
| Fiebre neutropénica | -1,08017 | 0,18479 | 34,1671 | <,0001 |
| Diagnóstico al alta | | | | |
| Fiebre neutropénica | -0,64567 | 0,21077 | 9,3845 | 0,0022 |
| Otros diagnósticos | 0,55522 | 0,15470 | 12,8815 | 0,0003 |
| Días de Ingreso | | | | |
| \geq 15 días | 0,89909 | 0,20007 | 20,1944 | <,0001 |
| 4-14 días | 0,46599 | 0,15486 | 9,0547 | 0,0026 |
| Tratamiento Activo | | | | |
| No | -0,52318 | 0,15192 | 11,8597 | 0,0006 |

Como se recoge en la Tabla 24b, las HR mayores se observaron para el tipo de tumor cuando se comparó el cáncer de mama con el resto de neoplasias (HR 4,31), y para el motivo de ingreso cuando se consideró la fiebre neutropénica frente al resto de motivos de ingreso (HR 2,94). El estadio IV mostró también diferencias claras con el resto de estadios (HR 4,21). Por último, el tratamiento activo tuvo una gran diferencia con respecto al grupo de no tratamiento (HR 2,87).

| Tabla 24b. Modelización univariante en la muestra de entrenamiento. | | | | |
|--|-----------|--------------------------------|------|----------|
| Variables | HR | Intervalo confianza 95% | | p |
| Edad ≥65 vs <65años | 1,64 | 1,33 | 2,02 | < 0,0001 |
| Tipo de tumor Ca. Gine/ORL vs Ca. Mama | 3,01 | 1,95 | 4,64 | 0,02 |
| Otras neoplasias vs Ca. Gine/ORL | 1,43 | 1,04 | 1,96 | < 0,0001 |
| Otras neoplasias vs Ca. Mama | 4,31 | 3,06 | 6,09 | < 0,0001 |
| Estadio IV vs I-III | 4,21 | 3,22 | 5,52 | < 0,001 |
| Motivo de ingreso Deterioro/Sd. Digestivos vs FN | 4,27 | 2,9 | 6,31 | < 0,0001 |
| Deterioro/Sd. Digestivos vs otros | 1,45 | 1,15 | 1,83 | < 0,0017 |
| Otros vs FN | 2,94 | 2,04 | 4,23 | < 0,0001 |
| Diagnóstico al alta Otros vs FN | 3,32 | 2,38 | 4,63 | 0,0022 |
| Toxicidad Dig/Evento cardio vs FN | 1,90 | 1,26 | 2,88 | 0,0003 |
| Otros vs Toxicidad Dig/Evento cardio | 1,74 | 1,28 | 2,35 | < 0,0001 |
| Días de ingreso ≥15 días vs 4-14 días | 1,54 | 1,14 | 2,08 | < 0,0001 |
| ≥15 días vs ≤ 3 días | 2,45 | 1,66 | 3,63 | 0,0026 |
| 4-14 días vs ≤ 3 días | 1,59 | 1,17 | 2,15 | 0,0006 |
| Tratamiento activo No vs Sí | 2,87 | 2,19 | 3,78 | 0,0006 |

2.1.4. Generación de un modelo pronóstico multivariante en el grupo de entrenamiento.

Para el modelo multivariante, consideramos las variables dicotomizadas con el máximo HR. No se tuvieron en cuenta aquellas variables cuyo conocimiento es posterior al alta o que son dependientes de la valoración pronóstica, como la derivación a Cuidados Paliativos o el reingreso hospitalario. Tras eliminar las variables no significativas, el modelo final contiene 4 variables que son: el estadio IV, el tipo de tumor (cáncer de mama vs otros), el tratamiento activo (categorizado como sí/no) y el motivo de ingreso (fiebre neutropénica vs otros motivos) (Tabla 25).

Tabla 25. Modelo final de pronóstico al alta de Oncología.

| Variables | β | SE | Chi-Square | HR | Intervalo de confianza 95% | | p |
|------------------------------------|----------|---------|------------|-------|----------------------------|-------|-----------|
| Estadio IV vs I-II | -1,09560 | 0,14056 | 60,7556 | 2,994 | 2,273 | 3,937 | < 0,0001 |
| Tipo de tumor Otros vs Ca. Mama | -0,92575 | 0,17724 | 27.2822 | 2,525 | 1,783 | 3,571 | < 0,00001 |
| Tratamiento activo No vs Sí | 0,67885 | 0,14035 | 23,3952 | 1,972 | 1,497 | 2,596 | < 0,00001 |
| Motivo de ingreso Otros vs FN | -0,50423 | 0,18690 | 7,2783 | 1,656 | 1,148 | 2,38 | 0,0070 |

Como puede observarse en la Figura 15, las diferencias en la supervivencia y las curvas de K-M para las cuatro variables son claramente significativas y cumplen el criterio de proporcionalidad de los riesgos, tanto en los gráficos *log-negative log* como en los test de contraste de la interacción entre el tiempo y cada variable.

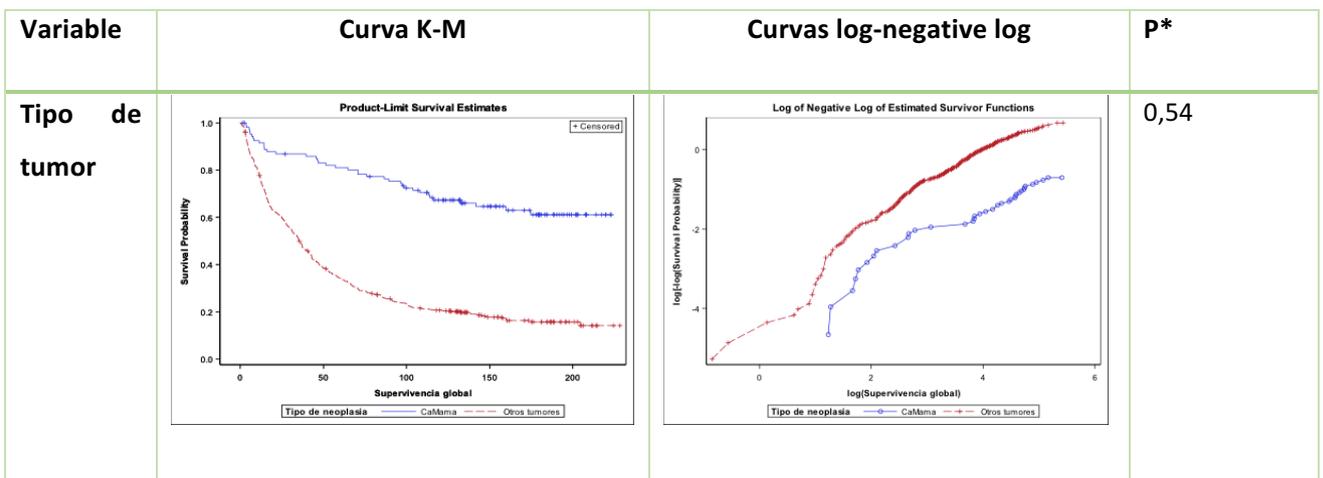


Figura 15. Curvas de K-M de supervivencia global y comprobación de la proporcionalidad de los riesgos para las cuatro variables significativas en el modelo multivariante (curvas *log-negative log* y test interacción entre el tiempo y cada variable) (*: valor de p para el test de interacción entre el tiempo y cada variable).

| Variable | Curva K-M | Curvas log-negative log | p* |
|--------------------|-----------|-------------------------|------|
| Estadio | | | 0,14 |
| Motivo de ingreso | | | 0,32 |
| Tratamiento activo | | | 0,09 |

Figura 15 (continuación). Curvas de K-M de supervivencia global y comprobación de la proporcionalidad de los riesgos para las cuatro variables significativas en el modelo multivariante (curvas *log-negative log* y test interacción entre el tiempo y cada variable) (*: valor de p para el test de interacción entre el tiempo y cada variable).

2.1.5. Desarrollo de una puntuación pronóstica al alta de oncología (PPAO) a partir del modelo pronóstico y aplicación a la serie de entrenamiento.

El objetivo principal del estudio era desarrollar un modelo pronóstico de supervivencia global basado en variables clínicas fácilmente accesibles que fuera capaz de clasificar pronósticamente a los pacientes con cáncer ingresados en la planta de Oncología médica y, en particular, que fuera capaz de identificar el grupo de pacientes con pobre supervivencia tras el alta. Dada la similitud de las HR (entre 1,7 y 3), a partir de estas cuatro variables se construyó una puntuación clínica que denominamos puntuación pronóstica al alta de Oncología (PPAO), en la que se asignaba un punto a cada variable, obteniendo una puntuación de 0 a 4 (Tabla 26). Así, los pacientes con estadio IV, con tumores distintos al cáncer de mama, que estén sin tratamiento activo y que ingresen por un motivo distinto al de fiebre neutropénica serán los de peor pronóstico, con una puntuación de 4 en nuestro modelo.

| Variable | Puntuación |
|---------------------|------------|
| Estadio | |
| I-III | 0 |
| IV | 1 |
| Tipo de tumor | |
| Cáncer de mama | 0 |
| Otros tumores | 1 |
| Tratamiento activo | |
| Sí | 0 |
| No | 1 |
| Motivo de ingreso | |
| Fiebre neutropénica | 0 |
| Otros motivos | 1 |
| Total | 0- 4 |

Al aplicar la puntuación clínica a los 500 pacientes del grupo de entrenamiento, la gran mayoría de pacientes (261) obtuvieron una puntuación de 2 ó 3. Hubo 41 pacientes que presentaron una puntuación de 0, 44 pacientes una puntuación de 1 y, por último, 54

pacientes tuvieron una puntuación de 4. En la Tabla 27 se recoge el porcentaje de pacientes fallecidos y censurados en cada grupo de puntuación.

| Tabla 27. Aplicación clínica de la PPAO en el grupo de entrenamiento (N=500). | | | | |
|--|-----------|---------|------------|--------------------------|
| Score | Total (%) | Muertes | Censurados | Porcentaje de censurados |
| 0 | 41 (8) | 1 | 40 | 97,56 |
| 1 | 44 (9) | 13 | 31 | 70,45 |
| 2 | 139 (28) | 96 | 43 | 30,94 |
| 3 | 222 (44) | 197 | 25 | 11,26 |
| 4 | 54 (11) | 50 | 4 | 7,4 |
| Total | 500 (100) | 357 | 143 | 28,60 |

En los pacientes con una puntuación de 0 o 1 no se ha alcanzado la mediana de supervivencia tras un seguimiento de 72 meses. Para los pacientes con un Score de 2, 3 y 4 puntos, las medianas de supervivencia fueron de 76, 31 y 9 semanas respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas (Tabla 28, figura 16). El modelo de Cox mostraba una HR= 2,29 (IC 95% 2,02 - 2,59) para el modelo pronóstico de la PPAO con una $p < 0,0001$.

| Tabla 28. Tiempo de supervivencia (IC 95%) según PPAO en el grupo de entrenamiento. | | | | | |
|--|--------|-------------------|----------------------|---------------------|---------------------|
| Percentiles | PPAO 0 | PPAO 1 | PPAO 2 | PPAO 3 | PPAO 4 |
| 75 | NA | NA | 174,3 (137,7- NA) | 62,3 (47,9-75,6) | 21,3 (13,1-60,7) |
| 50 | NA | NA | 76 (52,1-101) | 31,1 (23,9-36,1) | 8,9 (5,6-14,7) |
| 25 | NA | 116 (65,7- NA) | 27,1 (15,1-39,1) | 12,1 (10,1-14,7) | 4,3 (3,3-5,9) |

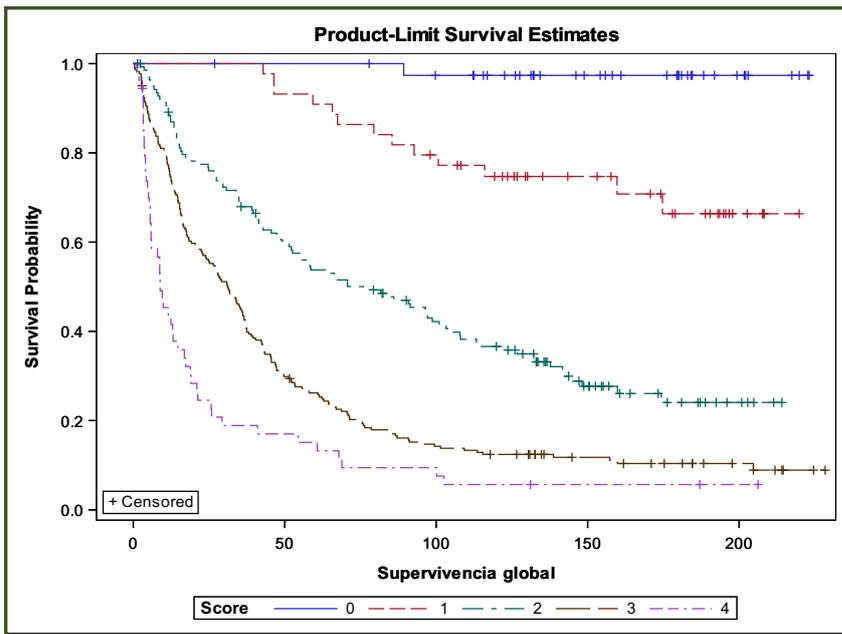


Figura 16. Curvas de K- M de supervivencia global al aplicar el modelo en el grupo de entrenamiento.

2.2. Validación del modelo de puntuación pronóstica al alta en el grupo de validación de la serie retrospectiva.

Para la validación de nuestro modelo se utilizó inicialmente la muestra retrospectiva y como segunda validación la muestra prospectiva (ver sección 1).

Al aplicar el modelo de PPAO en los 257 pacientes del grupo retrospectivo de validación, obtuvimos una distribución de puntuaciones similar a la del grupo de entrenamiento. La mayoría de pacientes (119) obtuvo una puntuación de 3. En la tabla 29 se recoge el número de pacientes en cada grupo y el porcentaje de pacientes fallecidos y censurados en cada grupo de puntuación.

Tabla 29. Aplicación del modelo de PPAO en el grupo de validación (N= 257).

| PPAO | Total (%) | Muertes | Censurados | Porcentaje de censurados |
|-------|-----------|---------|------------|--------------------------|
| 0 | 15 (6) | 2 | 13 | 86,67 |
| 1 | 29 (12) | 16 | 13 | 44,83 |
| 2 | 63 (24) | 44 | 19 | 30,16 |
| 3 | 119 (46) | 105 | 14 | 11,76 |
| 4 | 31 (12) | 30 | 1 | 3,23 |
| Total | 257 (100) | 197 | 60 | 23,35 |

Como podemos observar en la tabla 30, los resultados son similares a los obtenidos en el grupo de entrenamiento (N=500). Para los pacientes con una PPAO de 0 o 1 no hemos podido estimar la mediana de supervivencia ya que durante el periodo de seguimiento más del 50% de estos pacientes siguen vivos. Para los pacientes con una PPAO de 2, 3 y 4 puntos, las medianas de supervivencia son de 76, 21 y 12 semanas respectivamente (Tabla 30. Figura 17). El modelo pronóstico mostró una HR de 1,899 (IC 95% 1,89- 1,614) mediante la regresión de Cox, de forma estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

Tabla 30. Tiempo de supervivencia según el modelo de PPAO en el grupo de validación de la serie retrospectiva (IC 95%).

| Percentil | PPAO 0 | PPAO 1 | PPAO 2 | PPAO 3 | PPAO 4 |
|-----------|--------|---------------------|------------------------|----------------------|--------------------|
| 75 | NA | NA | 259,7 (145,9-259,7) | 67,6 (48,7-117,7) | 20,1 (13,6-71) |
| 50 | NA | 189,1 (53,1- NA) | 76,1 (34,1-98,4) | 21,4 (16,3-32,3) | 11,6 (6,1-17,9) |
| 25 | NA | 49,7 (16,6-91,1) | 13 (6,7-29,6) | 7,7 (6,3-11,7) | 4,7 (2,3-10,9) |

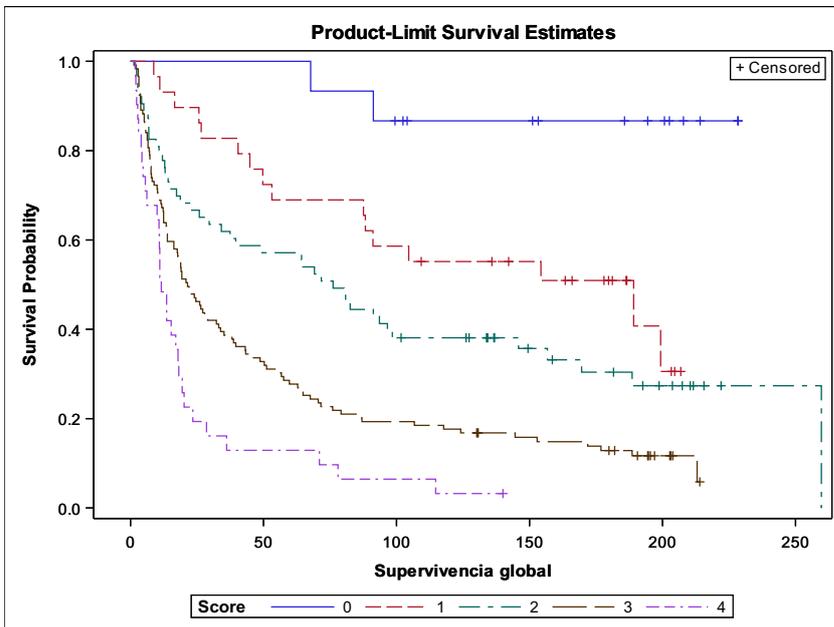


Figura 17. Curvas de K-M de supervivencia global al aplicar el modelo de PPAO en el grupo de validación de la serie retrospectiva.

2.3. Validación del modelo de puntuación pronóstica al alta en la serie prospectiva.

Para validar el modelo de PPAO en los pacientes de la serie prospectiva, se calcularon las puntuaciones de acuerdo al sistema descrito (Tabla 26). Para poder representar las curvas de supervivencia, se agruparon las dos primeras categorías de puntuación (0 y 1). Como ocurría en la serie retrospectiva, la mayoría de pacientes (117) obtuvo una puntuación de 3. Los pacientes con una puntuación de 2 fueron los siguientes en frecuencia (46). Casi todos los pacientes con una puntuación de 4 (17) fallecieron (14). En la tabla 31 se recoge el número total de pacientes en cada categoría y porcentaje de pacientes fallecidos y censurados en cada grupo de puntuación.

| Grupos | PPAO | Total (%) | Muertes | Censurados | Porcentaje de censurados |
|--------|------|-----------|---------|------------|--------------------------|
| 1 | 0- 1 | 20 (10) | 0 | 20 | 100 |
| 2 | 2 | 46 (23) | 15 | 31 | 67,39 |
| 3 | 3 | 117 (58) | 69 | 48 | 41,03 |
| 4 | 4 | 17 (9) | 14 | 3 | 17,65 |
| Total | | 200 (100) | 98 | 102 | 51 |

Los resultados fueron similares a los obtenidos previamente en la serie retrospectiva: Para los pacientes con una puntuación de 0, 1 y 2 no se pudo estimar la mediana de supervivencia. Para los pacientes con una PPAO de 3 y 4 puntos la mediana de supervivencia fue de 32 y 9 semanas respectivamente (Tabla 32. Figura 18). Estas diferencias en la supervivencia, como podemos observar en la figura 18, son estadísticamente significativas (log-rank; $p < 0,0001$). Los pacientes con menor puntuación en el modelo pronóstico presentaban una caída más gradual en la supervivencia. En cambio, se puede observar como aquellos pacientes con una puntuación de 4 presentaron una caída brusca en la supervivencia antes de las 20 semanas.

| Percentil | PPAO 0-1 | PPAO 2 | PPAO 3 | PPAO 4 |
|-----------|----------------|--------------------|-------------------|------------------|
| 75 | NA (NA- NA) | NA (NA- NA) | NA (45,6- NA) | 15,7 (9- NA) |
| 50 | NA (NA- NA) | NA (37,1- NA) | 32,6 (21,3-44) | 9 (5,4-15,7) |
| 25 | NA (NA- NA) | 28,1 (18,7- NA) | 8,7 (6,9-16) | 5,7 (1,6-6,4) |

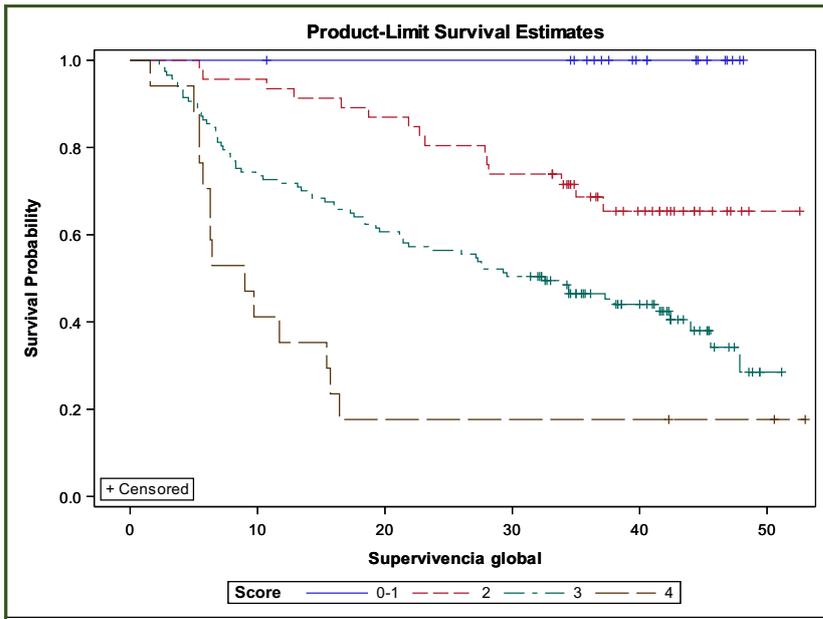


Figura 18. Curvas de K-M de Supervivencia global al aplicar el modelo de PPAO en la serie prospectiva.

Como vemos en la tabla 33, se calculó la HR para cada rango de puntuación del modelo (no calculable para las puntuaciones 0-1 debido a que todos los casos eran censurados). Tomando la puntuación pronóstica como variable cuantitativa en el modelo de Cox, el modelo pronóstico en la serie prospectiva tuvo una HR de 2,66 (IC 95% 1,93-3,68) que fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$), por lo que se puede considerar validado de forma prospectiva.

| Tabla 33. Hazard Ratios para los distintos rangos entre las variables del modelo de PPAO. | | | |
|--|-------|--------|-------|
| Comparación | HR | 95% IC | |
| PPAO 0-1 vs 2 | 0 | 0 | . |
| PPAO 0-1 vs 3 | 0 | 0 | . |
| PPAO 0-1 vs 4 | 0 | 0 | . |
| PPAO 2 vs 3 | 0,428 | 0,245 | 0,748 |
| PPAO 2 vs 4 | 0,186 | 0,089 | 0,389 |
| PPAO 3 vs 4 | 0,435 | 0,243 | 0,779 |

2.4. Rendimiento del modelo.

2.4.1. Capacidad discriminativa del modelo de puntuación pronóstica al alta en la serie retrospectiva.

El modelo de puntuación pronóstica al alta fue aplicado a cada paciente de la muestra de entrenamiento y de la muestra de validación. Observamos que el modelo tiene una buena correlación con la supervivencia en el grupo de entrenamiento, con un índice C de concordancia de 0,71 y un índice C de 0,66 para la muestra de validación.

Como se muestra en la Figura 19, las curvas ROC dependientes del tiempo para la evaluación adicional de la capacidad discriminativa de la puntuación pronóstica mostraron una menor AUC (área bajo la curva) en la validación retrospectiva que en la serie de entrenamiento en todos los puntos temporales por debajo de las 24 semanas. Así, a las 6 semanas el AUC fue de 0,76 en el grupo de entrenamiento y de 0,68 en el grupo de validación y a las 12 semanas, un AUC de 0,74 y de 0,68. Sin embargo, la precisión predictiva del modelo fue buena, tanto en el grupo de entrenamiento como en el de validación a las 24 semanas, que es probablemente el punto de corte más relevante en estos pacientes, con un AUC de 0,75 y 0,73 para el grupo de entrenamiento y el grupo de validación, respectivamente (tablas 34 A y 34 B).

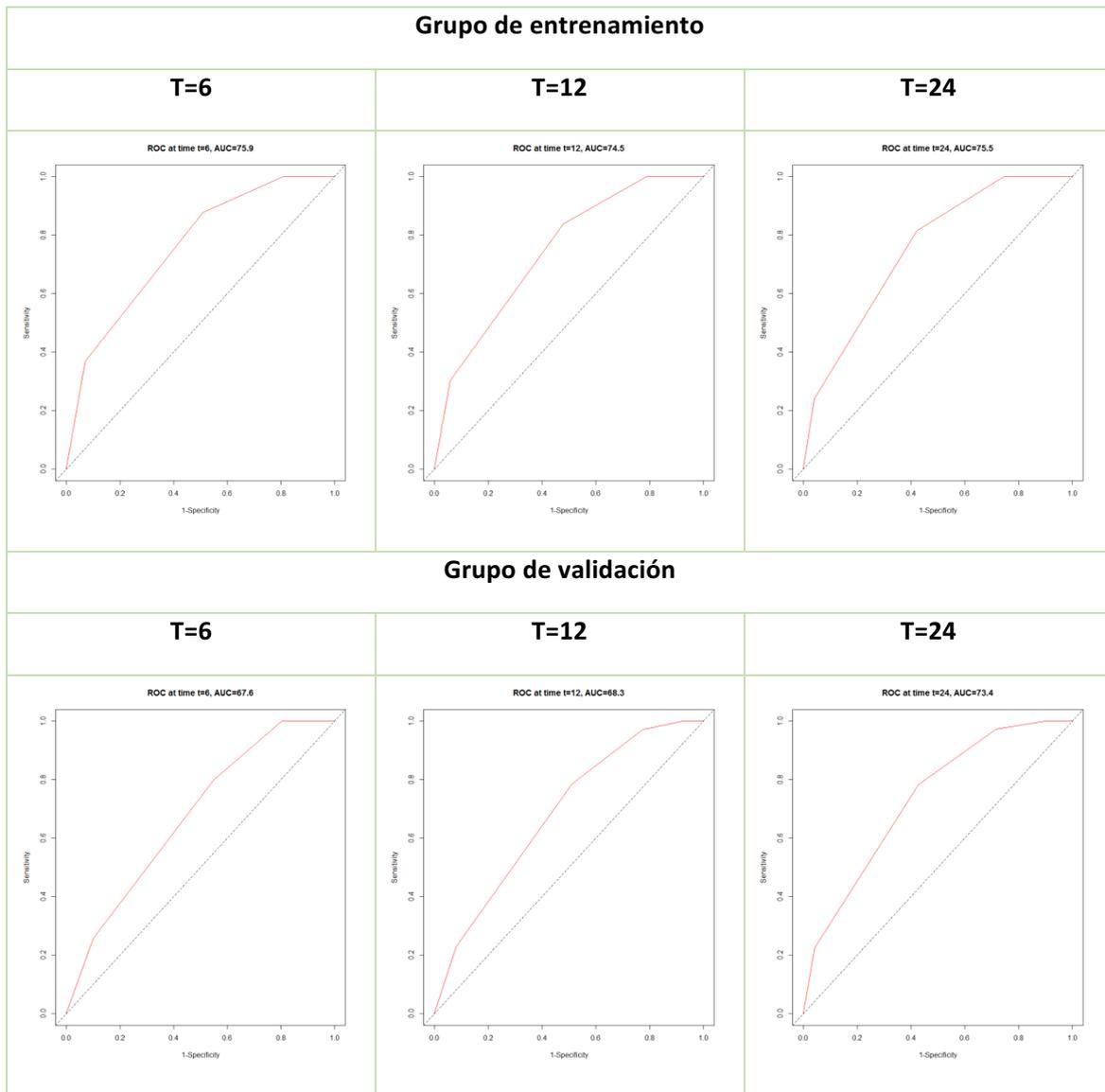


Figura 19. Curvas ROC dependientes del tiempo en la serie retrospectiva

Tabla 34 A. Curvas ROC dependientes del tiempo para el grupo de entrenamiento. (serie retrospectiva)

| Semanas | Muertes | Supervivientes | AUC | DE |
|---------|---------|----------------|-----|------|
| 6 | 57 | 437 | 76 | 2,81 |
| 12 | 99 | 394 | 74 | 2,31 |
| 24 | 167 | 328 | 75 | 1,95 |

Tabla 34 B. Curvas ROC dependientes del tiempo para el grupo de validación. (serie retrospectiva)

| Semanas | Muertes | Supervivientes | AUC | DE |
|---------|---------|----------------|-----|------|
| 6 | 35 | 222 | 68 | 3,99 |
| 12 | 70 | 186 | 68 | 3,22 |
| 24 | 111 | 145 | 73 | 2,8 |

2.4.2. Capacidad discriminativa del modelo de puntuación pronóstica al alta en la serie prospectiva.

Al aplicar el modelo de PPAO a los pacientes de la serie prospectiva, el índice C fue de 0,66. Realizamos las curvas ROC para el modelo pronóstico y se objetivó buena discriminación a las 6, 12 y 24 semanas con AUC de 0,68, 0,73 y 0,71, respectivamente (Tabla 35, figura 20)

Tabla 35. Curvas ROC dependientes del tiempo en la serie prospectiva para el modelo pronóstico de PPAO.

| Semanas | Muertes | Supervivientes | AUC | DE |
|---------|---------|----------------|-----|------|
| 6 | 23 | 176 | 68 | 4,35 |
| 12 | 47 | 152 | 73 | 3,13 |
| 24 | 74 | 125 | 71 | 3,02 |

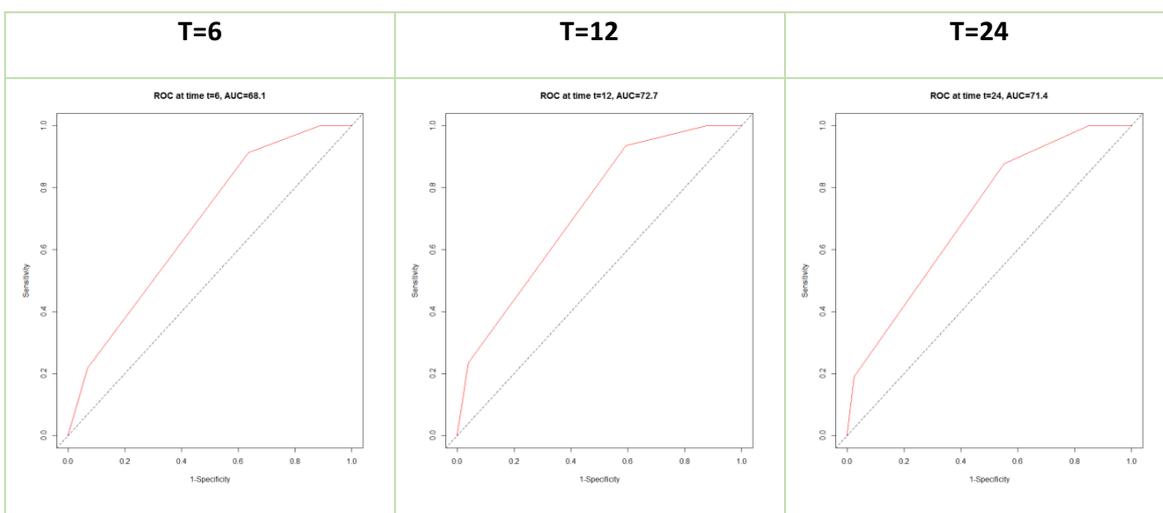


Figura 20. Curvas ROC para 6, 12 y 24 semanas en la serie prospectiva.

3. Resultados relacionados con el segundo objetivo:

Comparación del modelo de puntuación pronóstica al alta con otros modelos previamente utilizados para el paciente con cáncer avanzado.

3.1. Comparación del modelo de puntuación pronóstica al alta con el ECOG.

Para comparar el modelo pronóstico al alta con la clasificación pronóstica derivada de la puntuación de la situación funcional ECOG, se recogió esta variable en las primeras 72 horas del ingreso hospitalario en los 200 pacientes de nuestra serie prospectiva. El ECOG fue recogido por el oncólogo médico responsable de la planta de Oncología. En la tabla 36 se observa la distribución de pacientes por puntuación ECOG. Dado el escaso número de casos con ECOG 3 y 4, se agruparon ambos valores para el análisis.

| Grupos ECOG | ECOG | Total (%) | Muertes | Censurados | Porcentaje de censurados |
|-------------|------|-----------|---------|------------|--------------------------|
| 1 | 1 | 96 (48) | 33 | 63 | 65,63 |
| 2 | 2 | 85 (42) | 47 | 38 | 44,71 |
| 3 | 3-4 | 19 (10) | 18 | 1 | 5,26 |
| Total | | 200 | 98 | 102 | 51 |

Como se puede observar en la Tabla 37, la mediana de supervivencia empeoraba a medida que empeoraba el ECOG, y al realizar el análisis de supervivencia, se objetivó que la supervivencia era significativamente diferente entre los tres grupos del ECOG (log- rank; $p < 0,0001$). (Figura 21).

Tabla 37. Tiempo de supervivencia (cuartiles) según el ECOG en la serie prospectiva (IC 95%).

| Percentil | ECOG 1 | ECOG 2 | ECOG 3-4 |
|-----------|---------------------|--------------------|------------------|
| 75 | NA (NA- NA) | NA (47,9- NA) | 21,1 (6-37,1) |
| 50 | NA (44- NA) | 33,9 (19,6- NA) | 6 (5,4-16,6) |
| 25 | 27,8 (16,4-42,4) | 9,7 (6,9-16) | 1,6 (1,6-5,7) |

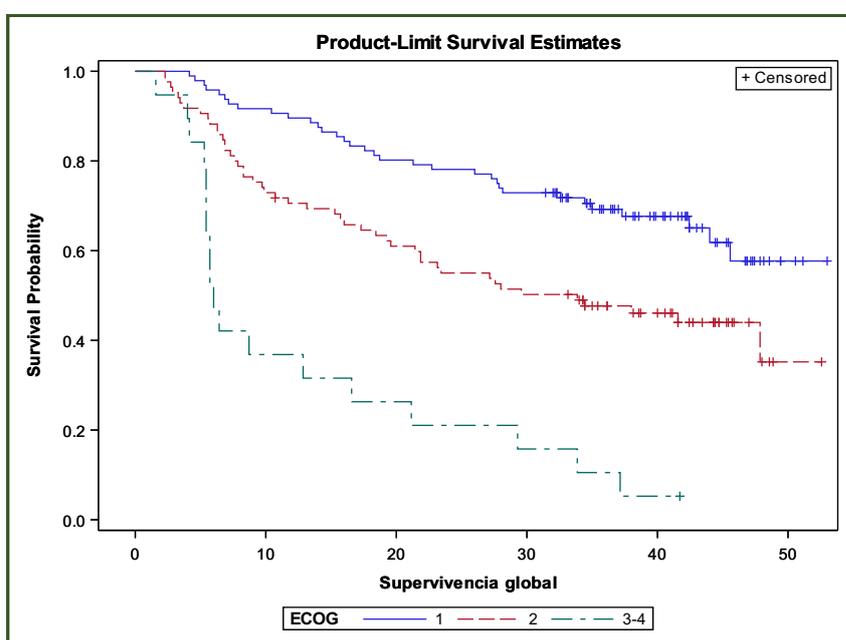


Figura 21. Curvas de K-M de Supervivencia global según ECOG en la serie prospectiva.

En la tabla 38 se describen las HR para cada valor del ECOG al aplicar el modelo de Cox. Tomando la variable ECOG como variable cuantitativa, la HR fue de 2,3 (IC95% 1,745- 3,042; $p < 0,0001$).

Tabla 38. Hazard Ratios para ECOG en la serie prospectiva.

| Variables | HR | 95% IC | |
|---------------|-------|--------|-------|
| ECOG 1 vs 2 | 0,503 | 0,322 | 0,785 |
| ECOG 1 vs 3-4 | 0,150 | 0,083 | 0,269 |
| ECOG 2 vs 3-4 | 0,297 | 0,171 | 0,517 |

La concordancia entre los valores de la puntuación pronóstica al alta y del ECOG en este grupo de pacientes, puede observarse en la tabla 39.

Tabla 39. Comparación modelo PPAO vs ECOG en la serie prospectiva.

| Modelo pronóstico | ECOG | | | |
|-------------------|------------|------------|------------|--------------|
| | 1 | 2 | 3-4 | Total |
| Frecuencia (%) | | | | |
| 0 | 8 (89) | 1 (11) | 0 (0) | 9 (100) |
| 1 | 10 (91) | 1 (9) | 0 (0) | 11 (100) |
| 2 | 20 (43) | 22 (48) | 4 (9) | 46 (100) |
| 3 | 53 (45) | 54 (46) | 10 (9) | 117 (100) |
| 4 | 5 (30) | 7 (41) | 5 (29) | 17 (100) |
| Total | 96 (48) | 85 (42) | 19 (10) | 200 (100) |

El índice C para el modelo PPAO fue de 0.66 y para el ECOG de 0.65. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,501$). Al realizar las curvas ROC dependientes del tiempo para el ECOG, se observó una buena discriminación para las semanas 6, 12 y 24 (Tabla 40), con un valor de AUC especialmente bueno (0,74) para las predicciones de supervivencia a 6 semanas.

Tabla 40. Curvas ROC dependientes del tiempo para el ECOG en la serie prospectiva.

| Semanas | Muertes | Supervivientes | AUC | DE |
|---------|---------|----------------|------|------|
| 6 | 23 | 176 | 74,6 | 5,37 |
| 12 | 47 | 152 | 71,3 | 3,96 |
| 24 | 74 | 125 | 68,7 | 3,56 |

La comparación de las curvas ROC dependientes de tiempo del ECOG con las del modelo de PPAO a las 6, a las 12 y a las 24 semanas no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0,259$, $0,759$, y $0,550$, respectivamente). Para predecir supervivencia a las 6 semanas el AUC del modelo es de $0,68$ comparado con $0,74$ para el ECOG; para 12 semanas, un AUC de $0,73$ vs $0,71$ y para las 24 semanas, un AUC de $0,71$ vs $0,69$. (Figura 22)

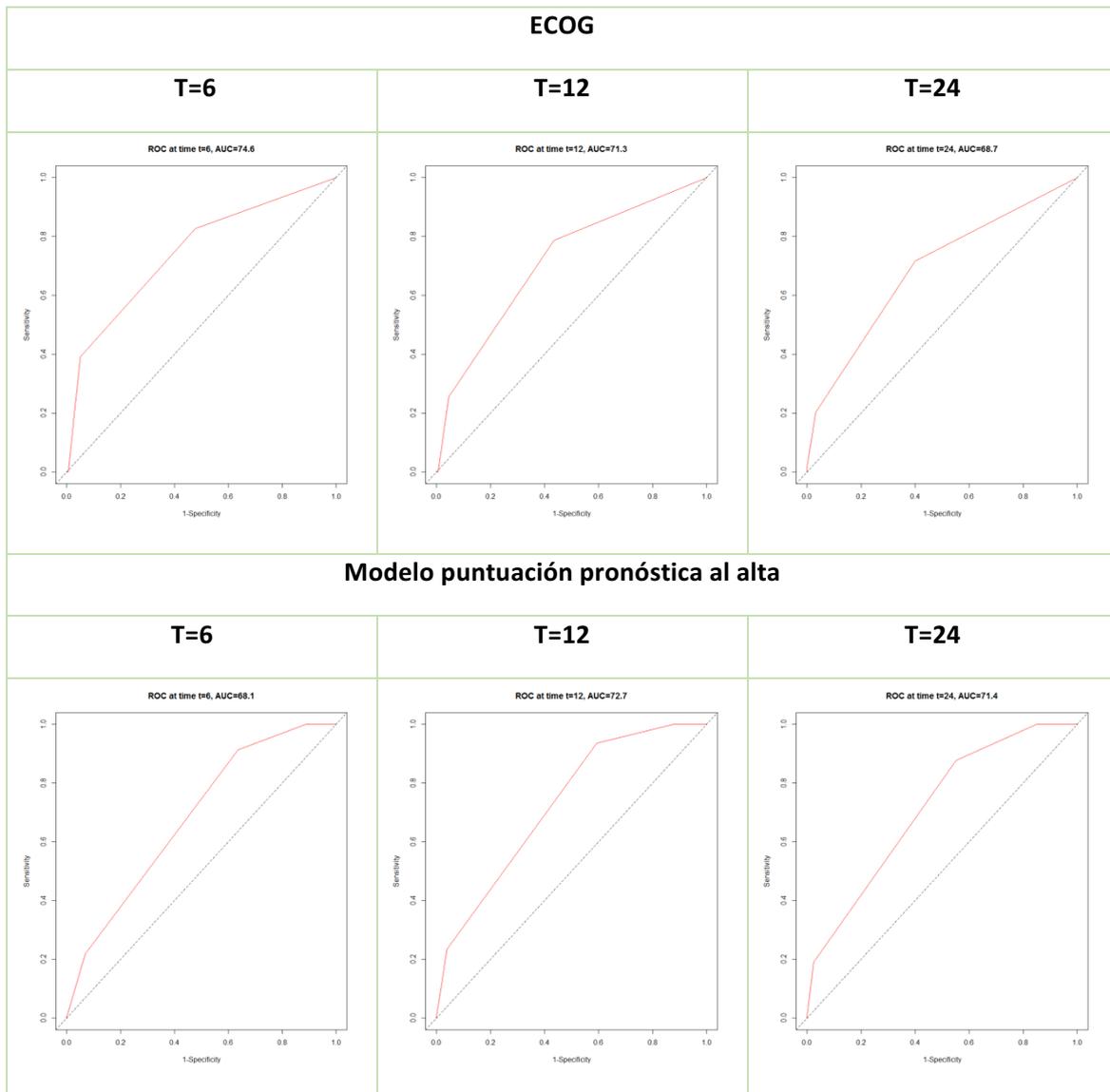


Figura 22. Curvas ROC dependientes del tiempo para el ECOG vs modelo PPAO.

3.2. Comparación del modelo de puntuación pronóstica al alta con el índice de Karnofsky.

De igual forma, el oncólogo responsable de la planta de Oncología, recogió el KPS en las primeras 72 horas del ingreso de los 200 pacientes de la serie prospectiva. El KPS medio de nuestros pacientes fue de 73,5 (30-90, desviación típica de 13,9). Al tratarse de una variable cuantitativa, para poder realizar el análisis de supervivencia, se codificó en 4 grupos (Tabla 41).

Tabla 41. Aplicación del índice de Karnofsky en la serie prospectiva.

| Grupos | KPS | N (100%) | Muertes | Censurados | Porcentaje de censurados |
|--------|-------|--------------|---------|------------|--------------------------|
| 1 | 30-60 | 46 (23) | 32 | 14 | 30,43 |
| 2 | 70 | 57 (28) | 33 | 24 | 42,11 |
| 3 | 80 | 48 (24) | 22 | 26 | 54,17 |
| 4 | 90 | 49 (25) | 11 | 38 | 77,55 |
| Total | | 200 (100) | 98 | 102 | 51 |

Como vemos en la tabla 42, existe una correlación positiva entre el índice de KPS y la supervivencia, tal que, cuanto peor es el KPS menor es la mediana de supervivencia. Al realizar el análisis de supervivencia con las curvas de Kaplan-Meier, como se observa en la figura 23, las diferencias son estadísticamente significativas (log-rank; $p < 0,0001$).

Tabla 42. Tiempo de supervivencia según el KPS en la serie prospectiva. (IC 95%)

| Percentil | KPS 30-60 | KPS 70 | KPS 80 | KPS 90 |
|-----------|--------------------|---------------------|----------------------|--------------------|
| 75 | NA (33,9- NA) | NA (NA- NA) | NA (NA- NA) | NA (NA- NA) |
| 50 | 14,3 (5,7-37,1) | 28 (19,3- NA) | 44 (18,7- NA) | NA (42,4- NA) |
| 25 | 5,4 (3,7-6,3) | 10,7 (6,9- 19,3) | 15,7 (10,4- 21,3) | 42,4 (28,1- NA) |

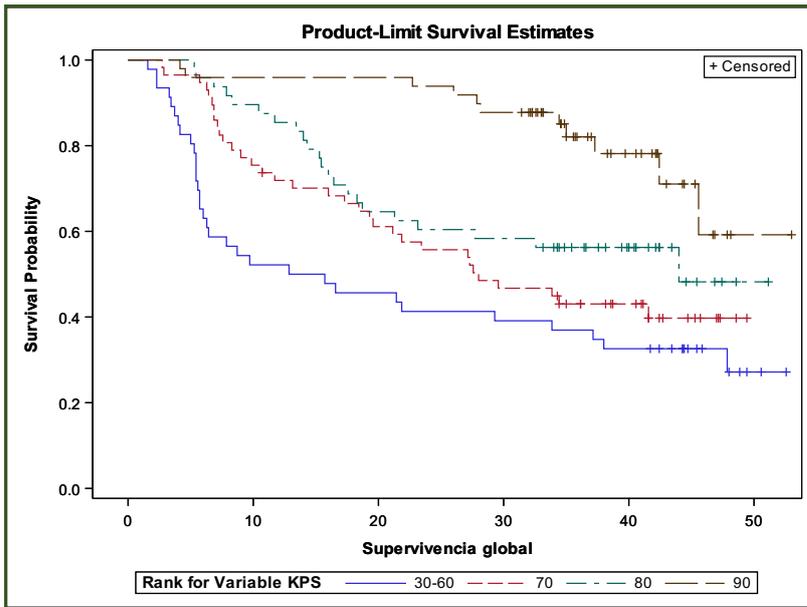


Figura 23. Curvas de K-M de supervivencia global para el KPS en la serie prospectiva.

En la tabla 43, observamos las HR para cada uno de los grupos del KPS. Tomando el índice de KPS como variable continua (en intervalos de 10 puntos), al aplicar el modelo de Cox, obtenemos una HR de 0,9 (IC 95% 0,95-0,97).

Tabla 43. Hazard Ratios para los rangos del KPS.

| Rangos KPS | HR | 95% IC | |
|-----------------|-------|--------|-------|
| KPS 30-60 vs 70 | 1,469 | 0,901 | 2,395 |
| KPS 30-60 vs 80 | 2,038 | 1,181 | 3,517 |
| KPS 30-60 vs 90 | 4,965 | 2,495 | 9,881 |
| KPS 70 vs 80 | 1,388 | 0,809 | 2,380 |
| KPS 70 vs 90 | 3,380 | 1,706 | 6,696 |
| KPS 80 vs 90 | 2,436 | 1,180 | 5,028 |

Cuando comparamos el modelo de PPAO y el KPS en estos pacientes, observamos que los pacientes con una puntuación de 4 presentaron un índice de KPS inferior al resto de pacientes (Tabla 44) con una $p=0,0005$ según el test de Kruskal-Wallis. Las diferencias entre las puntuaciones 0, 1, 2 y 3 no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 44. Comparación entre modelo de PPAO y el índice de karnofsky en la serie prospectiva.

| PPAO | Pacientes | Media KPS (IC 95%) | Mediana KPS | Desv. | Min | Max |
|-------|-----------|--------------------|-------------|-------|-----|-----|
| 0 | 9 | 84,4 (75,7-93,2) | 90 | 7,26 | 70 | 90 |
| 1 | 11 | 82,73 (74,7-90,6) | 90 | 10,09 | 60 | 90 |
| 2 | 46 | 73,4 (69,5-77,3) | 80 | 14,64 | 30 | 90 |
| 3 | 117 | 73,2 (70,8-75,7) | 70 | 12,92 | 40 | 90 |
| 4 | 17 | 63,5 (57,1- 69,9) | 60 | 16,56 | 30 | 90 |
| Total | 200 | 73,5 | 70 | 13,92 | 30 | 90 |

El rendimiento del KPS en la serie prospectiva tuvo un índice C de 0,675. La comparación con el modelo de la PPAO, no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0,867$).

Realizamos las curvas ROC para las semanas 6, 12 y 24 con AUC de 0,77, 0,75 y 0,72 respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las AUC de KPS y las del modelo de PPAO ($p=0,109$; 0,609 y 0,893 respectivamente). (Tabla 45 y figura 24).

Tabla 45. Curvas ROC dependientes del tiempo para el KPS.

| Semanas | Muertes | Supervivientes | AUC | DE |
|---------|---------|----------------|------|------|
| 6 | 23 | 176 | 77,9 | 5,61 |
| 12 | 47 | 152 | 74,9 | 3,74 |
| 24 | 74 | 125 | 72 | 3,47 |

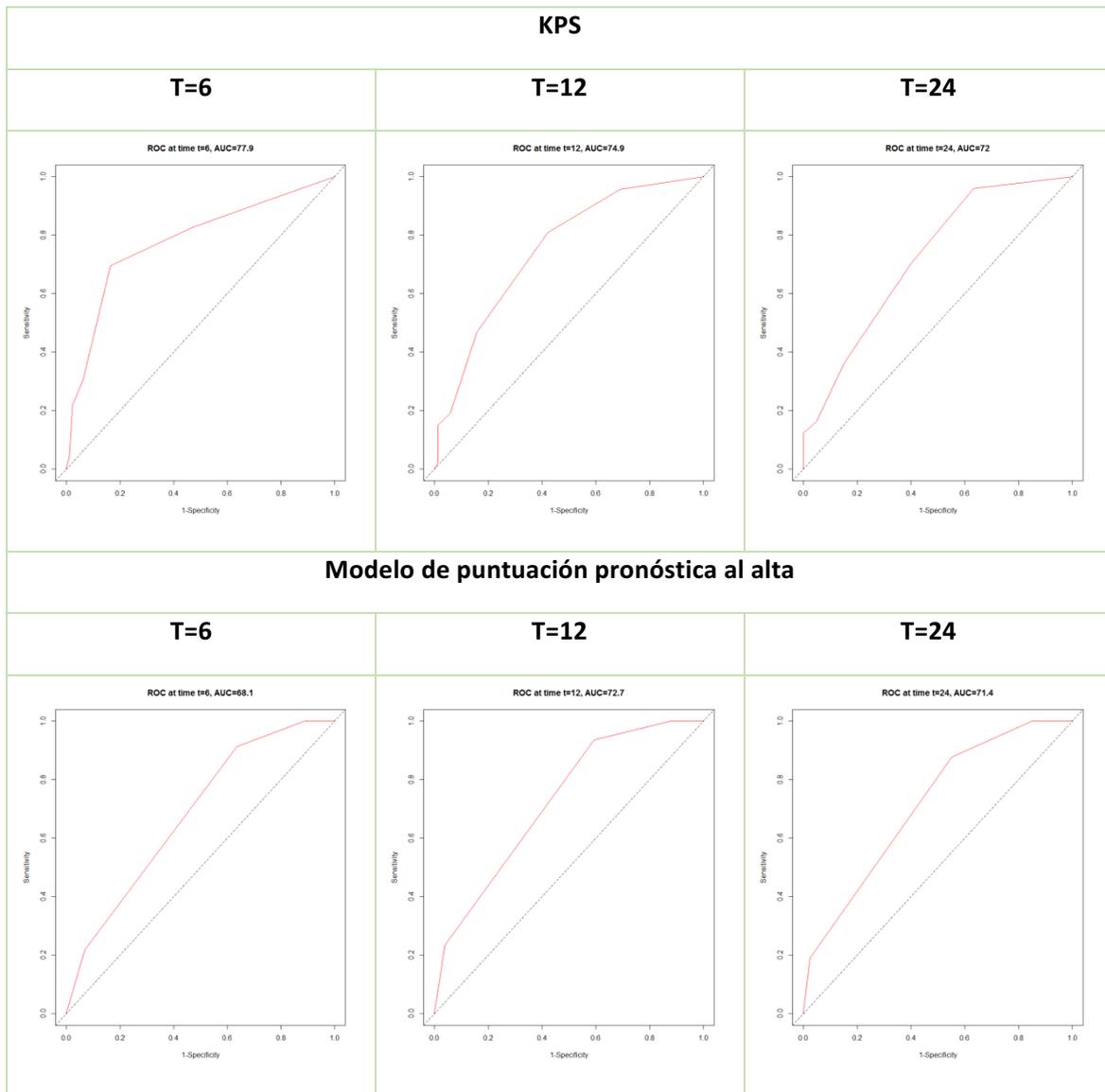


Figura 24. Curvas ROC dependientes del tiempo para KPS vs modelo de PPAO.

3.3. Comparación del modelo de puntuación pronóstica al alta con el PaP score.

3.3.1. Cálculo de la PCS.

Para el cálculo de la puntuación PaP, se obtuvo la predicción clínica de supervivencia (PCS) medida en semanas, antes del alta, realizada por el oncólogo responsable del paciente en la planta. Para la mayoría de pacientes (150), la PCS fue mayor de 3 meses, cuya PCS media fue de 35,69 meses (entre 4 y 100 meses, DT 38,29). Para el resto de pacientes (50), la PCS fue menor de 3 meses, con una media de 4 semanas (rango entre 3 y 12, DT 7).

Para poder representar las curvas de supervivencia, recodificamos la PCS en 4 categorías (Tabla 46).

Tabla 46. Predicción clínica de la supervivencia en la serie prospectiva.

| Grupos PCS | PCS | Total | Muertes | Censurados | Porcentaje de censurados |
|------------|-------|-------|---------|------------|--------------------------|
| 1 | 1-15 | 45 | 38 | 7 | 15,56 |
| 2 | 16-30 | 44 | 31 | 13 | 29,55 |
| 3 | 31-60 | 34 | 18 | 16 | 47,06 |
| 4 | >60 | 77 | 8 | 32 | 80 |
| Total | | 200 | 95 | 68 | 41,72 |

Existe una correlación positiva entre la PCS y la supervivencia objetivada en los pacientes (Tabla 47, Figura 25) de forma estadísticamente significativas (log-rank, $p < 0,0001$).

Tabla 47. Tiempo de supervivencia según la PCS en la serie prospectiva (IC 95%).

| Percentil | PCS 1-15 | PCS 16-30 | PCS 31-60 | PCS >60 |
|-----------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| 75 | 21,4 (15,4- NA) | NA (34,4- NA) | NA (44- NA) | NA (NA- NA) |
| 50 | 7,1 (6-15,7) | 18,9 (12,9-35) | 37,1 (23,4- NA) | NA (45,6- NA) |
| 25 | 5,4 (3,3-6,3) | 10,6 (6,9-16) | 21,9 (9,9-32,6) | 45,6 (27,3- NA) |

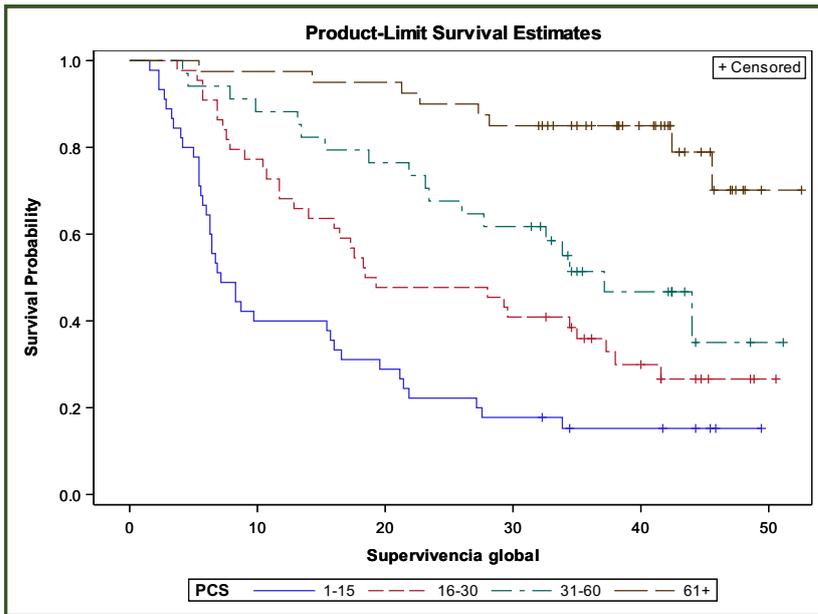


Figura 25. Curvas de K-M de supervivencia global para la PCS en la serie prospectiva.

3.3.2. Comparación del modelo de puntuación pronóstica al alta con el PaP score.

Como hemos explicado previamente, en los pacientes de la serie prospectiva se recogieron las variables necesarias para el cálculo del PaP score y luego poder comparar su precisión de predicción de supervivencia con el modelo pronóstico desarrollado en el estudio. En la tabla 48 vemos la distribución de pacientes en cada grupo del PAP score y su reclasificación en dos grupos para poder realizar el análisis estadístico (solo un paciente pertenecía al grupo C).

| Tabla 48. Aplicación del PaP en la serie prospectiva. | | | | | |
|---|-----------|-----------|---------|------------|--------------------------|
| Reclasificación | PaP | Total (%) | Muertes | Censurados | Porcentaje de censurados |
| 1 | Grupo A | 146 (73) | 60 | 86 | 58,90 |
| 2 | Grupo B/C | 54 (27) | 38 | 16 | 29,63 |
| Total | | 200 (100) | 98 | 102 | 51 |

Los pacientes dentro del grupo B/C del PaP score tuvieron una mediana de supervivencia menor con respecto al grupo A (Tabla 49. Figura 26) y estas diferencias en la supervivencia fueron estadísticamente significativas (log-rank, $p < 0,0001$).

Tabla 49. Tiempo de supervivencia según el PaP en la serie prospectiva (IC 95%).

| Percentiles | Grupo A | Grupo B/C |
|-------------|---------------------|--------------------|
| 75 | NA (NA- NA) | NA (29,6- NA) |
| 50 | 47,9 (42,4- NA) | 11,8 (7,3-29,6) |
| 25 | 21,1 (15,4-27,9) | 5,7 (5-7,3) |

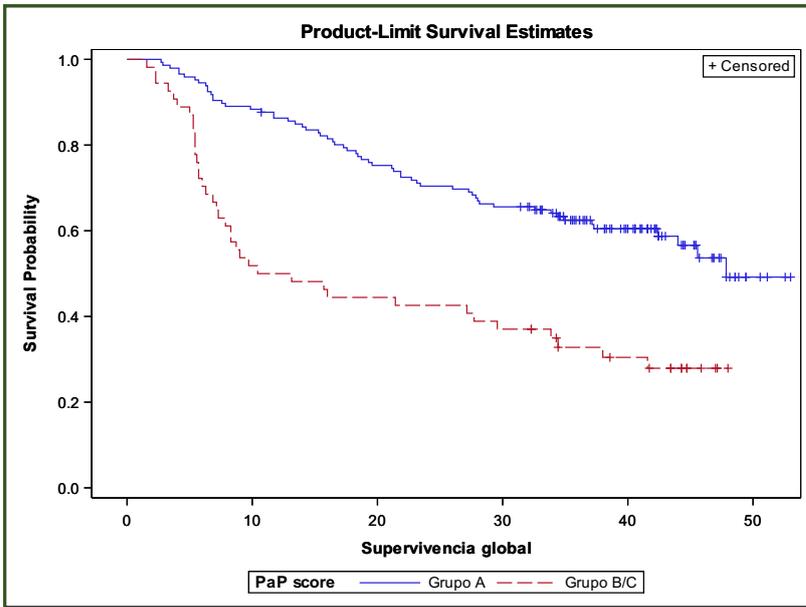


Figura 26. Curvas K-M de supervivencia global con PaP score en la serie prospectiva.

Cuando comparamos el grupo B/C con el grupo A del PaP score, la HR fue de 0,4 (IC95% 0,3-0,6). Tomando la variable PaP score como una variable cuantitativa, el modelo de Cox mostró una HR=1,32 (IC 95% 1,2-1,4).

Al comparar el modelo de la PPAO con el PaP score en los pacientes de la serie prospectiva (Tabla 50), observamos que todos los pacientes con una puntuación de 0 y 1 en el modelo de PPAO estaban dentro del grupo de mejor pronóstico del PaP score. Las diferencias entre la puntuación 0, 1 y 2 del modelo pronóstico no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,5$). Los pacientes con una puntuación de 3 o 4 en el modelo de PPAO presentaban una puntuación de PaP inferior al resto de pacientes y estas diferencias si fueron estadísticamente significativas (test de *Kruskal-Wallis*; $p < 0,0001$).

Tabla 50.
Comparación modelo PPAO vs PaP score en la serie prospectiva.

| Modelo PPAO | PaP score | | | |
|--------------|-------------|------------|----------|--------------|
| Frecuencia % | Grupo A | Grupo B | Grupo C | Total |
| 0 | 9 (100) | 0 (0) | 0 (0) | 9 (100) |
| 1 | 11 (100) | 0 (0) | 0 (0) | 11 (100) |
| 2 | 40 (87) | 6 (13) | 0 (0) | 46 (100) |
| 3 | 78 (67) | 39 (33) | 0 (0) | 117 (100) |
| 4 | 8 (47) | 8 (47) | 1 (6) | 17 (100) |
| Total | 146 (73) | 53 (26) | 1 (1) | 200 (100) |

Cuando estudiamos el rendimiento del PaP en la serie prospectiva, observamos un índice C de 0,69, sin diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó con el índice C de 0,67 del modelo de puntuación pronóstica al alta ($p=0,381$).

En las curvas ROC dependientes del tiempo, el PaP score tenía un AUC 0,77 a las 6 semanas, un AUC de 0,74 a las 12 semanas y un AUC de 0,73 a las 24 semanas (Tabla 51. Figura 27). Comparadas con los AUC del modelo pronóstico, de nuevo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,118$; 0,266 y 0,637 respectivamente).

Tabla 51. Curvas ROC dependientes del tiempo para el PaP score.

| Semanas | Muertes | Supervivientes | AUC | DE |
|---------|---------|----------------|------|------|
| 6 | 23 | 176 | 77,4 | 6,06 |
| 12 | 47 | 152 | 74,4 | 3,96 |
| 24 | 74 | 125 | 73,2 | 3,55 |

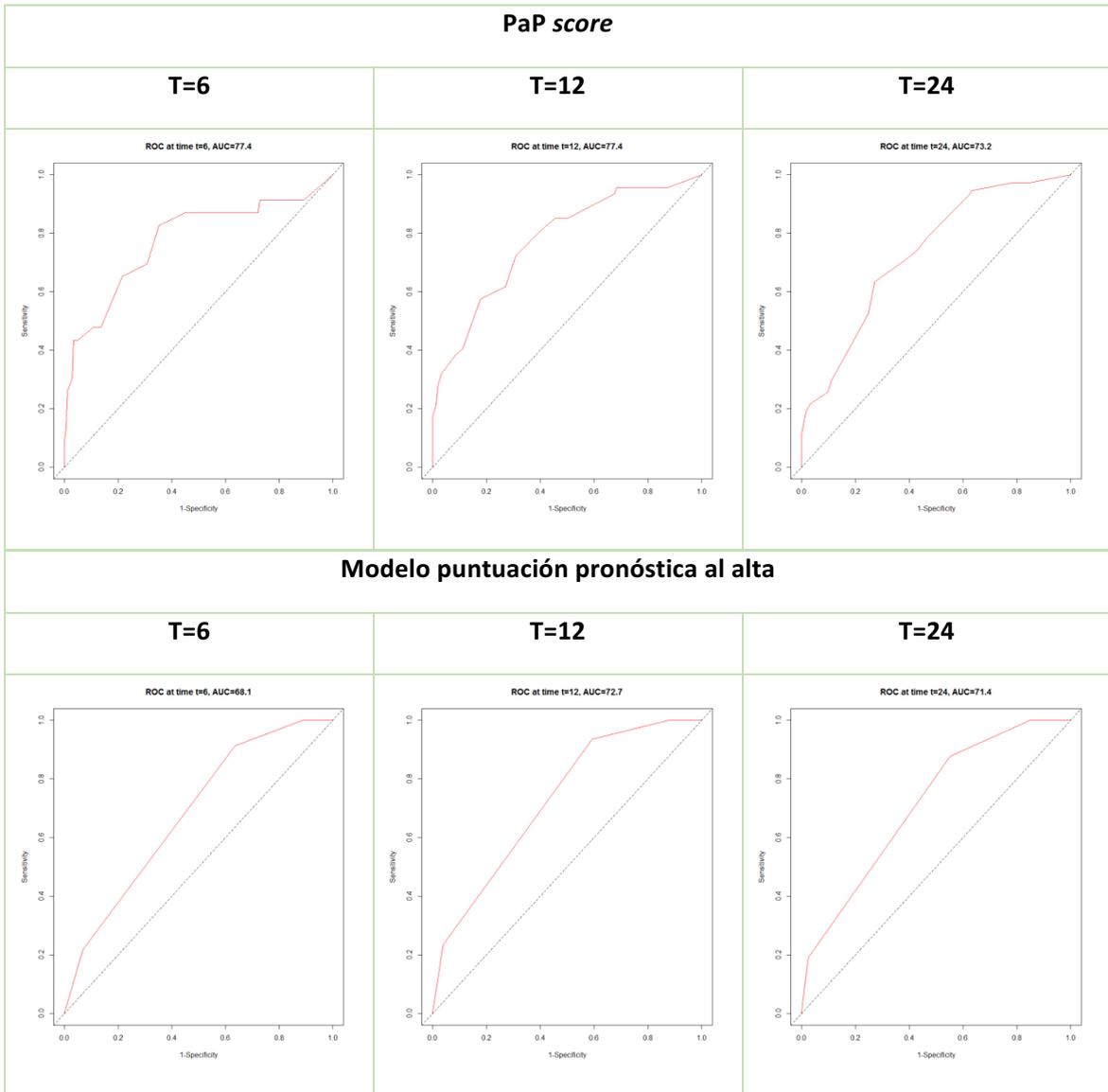


Figura 27. Curvas ROC dependientes del tiempo para el PaP score vs modelo PPAO

4. Resultados relacionados con el tercer objetivo: Evaluación de la incorporación de la escala ECOG al modelo de puntuación pronóstica al alta y comparación con la puntuación PAP.

Adición de la variable ECOG al modelo de puntuación pronóstica al alta.

En un intento de mejorar la capacidad predictiva del modelo pronóstico al alta, se realizó un análisis exploratorio de la combinación del modelo con la variable ECOG, dada la importancia de la misma en la práctica diaria y su mejor rendimiento pronóstico para la supervivencia por debajo de 24 semanas en nuestra serie. Para ello, utilizamos la variable ECOG recodificada tal como lo hicimos en el punto 3.1 y simplemente sumada al modelo de PPAO. En la tabla 52 podemos observar la puntuación pronóstica del nuevo modelo.

| Tabla 52. Puntuación del modelo de puntuación pronóstica al alta modificado. | |
|---|-------------------|
| Variable | Puntuación |
| Estadio | |
| I-III | 0 |
| IV | 1 |
| Tipo de tumor | |
| Cáncer de mama | 0 |
| Otros tumores | 1 |
| Tratamiento activo | |
| Sí | 0 |
| No | 1 |
| Motivo de ingreso | |
| Fiebre neutropénica | 0 |
| Otros motivos | 1 |
| ECOG | |
| 1 | 1 |
| 2 | 2 |
| 3-4 | 3 |
| Total | 1-7 |

Se aplicó el modelo modificado con el ECOG a los pacientes de la serie prospectiva. Ante el escaso número de pacientes con puntuaciones entre 1 y 3 y entre 6 y 7, para poder realizar el análisis, se agruparon en dos categorías como se observa en la tabla 53.

Tabla 53. Aplicación del modelo de puntuación pronóstica al alta modificado con ECOG.

| Grupos | Modelo +ECOG | N (%) | Muertes | Censurados | Porcentaje de censurados |
|--------|--------------|---------|---------|------------|--------------------------|
| 1 | 1-3 | 40 (20) | 6 | 34 | 85 |
| 2 | 4 | 75 (37) | 30 | 45 | 60 |
| 3 | 5 | 62 (31) | 40 | 22 | 35,48 |
| 4 | 6-7 | 23 (12) | 22 | 1 | 4,35 |
| Total | | 200 | 98 | 102 | 51 |

Al aplicar el nuevo modelo pronóstico a cada uno de los pacientes de la serie prospectiva, se observó que la mediana de supervivencia empeoraba a medida que aumentaba la puntuación en el modelo modificado con el ECOG (Tabla 54. Figura 28) y estas diferencias en la supervivencia fueron estadísticamente significativas (log-rank; $p < 0,0001$).

Tabla 54. Tiempo de supervivencia según el modelo PPAO+ECOG en la serie prospectiva. (IC 95%).

| Percentiles | PPAO+ECOG 1-3 | PPAO+ECOG 4 | PPAO+ECOG 5 | PPAO+ECOG 6-7 |
|-------------|---------------|-----------------|----------------|-----------------|
| 75 | NA (NA- NA) | NA (NA- NA) | NA (41,6- NA) | 15,7 (6,4-29,3) |
| 50 | NA (NA- NA) | 45,6 (42,4- NA) | 22,6 (15,4-38) | 6,3 (5,4-9,7) |
| 25 | NA (28,1- NA) | 23,1 (14-34,4) | 7,9 (5,7-15,4) | 5,4 (1,6-6) |

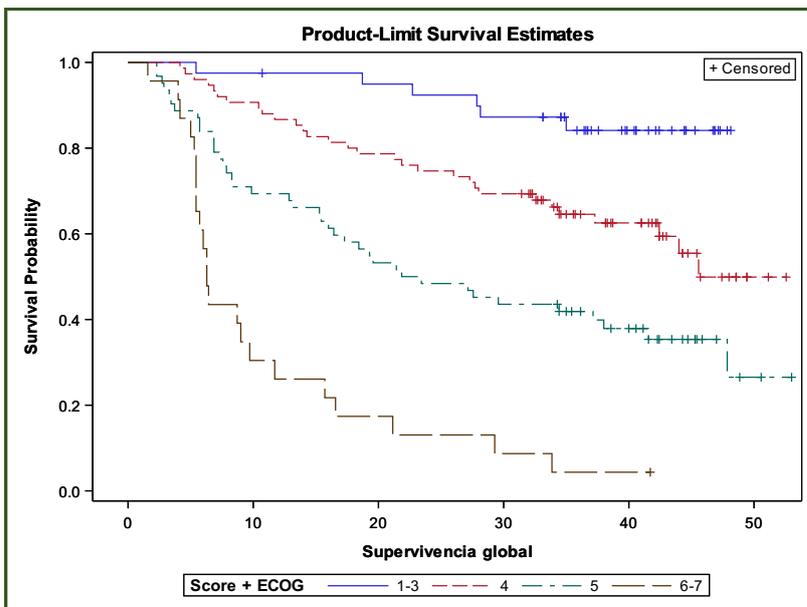


Figura 28. Curvas K-M de supervivencia global al aplicar modelo PPAO +ECOG en la serie prospectiva.

En la tabla 55, observamos las HR según el modelo de Cox para cada una de las comparaciones entre los grupos del modelo pronóstico modificado con el ECOG. Tomándolo como variable continua, al aplicar el modelo de Cox, obtuvimos una HR de 2,44 (IC95% 1,95-3).

| Descripción | HR | 95% IC | |
|-----------------------|-------|--------|-------|
| PPAO +ECOG 1-3 vs 4 | 0,328 | 0,136 | 0,787 |
| PPAO +ECOG 1-3 vs 5 | 0,158 | 0,067 | 0,374 |
| PPAO +ECOG 1-3 vs 6-7 | 0,049 | 0,020 | 0,122 |
| PPAO +ECOG 4 vs 5 | 0,483 | 0,301 | 0,776 |
| PPAO +ECOG 4 vs 6-7 | 0,149 | 0,084 | 0,263 |
| PPAO +ECOG 5 vs 6-7 | 0,308 | 0,180 | 0,526 |

Este nuevo modelo tiene un índice C de 0,722. Este valor es mayor que el rendimiento utilizando solo el modelo pronóstico al alta sin ECOG (índice C=0,66) y la diferencia es estadísticamente significativa ($p=0,006$).

Al realizar las curvas ROC del modelo modificado con el ECOG, el AUC aumenta en los distintos intervalos de tiempo aplicados, con un AUC de 0,78, 0,79 y 0,78 a las 6, 12 y 24 semanas respectivamente. (Tabla 56. Figura 29)

| Semanas | Muertes | Supervivientes | AUC | DE |
|---------|---------|----------------|------|------|
| 6 | 23 | 176 | 78,3 | 4,84 |
| 12 | 47 | 152 | 79 | 3,49 |
| 24 | 74 | 125 | 77,8 | 3,12 |

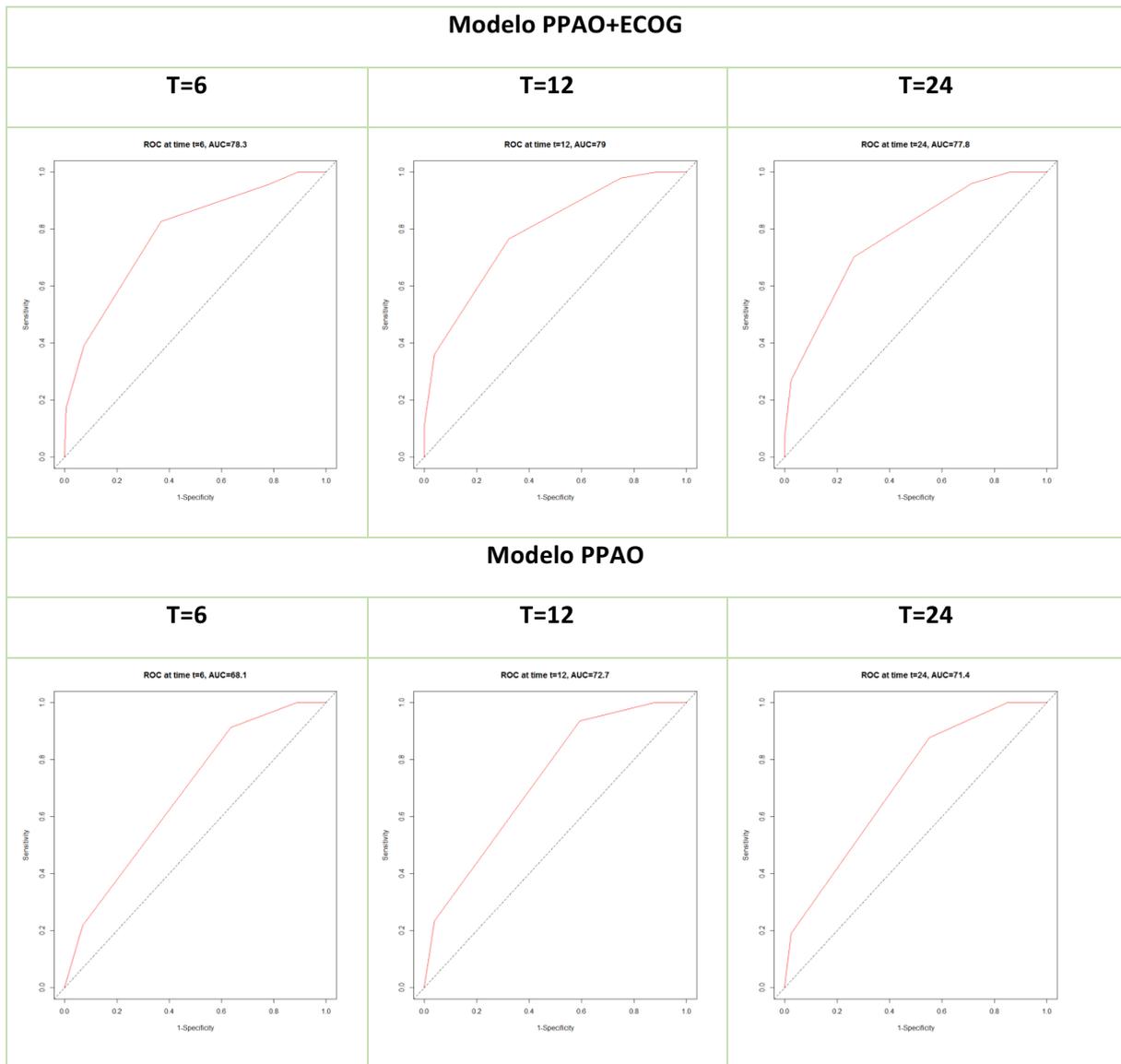


Figura 29. Curvas ROC dependientes del tiempo para el modelo PPAO+ ECOG vs modelo PPAO.

Sin embargo, en la comparación del nuevo modelo modificado (PPAO+ECOG) con el PaP score, no se demuestra que este modelo sea mejor ($p=0,304$).

5. Resultados relacionados con el cuarto objetivo: Analizar la congruencia entre el pronóstico de los pacientes ingresados y la toma de decisiones en el momento del alta:

Derivación de los pacientes al equipo de cuidados paliativos.

El objetivo de la clasificación pronóstica de los pacientes, además de una información adecuada a ellos y a sus familias, es orientar la toma de decisiones en el momento del alta. Para valorar si el pronóstico de los pacientes establecido por el modelo aquí desarrollado era congruente o no con la toma de decisiones llevada a cabo, se analizó el patrón de derivación a equipos de atención paliativa domiciliaria.

En la serie retrospectiva, se derivaron al ESAD en el momento del alta un 28% de los ingresos. En la serie prospectiva, se derivaron en total un 32,5 % de los pacientes al ESAD, de los cuales un 10% se hizo al alta, un 18% por el oncólogo responsable del paciente desde la consulta y un 4,5% por el médico de atención primaria.

Cuando revisamos por grupo pronóstico cuántos pacientes derivamos a ESAD, se observó que cuanto mayor era la puntuación en el modelo pronóstico al alta, mayor era el porcentaje de pacientes que se derivaban. Dentro del grupo 4 del modelo, cuya supervivencia media hemos visto que es de 9 semanas, derivamos a ESAD un 76,5% de los pacientes. De esos pacientes, un 1% se derivó desde el alta. Dicho de otro modo, un 23,5% de los pacientes perdieron la oportunidad de una atención integral de sus cuidados al final de la vida.

En el grupo 3 del modelo pronóstico al alta, con una supervivencia media de 32 semanas, se derivaron a un 38,5% de los pacientes. Y del grupo 2, se derivaron un 15,2% (Tabla 57). Cuando realizamos el análisis de supervivencia mediante el modelo de Mantel Cox, observamos que las diferencias eran estadísticamente significativas ($p < 0,0001$).

Tabla 57. Relación entre derivación de los pacientes a ESAD y modelo PPAO.

| Derivación a ESAD | Modelo pronóstico al alta | | | | | | | | Total | |
|-------------------|---------------------------|-----|----|------|----|------|----|------|-------|------|
| | 0-1 | | 2 | | 3 | | 4 | | | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Sí | . | . | 7 | 15,2 | 45 | 38,5 | 13 | 76,5 | 65 | 32,5 |
| No | 20 | 100 | 39 | 84,8 | 72 | 61,5 | 4 | 23,5 | 135 | 67,5 |

6. Resultados relacionados con el quinto objetivo: Medir la calidad de vida de los pacientes mediante una escala genérica (EQ-5D-5L) que permita calcular las utilidades de los diferentes estados de salud de los pacientes durante el ingreso.

6.1. Estudio descriptivo EQ-5D-5L.

Los pacientes de la serie prospectiva, en las primeras 72 horas del ingreso cumplimentaban el cuestionario correspondiente al EQ-5D-5L, donde describían su estado de salud en el momento del ingreso a través de cinco dimensiones: movilidad, auto-cuidado, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión. Cada una de estas dimensiones tiene 5 niveles de gravedad: sin problemas (1), problemas leves (2), problemas moderados (3), problemas graves (4) y problemas extremos /imposibilidad (5).

En la figura 30 observamos la descripción de los problemas declarados por dimensiones del EQ-5D-5L en los pacientes de la serie prospectiva. También podemos observar la distribución por problemas en la tabla 58.

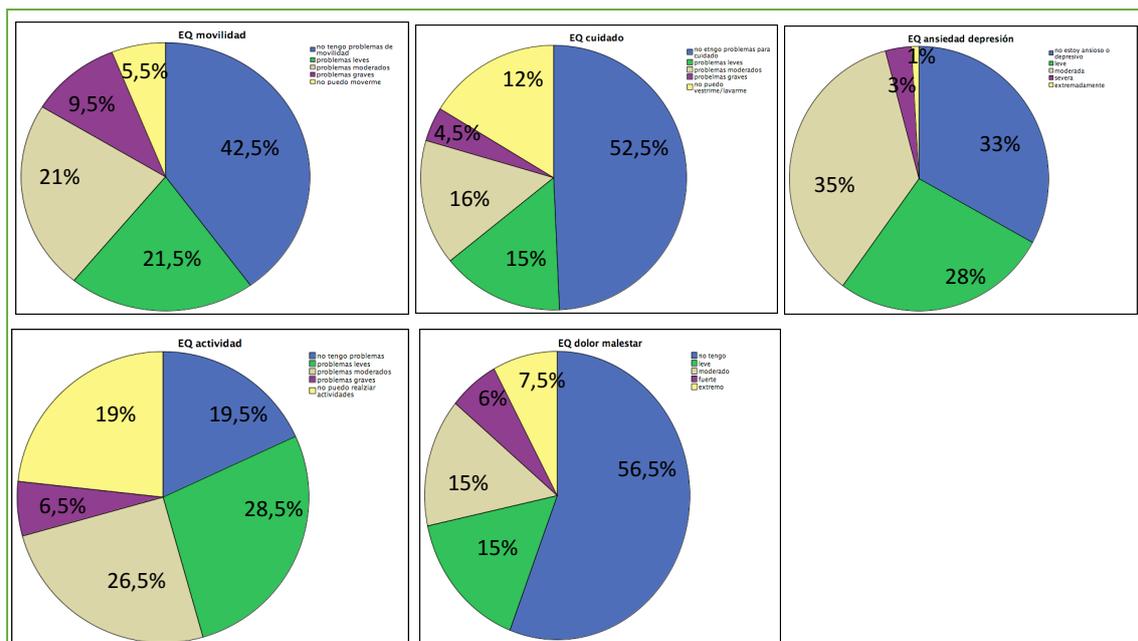


Figura 30. Descripción de los problemas por dimensiones del EQ-5D-5L.

| Tabla 58. Características descriptivas de EQ-5D-5L en la serie prospectiva. | |
|--|-----------------|
| Variables | N=200 (100%) |
| EQ cuidado | |
| No tengo problemas de cuidado | 105 (52,5) |
| Problemas leves | 30 (15) |
| Problemas moderados | 32 (16) |
| Problemas graves | 9 (4,5) |
| No puedo vestirme/lavarme | 24 (12) |
| EQ movilidad | |
| No tengo problemas de movilidad | 85 (42,5) |
| Problemas leves | 43 (21,5) |
| Problemas moderados | 42 (21) |
| Problemas graves | 19 (9,5) |
| No puedo moverme | 11 (5,5) |
| EQ actividad | |
| No tengo problemas de actividad | 39 (19,5) |
| Problemas leves | 57 (28,5) |
| Problemas moderados | 53 (26,5) |
| Problemas graves | 13 (6,5) |
| No puedo realizar actividades | 38 (19) |
| EQ malestar/dolor | |
| No tengo | 113 (56,5) |
| Leve | 30 (15) |
| Moderado | 30 (15) |
| Fuerte | 12 (6) |
| Extremo | 15 (7,5) |
| EQ depresión/ansiedad | |
| No tengo | 66 (33) |
| Leve | 56 (28) |
| Moderada | 70 (35) |
| Severa | 6 (3) |
| Extrema | 2 (1) |
| EQ termómetro | |
| Mediana (rango) | 5 (1-9) (2) |
| Media (DT) | 5,3 (2) |
| EQ5D-5L Index (crosstalk) | |
| Mediana (rango) | 0,67 (-0,57-1) |
| Media (DT) | 0,56 (0,39) |
| EQ5D Severity score | |
| Mediana (rango) | 25(0-90) |
| Media (DT) | 30,18 (23,32) |

El cuestionario tenía una segunda parte que era la Escala Visual Analógica (EVA). Cada paciente evaluaba su estado de salud actual mediante una escala milimetrada (similar a un termómetro) de 20cms con los puntos de los extremos etiquetados, donde en la parte superior aparece “el mejor estado de salud que Vd. pueda imaginar” que toma el valor 100 y en la parte

inferior “el peor estado de salud que Vd. pueda imaginar” que toma el valor 0. La mediana de esta variable en la serie prospectiva fue de 5, con un rango entre 1 y 9 (Tabla 58).

6.2. Análisis univariante del índice EQ-5D-5L.

Mediante el test de Kruskal-Wallis se analizó la relación del EQ-5D-5L index con las variables ECOG, estadio y motivo de ingreso. La relación con la variable tratamiento activo se realizó con el test de Wilcoxon. Se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre todos los grupos, tal que los pacientes con peor situación función funcional (ECOG 3 y 4) y con estadios más avanzados de la enfermedad tenían puntuaciones cercanas al cero. Comparamos también la asociación entre los grupos A y B del PaP score, mediante el test de Wilcoxon, con diferencias estadísticamente significativas entre el grupo A y el grupo B. Los pacientes del grupo B del PaP score tenían una puntuación menor del EQ-5D-5L index. Al comparar con las distintas puntuaciones del modelo pronóstico al alta, mediante el test de Kruskal-Wallis, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos 2 y 3 (Figura 31). Podemos ver el valor el EQ-5D-5L index para cada variable en la tabla 59.

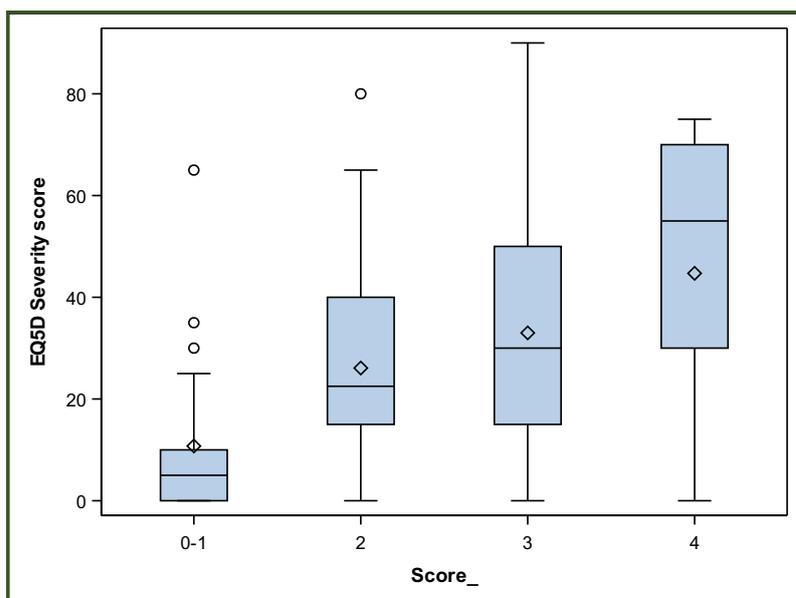


Figura 31. Relación EQ5D-5L index y modelo PPAO.

| Tabla 59. Análisis bivariado EQ-5D-5L index. | | | | | |
|--|-----------------|---------|--------|-------|---------|
| Variables | Nº total 200 | Mediana | Rango | | p |
| ECOG | | | | | <0,001 |
| 1 | 96 | 0,85 | -0,39 | 1 | |
| 2 | 85 | 0,51 | - 0,38 | 1 | |
| 3-4 | 19 | 0,008 | - 0,57 | 0,7 | |
| Estadio | | | | | 0,0002 |
| 1-2 | 22 | 0,89 | 0,03 | 1 | |
| 3 | 31 | 0,73 | 0,24 | 1 | |
| 4 | 147 | 0,63 | -0,57 | 1 | |
| Tratamiento activo | | | | | 0,0069 |
| Sí | 177 | 0,70 | -0,57 | 1 | |
| No | 23 | 0,38 | -0,39 | 1 | |
| Motivo de ingreso | | | | -0,57 | <0,0001 |
| Fiebre | 18 | 0,92 | 0,03 | 1 | |
| Deterioros | 53 | 0,31 | -0,57 | 1 | |
| Otros | 129 | 0,73 | - 0,32 | 1 | |
| PaP score | | | | | <0,0001 |
| A | 146 | 0,73 | -0,39 | 1 | |
| B | 54 | 0,40 | -0,57 | 1 | |
| Modelo PPAO | | | | | <0,0001 |
| 0-1 | 20 | 0,93 | 0,03 | 1 | |
| 2 | 46 | 0,70 | -0,4 | 1 | |
| 3 | 117 | 0,64 | -0,57 | 1 | |
| 4 | 17 | 0,05 | -0,39 | 1 | |

6.3. Análisis univariante del Índice de Severidad.

Como vemos en la tabla 60, mediante el test de Kruskal-Wallis, analizamos la asociación del IS con el ECOG, el estadio y el motivo de ingreso. Observamos diferencias estadísticamente significativas para todas las variables. Mediante el test de Wilcoxon, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento activo y el IS con una $p=0,007$. Cuando estudiamos la asociación del IS con el PaP score mediante el test de Wilcoxon, también se observaron diferencias estadísticamente significativas para los grupos A y B.

Al igual que se observó con el EQ-5D-5L index, la asociación del IS con el modelo pronóstico al alta fue estadísticamente significativa para las puntuaciones 3 y 4 (figura 32).

| Tabla 60. Análisis bivariado del índice severidad. | | | | | |
|--|----------|---------|-------|----|---------|
| Variables | Nº total | Mediana | Rango | | p |
| ECOG | 200 | | | | <0,001 |
| 1 | 96 | 15 | 0 | 75 | |
| 2 | 85 | 40 | 0 | 85 | |
| 3-4 | 19 | 55 | 25 | 90 | |
| Estadio | | | | | 0,0003 |
| 1-2 | 22 | 10 | 0 | 65 | |
| 3 | 31 | 20 | 0 | 60 | |
| 4 | 147 | 30 | 0 | 90 | |
| Tratamiento activo | | | | | 0,0068 |
| Sí | 177 | 25 | 0 | 90 | |
| No | 23 | 50 | 0 | 75 | |
| Motivo de ingreso | | | | | <0,0001 |
| Fiebre | 18 | 5 | 0 | 65 | |
| Deterioros | 53 | 50 | 0 | 90 | |
| Otros | 129 | 20 | 0 | 75 | |
| PaP score | | | | | <0,0001 |
| A | 146 | 20 | 0 | 85 | |
| B | 54 | 42,5 | 0 | 90 | |
| Modelo pronóstico | | | | | <0,0001 |
| 0-1 | 20 | 5 | 0 | 65 | |
| 2 | 46 | 22,5 | 0 | 80 | |
| 3 | 117 | 30 | 0 | 90 | |
| 4 | 17 | 55 | 0 | 75 | |

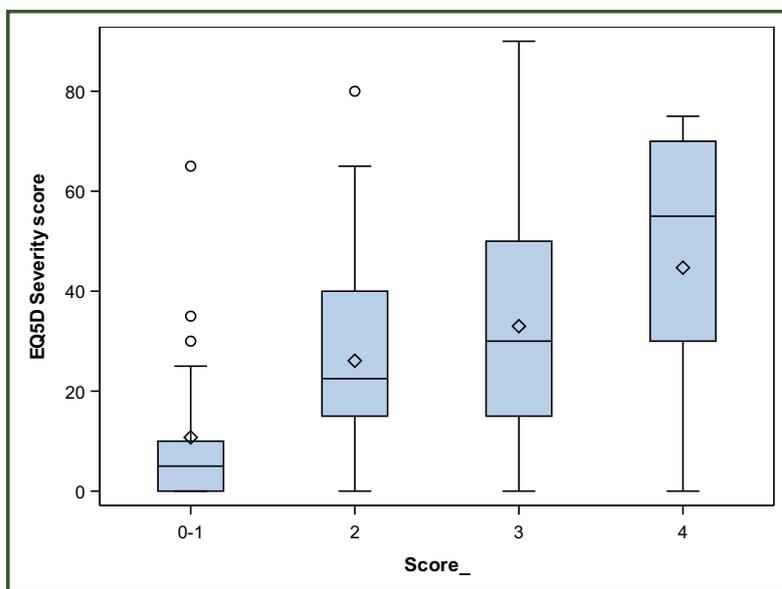


Figura 32. Relación IS y modelo PPAO.

DISCUSIÓN.

Cuando un paciente ingresa en la planta de Oncología médica por un evento agudo, reversible o no, es fundamental orientar de forma precisa su pronóstico para una correcta práctica terapéutica. En este escenario, tanto la historia natural de la enfermedad oncológica como la experiencia clínica del médico responsable del enfermo son importantes a la hora de tomar decisiones, pero suelen ser insuficientes. Dada la heterogeneidad de pacientes que ingresan en planta es útil y preciso disponer de un modelo pronóstico de supervivencia global tras el alta hospitalaria, que si puede ser usado de forma rápida, nos podría permitir incorporarlo a la práctica clínica diaria de forma sencilla.

El modelo de puntuación pronóstica al alta desarrollado en este trabajo de tesis doctoral está basado en cuatro variables clínicas relacionadas con la supervivencia de forma estadísticamente significativa: tipo de tumor (presentó una HR de 4,31 cuando se comparó el cáncer de mama con el resto de neoplasias), motivo de ingreso (la fiebre neutropénica tuvo una HR de 4,21 comparada con el resto de motivos de ingreso), estadio tumoral (el estadio IV mostró una HR 4,21 frente al resto de estadios) y la variable tratamiento activo, entendida como haber recibido quimioterapia en el último mes previo al ingreso, que tuvo una HR de 2,87 frente al grupo de no tratamiento. A cada una de estas variables incluida en el modelo se le asigna cero o un punto, generando así un sistema de puntuación cuyo rango está entre 0 y 4. Esto nos permite utilizarlo de forma sencilla, con variables objetivas, sin necesidad de cálculos dificultosos, ni de extracciones analíticas. Su carácter objetivo lo hace también independiente de la experiencia del observador y sería técnicamente factible su incorporación a sistemas informáticos de clasificación pronóstica. La puntuación asignada a cada paciente permite clasificarlos en grupos con diferentes probabilidades de supervivencia.

Este sistema de puntuación obtenido a partir del modelo ha sido doblemente validado en una serie retrospectiva y luego en una serie prospectiva del mismo centro. La mediana de supervivencia de los pacientes con una puntuación de cero no ha sido alcanzada en ninguna de las dos series. Los pacientes con una puntuación de 1 y de 2 tuvieron una mediana de supervivencia de 189 y 76 semanas, respectivamente, en la validación retrospectiva, mientras que, en la serie prospectiva, la mediana de supervivencia no fue alcanzada para pacientes con la misma puntuación, probablemente porque el tiempo de seguimiento ha sido menor. Los pacientes con una puntuación de 3 tuvieron una mediana de supervivencia de 21 y de 32 semanas en la serie retrospectiva y prospectiva respectivamente y los pacientes con peor pronóstico, que fueron los de mayor puntuación, tuvieron una mediana de supervivencia de 11 y de 9 semanas en ambas series respectivamente. Clasificar así a los pacientes es útil, sobre

todo, para identificar a aquellos de peor pronóstico e intentar evitar procedimientos innecesarios o perder la oportunidad de cuidados al final de la vida. Este modelo tiene un buen índice de concordancia en la serie retrospectiva en la que se desarrolla, siendo de 0,77 para el grupo de entrenamiento y de 0,66 para el grupo de validación. Cuando se valida en la serie prospectiva, mantiene un buen rendimiento con un índice C de 0,67.

Hay múltiples factores pronósticos reconocidos en el paciente con cáncer¹⁶. Estos incluyen síntomas como la anorexia o la disnea¹⁰⁶; características de la enfermedad como el tipo de tumor primario, el sitio de las metástasis y la comorbilidad⁶²; valores de laboratorio como la hipoalbuminemia, leucocitosis y la anemia^{106,136}; la predicción clínica de la supervivencia^{14,16} y el PS¹²⁴. Con todos estos factores se han desarrollado varios modelos pronósticos como ayuda en la práctica clínica diaria.

Como se expuso en la introducción, disponemos de modelos pronósticos específicos para cada tipo de tumor^{58,65,69}, al diagnóstico de la enfermedad o a la recaída de la misma, que van dirigidos a la estimación del pronóstico a medio o largo plazo. Su uso en el paciente oncológico que ingresa en planta en momentos muy variables del curso de la enfermedad y con un evento agudo, que puede ser reversible o no, no es posible.

En el otro extremo, están los modelos utilizados en el paciente con enfermedad avanzada diseñados para predecir supervivencias a muy corto plazo^{106,117,118,127}. De hecho, en el año 2005 desde la Sociedad Europea de Cuidados Paliativos se publicaron 6 recomendaciones clínicas basadas en la evidencia para los factores pronósticos. Una de estas recomendaciones fue la utilidad clínica de las puntuaciones pronósticas¹⁶. Sin embargo, estas clasificaciones son solo aplicables al paciente con enfermedad avanzada, por lo que *a priori* no parecen muy útiles para abordar la heterogeneidad pronóstica que tienen los pacientes ingresados.

Pero en el contexto del mal pronóstico que supone un ingreso en planta de Oncología, independientemente del motivo de ingreso^{8,9,12,13} y del diagnóstico concreto de cáncer, no existen modelos pronósticos específicos desarrollados en este tipo de población. Aplicar un modelo sencillo nos permitiría separar aquellos pacientes de peor pronóstico de los de mayor supervivencia esperada y, así, facilitar la toma de decisiones en el momento del alta hospitalaria, ofrecer una mejor continuidad de los cuidados médicos y poder discutir con los pacientes sobre sus preferencias.

La población de pacientes oncológicos ingresados en un servicio de oncología médica.

El cáncer constituye una de las principales causas de ingreso hospitalario en España y es la principal causa de muerte en los hospitales españoles (datos disponibles en la página web del Instituto de Salud Carlos III¹³⁷ y en la del Centro Nacional de Epidemiología¹³⁸). Las causas de ingreso del paciente oncológico son amplias y muy variables, desde la necesidad de inicio rápido de tratamiento quimioterápico ante un diagnóstico reciente de cáncer, la necesidad de completar un estudio diagnóstico, la toxicidad secundaria a la quimioterapia o los episodios agudos intercurrentes, hasta los ingresos motivados por mal control de síntomas en el paciente con enfermedad avanzada. A pesar de esta heterogeneidad, el pronóstico suele ser siempre negativo^{8,9}, con supervivencias inferiores a 5 meses. Incluso, cuando el motivo de ingreso es el control de síntomas, se han observado supervivencias de entre 5 y 30 días¹².

El porcentaje de un tipo u otro de ingreso depende de varios factores: por un lado, de las dependencias del hospital en lo que refiere a número de camas asignadas a Oncología médica, de la disponibilidad de atención y amplitud de horarios por parte del hospital de día médico y de la atención que ofrezca el Servicio de Urgencias. Por otro, de los recursos extrahospitalarios en cuanto a soporte de atención paliativa domiciliaria al final de la vida y centros de media-larga estancia para cuidados paliativos o pacientes crónicos con pobre soporte social.

Con la población incluida en este estudio hemos intentado representar de forma general al paciente ingresado en la planta de Oncología médica. Del total de 957 pacientes, 757 pertenecían a la serie retrospectiva y 200 pacientes a la prospectiva, con una mediana de edad de 64 (18-90) y de 61 años (16-88) respectivamente, cifras muy similares a la mediana de edad de los pacientes de estudios publicados en este mismo tipo de población^{10,130}. Los pacientes que más frecuentemente ingresaron fueron los pacientes con cáncer de pulmón, seguido de pacientes con cáncer de mama y, en tercer lugar, cáncer de colon y recto. Estos datos se correlacionan también con lo publicado en la literatura para el paciente oncológico^{7,10,130}. La mayoría de ingresos correspondieron a pacientes con enfermedad metastásica (67,5% de los ingresos en la serie retrospectiva y 73,5% en la serie prospectiva). En el estudio publicado por Rocque et al en el 2013¹⁰, en el que se describen los ingresos de la planta de oncología en dos momentos diferentes, el 87% de los pacientes tenían enfermedad metastásica. Eso explica que, en este estudio, el motivo de ingreso más frecuente fuera el mal control de síntomas

pues, en la última etapa de la enfermedad, los síntomas se intensifican siendo los ingresos por este motivo aún más frecuentes. Sin embargo, en nuestra serie, el deterioro sintomático supuso la tercera causa de ingreso en los pacientes de la serie prospectiva, donde el número de enfermedad metastásica fue mayor que en la retrospectiva (tan solo ingresaron un 6% de los pacientes por mal control de síntomas). En lo que se refiere al motivo de ingreso, la causa infecciosa fue el ingreso más frecuente en nuestra serie, con mayor porcentaje de ingresos por FN en la serie retrospectiva. Estos datos son similares a la población de pacientes italianos ingresados descritos en el trabajo publicado por Numico et al¹³⁰, en el que el 60% de los pacientes estaban en tratamiento activo. En nuestro trabajo, los pacientes con tratamiento activo suponen el 85% para la serie retrospectiva y el 88% de la serie prospectiva, lo cual explica que haya mayor porcentaje de eventos infecciosos y de FN. Hubo un 46% de reingresos en la serie retrospectiva y un 33,5% en la serie prospectiva. La mediana de supervivencia global fue de 43,2 para la serie retrospectiva y de 44 semanas para la prospectiva, superior a la mediana de supervivencia de los estudios realizados en paciente ingresados. Esto está en relación probablemente con que en los estudios publicados hay un mayor número de pacientes que ingresa por mal control de síntomas, con enfermedad avanzada y por tanto, con peor pronóstico. El perfil de ingresos de nuestra serie apoya, por tanto, aún más la necesidad de disponer de escalas pronósticas no diseñadas únicamente para población con enfermedad avanzada en tratamiento paliativo. Por otra parte, todos nuestros datos pueden ser comparables a la población ingresada en otros ámbitos geográficos, en los que la mayoría de pacientes oncológicos son atendidos en departamentos de Medicina Interna.

Valor pronóstico de la situación funcional (KPS Y ECOG).

Para valorar al paciente oncológico ingresado, teniendo en cuenta el impacto pronóstico negativo que tiene el ingreso hospitalario^{8,9,12,13}, podríamos plantearnos utilizar solo las escalas de la situación funcional, tal como el ECOG o el KPS, al igual que se utilizan para decidir el tipo de tratamiento o para la inclusión de un paciente en un ensayo clínico¹³⁹. Hay una clara asociación entre la situación funcional del paciente y la supervivencia, especialmente en situaciones de deterioro rápido^{89,140}. Sin embargo, el uso de la situación funcional con intención pronóstica tiene también limitaciones relevantes. Por un lado, el paciente que ingresa en planta de Oncología médica puede tener un deterioro brusco en su PS que, según el

motivo de ingreso, el estadio de la enfermedad oncológica y la comorbilidad del paciente, será reversible o no. Por ejemplo, una paciente con cáncer de mama que tenga un estadio localizado y que ingrese por una sepsis puede tener un ECOG 3 al ingreso y al alta, un PS0; con lo cual utilizar solo el PS como herramienta pronóstica no es útil para predecir supervivencia en este contexto debido a su fluctuación⁹⁷⁻⁹⁹. Por otro lado, no deja de ser una herramienta pronóstica subjetiva que puede variar entre observadores y que puede depender de la experiencia del médico responsable que lo aplique, por lo que el uso de alternativas objetivas, independientes de la pericia del observador, parece deseable^{84,99,100,102}.

En un trabajo publicado en 2014¹²⁷, se compara la capacidad predictiva de supervivencia del ECOG, el PS y el PPS en 1650 pacientes oncológicos con enfermedad avanzada de forma ambulatoria. En los resultados del estudio se obtuvo una buena capacidad discriminativa para cada uno de ellos, con un índice C de 0,64 para el ECOG y de 0,63 para el ECOG y el PPS. Los pacientes con ECOG 4 tuvieron una mediana de supervivencia de 25 días. Por cada nivel de mejoría en el PS, la supervivencia aumentaba el doble (los pacientes con ECOG 3 tuvieron una mediana de supervivencia de 50 días). El mismo patrón se observó para el KPS y para el PPS: los pacientes con una puntuación entre 40-50 vivían 50 días y aquellos con una puntuación de 10-30 vivían 25 días. Las estimaciones de supervivencia en este estudio son superiores a las publicadas en el resto de estudios^{89,118} y son superiores también a la de los pacientes de serie prospectiva de este trabajo, quienes con un KPS entre 30 y 60 tuvieron una mediana de supervivencia de 14 días. Así, aunque se trataba de pacientes con enfermedad avanzada¹²⁷, los pacientes estaban ambulatorios y por tanto, sin ningún evento agudo que empeorara su pronóstico. Todo ello nos lleva a pensar que aplicar el PS al ingreso del paciente oncológico, como única herramienta predictora de supervivencia, puede presentar problemas de fiabilidad⁴⁸.

Cuando comparamos el modelo pronóstico al alta desarrollado en este estudio con el ECOG, podemos concluir que el rendimiento pronóstico fue similar: el índice C para el modelo pronóstico al alta fue de 0,67 y para el ECOG de 0,65, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,51$). Al comparar el rendimiento del modelo pronóstico con el rendimiento del KPS, el índice C del KPS fue de 0,67, de nuevo sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,86$).

La ventaja del modelo pronóstico sobre el *performance status* es que utiliza variables objetivas y sencillas, relacionadas con el evento que ha motivado el ingreso. El ECOG y el KPS en nuestro estudio fueron recogidos por el médico oncólogo responsable del paciente, por lo que son

valores fiables al ser realizados por un médico con experiencia, pero podrían no serlo tanto si se utilizan por profesionales no familiarizados con estos pacientes.

Dada la importancia de la situación funcional como factor pronóstico, se decidió valorar cuál sería su contribución al modelo pronóstico al alta. Los resultados en la literatura respecto al KPS o ECOG son similares, si bien existen estudios que avalan el uso del ECOG sobre el KPS^{89,91}. Dado que nuestros resultados indicaban un similar rendimiento pronóstico para ECOG y KPS y puesto que, en la actualidad, por su mayor sencillez y difusión se tiende a utilizar el ECOG en la práctica clínica oncológica, se utilizó la puntuación ECOG para añadirla al modelo. Como se expone en los resultados, observamos un aumento en el rendimiento del mismo, aumentando el índice de concordancia (Índice C = 0,72; p=0,006). Esta ganancia en precisión, a pesar de ser estadísticamente significativa, solo parece aportar una mejoría del 5% al modelo previo. Además, asociar esta variable implica una pérdida de objetividad, pues a pesar de su peso, es un variable subjetiva que va requerir un mayor entrenamiento del clínico para aportarle fiabilidad y restarle variabilidad interobservador al modelo conjunto. Por otra parte, la incorporación de esta nueva variable se ha realizado de forma directa, incorporando un punto más al modelo por nivel de ECOG, pero requeriría una reclasificación estadística y una validación específica para darle mayor validez al nuevo modelo.

Comparación con la puntuación PaP.

En el 2012 se realizó un estudio prospectivo y multicéntrico en el que se compararon los cuatro principales modelos pronósticos en Cuidados Paliativos con el objetivo de identificar el modelo de mayor precisión en 549 pacientes con enfermedad muy avanzada¹²⁴. Se comparó PaP, D-PaP, PIP y PPS: todos mostraron una capacidad predictiva estadísticamente significativa, con índices C de 0,72, 0,73, 0,62 y 0,63 respectivamente. Pero las puntuaciones PAP y D-PAP, además de tener una mayor precisión, clasificaron a los pacientes en grupos más homogéneos. Otro estudio publicado en 2015 tiene un objetivo similar¹²⁶, pero la comparación entre PAP, D-PAP y PPI se hace en una población más heterogénea, que incluye pacientes ingresados en *hospice*, pacientes paliativos ambulatorios y pacientes con enfermedad avanzada y tratamiento quimioterápico activo. La precisión pronóstica de los tres modelos fue superior al 69% en todos los grupos, con diferencias en torno al 13%. El PAP y el D-PAP, una

vez más, tuvieron mayor precisión pronóstica.

Por tanto, el PaP *score* es el modelo pronóstico con mayor validez externa^{107,141} y que más se usa en pacientes con enfermedad terminal. Como hemos visto, se construye a partir de 6 variables: KPS, PCS, anorexia, disnea, recuento de leucocitos y porcentaje de linfocitos¹⁰⁶. Estas variables permiten clasificar a los pacientes en tres diferentes grupos pronósticos en función de la probabilidad de supervivencia a 30 días mayor del 70%, entre el 30-70% y menor del 30%. Al aplicar el PaP *score* en los pacientes de la serie prospectiva, este tenía un índice C de 0,69 pero, cuando comparamos el modelo pronóstico desarrollado en este estudio con el PaP *score*, no encontramos diferencias significativas entre la capacidad predictiva de ambos modelos ($p=0,38$). En las curvas ROC dependientes del tiempo, se objetiva mayores AUC en los distintos intervalos de tiempo aplicados (AUC de 0,77 a las 6 semanas, AUC de 0,74 a las 12 semanas y AUC de 0,73 a las 24 semanas) y estas diferencias tampoco son estadísticamente significativas comparadas con las de nuestro modelo PPAO ($p=0,118$, $0,266$ y $0,637$ respectivamente).

Estos resultados coinciden con lo esperado, pues el PaP fue diseñado para predecir pronóstico a muy corto plazo en pacientes con enfermedad terminal y nuestro modelo PPAO está diseñado para ser utilizado en un grupo más heterogéneo de pacientes. A pesar de que el PaP *score* ha sido ampliamente validado en enfermedad terminal oncológica y no oncológica^{107,142} solo hay dos estudios en los que el PaP se aplica a los pacientes que ingresan en la planta de Oncología médica^{108,130}. El objetivo del primer estudio era evaluar la precisión del PaP en población oncológica con enfermedad menos avanzada. Se incluyeron 100 pacientes que ingresaron en la planta de Oncología médica y radioterápica de un hospital de Australia¹⁰⁸. A pesar de que no eran pacientes terminales, todos los pacientes tenían enfermedad incurable y, la mayoría de ellos, en tratamiento activo. La puntuación PaP permitió categorizar a los pacientes en tres grupos en función de la probabilidad de supervivencia a un mes. La mayoría de los pacientes estaban dentro del grupo A y el B, mientras que solo 4 pacientes estaban en el grupo C. La mediana de supervivencia estimada fue de 17 semanas para los pacientes en el grupo A, de 7 semanas para los del grupo B y menos de una semana para los del grupo C y las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p<0,0001$). Los pacientes del grupo A y B estaban vivos al mes el 98% y el 61%, respectivamente (comparado con el 100% del grupo A y B de los pacientes incluidos en nuestro estudio). Esta distribución contrasta con la de nuestro trabajo de tesis doctoral, en el que solo hubo un paciente en el grupo C del PaP *score*. Por otra parte, a pesar de que este estudio australiano se realizó en pacientes oncológicos que

ingresaron en una planta de Oncología y a pesar de que la mayoría estaban en tratamiento activo, todos tenían enfermedad incurable y, por tanto, este estudio no incluye la misma población que nuestro trabajo, pues no representa toda la diversidad de ingresos y de pacientes que puede tener una planta de Oncología médica. En este sentido, una limitación del PaP es la predicción de supervivencia a un mes que es sobre todo útil en pacientes terminales con cáncer avanzado. El paciente oncológico que ingresa en planta puede tener una supervivencia al alta de tres meses o, incluso, 9 o 12 meses, por lo que predecir supervivencia a un mes puede ser menos relevante. En nuestra serie prospectiva, los pacientes con una puntuación de 0, 1 y 2 con el modelo pronóstico no han alcanzado la mediana de supervivencia. La mediana de supervivencia para los pacientes con 3 y 4 puntos fue de 32,6 y de 9 semanas respectivamente.

El otro estudio es publicado en 2011 y se realiza en pacientes oncológicos que ingresan en la planta de Oncología médica y radioterápica de un hospital italiano, probablemente más similar a nuestro medio. Incluye 208 pacientes y el objetivo del estudio es evaluar el valor del PaP en pacientes con enfermedad menos avanzada y el valor de algunos parámetros clínicos como factores pronósticos¹³⁰. Identificaron como factores pronósticos el motivo de ingreso (toxicidad, diagnóstico reciente/inicio de QT, mal control de síntomas/infección), recibir tratamiento activo o no, el control de la enfermedad (si estaba en progresión o no) y las líneas de quimioterapia previas. Las variables asociadas a peor pronóstico fueron ingresos secundarios a mal control de síntomas o infecciones, enfermedad diseminada, mayor número de líneas de QT previas al ingreso y no estar en tratamiento activo ($p=0,0001$). Como se puede observar estas variables pronósticas coinciden, al menos parcialmente, con las variables encontradas como significativas en el análisis multivariante, a partir del cual se ha construido el modelo pronóstico en el que se basa este trabajo (motivo de ingreso, estadio y tratamiento activo). El PaP *score* identificaba correctamente a los pacientes en 3 grupos de forma estadísticamente significativa ($p= 0,0001$), pero solo una minoría de pacientes estaban en los grupos de peor pronóstico (21% en el grupo B y un 4% en el grupo C). Numico et al concluyen que el PaP *score* es preciso, pero su aplicación en pacientes que ingresan por causas agudas en la planta de oncología es poco útil, debido al buen pronóstico de la mayoría de estos pacientes y que, quizá, podría ser utilizado en combinación con variables clínicas que nos dieran información pronóstica. Por tanto, nuestros resultados y los resultados expuestos de otros grupos plantean que la utilización del PaP en pacientes oncológicos hospitalizados podría ofrecer una adecuada clasificación pronóstica en el corto plazo y, especialmente, en pacientes que tienen una expectativa de vida muy corta, mientras que es inadecuado para el grupo

amplio de pacientes con mayor pronóstico de supervivencia. Adicionalmente, el hecho de que el rendimiento del modelo pronóstico al alta, aquí expuesto, sea prácticamente equivalente al del modelo PaP, considerado el modelo ideal en enfermedad avanzada, avala también su validez pronóstica.

Es en este contexto en el que hay que tener en cuenta que más del 50% del valor de PaP viene determinado por la PCS, un factor subjetivo con amplia variación entre observadores¹⁴⁰ y que puede reducir poder al PaP *score*, sobre todo, si la PCS es realizada por un médico poco experto en Oncología médica o en Cuidados Paliativos¹⁰⁶. Cuando los pacientes tienen un buen pronóstico, la predicción clínica suele ser optimista, mientras que si el paciente tiene mal pronóstico, se tiende al pesimismo^{51,113,143}. La determinación del pronóstico basada en datos exclusivamente objetivos es por ello una ventaja adicional para el modelo PPAO aquí propuesto. El análisis aislado de la PCS en los 208 pacientes del trabajo de Numico et al¹³⁰ es un buen ejemplo de esta imprecisión: Para pacientes que vivieron más de 12 semanas, la PCS fue precisa en el 84%, mientras que para pacientes que vivieron de 4 a 12 semanas tuvo una precisión del 45,5% (en estos, la supervivencia fue sobreestimada en el 50% de los casos e infraestimada en el 4,5%) y para los pacientes que vivieron menos de un mes, la precisión fue solo del 20,5%.

La modalidad de PCS usada en nuestro estudio tiene una respuesta sencilla de comunicar y de entender que corresponde a una marca de tiempo específica. Esta es la forma más conocida y usada de formular la PCS, la pregunta temporal. Pero existen otras formas de formular la PCS, como la forma probabilística y la pregunta sorpresa, que según algunos estudios le aportan más precisión³². La PCS expresada en forma pregunta sorpresa corresponde a la siguiente pregunta “¿Debería sorprenderse si el paciente fallece en un periodo específico de tiempo?”. La respuesta es sencilla, sí o no. Permite, además, identificar mejor a pacientes con una limitada supervivencia^{144,145}. Sin embargo, no es tan precisa para supervivencia a más largo plazo. En un estudio se recogió la estimación de supervivencia a un año de 853 pacientes con cáncer usando esta forma de PCS¹⁴⁶. Así formulada, la PCS era capaz de identificar pacientes que vivirían más allá de un año, pero fue menos útil para identificar aquellos que morirían en ese periodo de tiempo. La otra modalidad de la PCS es la probabilística y responde a la pregunta de “¿Cuál es la probabilidad de supervivencia de un paciente dentro de un periodo de tiempo específico?”. La respuesta se emite en porcentaje entre 0 y 100% y se considera precisa cuando el profesional proporciona una probabilidad por encima del 70% y el paciente está vivo en ese periodo de tiempo, o cuando el profesional responde con una probabilidad de <30% y el paciente fallece en ese periodo. En un estudio hecho en el momento del ingreso del

paciente paliativo, los médicos responsables de 311 pacientes proporcionaban de forma diaria el pronóstico de los mismos en las dos formas, la probabilística (en periodo de 24-28 horas) y la temporal¹⁴⁷. La PCS probabilística era más precisa, pero esta precisión disminuía en ambas formas cuando más se acercaba a la muerte. En cualquier caso, usando la modalidad de la marca temporal específica, en los pacientes de nuestra serie prospectiva, la PCS emitida por el oncólogo responsable de la planta de Oncología médica se correlacionó de forma positiva y estadísticamente significativa con el pronóstico de los pacientes ($p < 0,0001$), lo que apoya la validez de las puntuaciones de PaP utilizadas para la comparación con nuestro modelo pronóstico (PPAO).

Otros modelos pronósticos dirigidos a la enfermedad oncológica terminal.

Existen otros modelos pronósticos específicos de pacientes paliativos y con menor validez que el PaP *score*. El PIP, desarrollado por Morita et al⁶, predice supervivencia a 6 semanas. Todas las variables que incluye son variables clínicas o subjetivas: el PS, la presencia de edemas, la disnea, la ingesta oral y el *delirium*. En el caso de esta última variable, es importante determinar si el *delirium* es secundario a una causa reversible o no, como puede ser la causa farmacológica. De nuevo, se puede entender que es un modelo pronóstico diseñado para predecir supervivencia a muy corto plazo, poco aplicable a la población de nuestro estudio, además, con variables subjetivas y, por tanto, con variabilidad interobservador.

El nomograma pronóstico español¹²³, publicado por Feliu y colaboradores, se desarrolla con el objetivo de predecir probabilidad de supervivencia a 15, 30 y 60 días en pacientes terminales, para lo cual se incluyen tanto pacientes paliativos ingresados como ambulatorios. La primera fase se realiza a partir de 406 pacientes de tres diferentes centros de Oncología médica y Cuidados paliativos pertenecientes a la comunidad autónoma de Madrid. Las variables identificadas como significativas fueron cinco: el ECOG, los niveles de LDH, el recuento de linfocitos, la albúmina y el tiempo desde el diagnóstico inicial de enfermedad neoplásica al diagnóstico de enfermedad terminal. Con estas variables se construye el nomograma, que tiene un 70% de precisión en la predicción de la supervivencia. En una segunda fase, se valida de forma externa en 474 pacientes pertenecientes a nueve centros distintos pero, también, pertenecientes a la Comunidad de Madrid. El nomograma tiene un índice C de 0,68 en esta serie de validación externa. Cuando se comparan los dos grupos, la predicción de supervivencia del nomograma está bien calibrada a los 15, 30 y 60 días (AUC = 0,776, 0,778, y

0,774, respectivamente). En este estudio, el PaP score es calculado en 459 pacientes del grupo de validación (en 15 pacientes no se obtuvo la PCS). Cuando se compara la concordancia entre el nomograma y el PaP score, el nomograma muestra mejores valores de AUC (a los 15 días, AUC=0,775 vs 0,682; a los 30 días, AUC=0,735 vs 0,681 y a los 60 días, AUC=0,774 vs 0,671). Este nomograma podría ayudarnos a la toma de decisiones clínicas, con tan solo una imprecisión en la predicción de la supervivencia en el 32 % de los pacientes (Índice C=0,68), pero su aplicación a la población de pacientes que ingresa en la planta de Oncología médica tiene 3 limitaciones fundamentales: La primera es que ha sido diseñado para predecir supervivencia a un mes, por lo que sería poco preciso a la hora de aplicarlo en un grupo de pacientes con enfermedad no avanzada. Otra limitación es que precisa de extracciones analíticas para obtener linfocitos, LDH y albúmina, lo que le resta sencillez y rapidez; esta segunda limitación no parece, sin embargo, especialmente importante en el contexto del paciente oncológico hospitalizado, que al menos dispondrá de una determinación analítica al ingreso. La última limitación es la variable tiempo desde el diagnóstico inicial hasta el diagnóstico de enfermedad terminal, un término impreciso que denota agresividad de la enfermedad y que plantea el problema de que habrá pacientes que ingresen en planta de Oncología a los que no se les pueda aplicar este término por presentar enfermedad localizada. Esta es precisamente la razón por la que, aun reconociendo el gran interés de este modelo pronóstico en nuestro medio, no ha sido posible comparar su rendimiento pronóstico con el del modelo al alta.

Pronóstico al alta y decisiones sobre cuidados paliativos.

Si consideramos el ingreso hospitalario como una oportunidad para detectar las necesidades paliativas del paciente oncológico, sería útil identificar pacientes de mal pronóstico que pudieran beneficiarse de una atención temprana de los cuidados paliativos y, por consiguiente, evitar cualquier tipo de intervención innecesaria. Es por ello que se planteó un análisis en nuestra serie del patrón de derivación a unidades domiciliarias de cuidados paliativos: en la serie retrospectiva solo se derivaron un 28% de los pacientes y en la prospectiva, que es más reciente, se derivaron tan solo un 32,5% de ellos. De los pacientes ingresados entre diciembre 2015 y marzo 2016, solo un 10% se derivó desde planta y un 16,5% se derivó de forma ambulatoria por el oncólogo responsable del paciente. Estos datos son similares a los estudios publicados en la literatura^{10,148}. En el estudio observacional realizado por Rocque¹⁰ en

pacientes oncológicos ingresados, se objetivó que, a pesar de la corta supervivencia que tenían los pacientes tras el alta, muy pocos pacientes se derivaron al alta a programas de Cuidados Paliativos (un 24% en el año 2000 y un 23% en el año 2010) lo que supone una oportunidad perdida de cuidados al final de la vida. En nuestra serie, el número de pacientes derivados en el momento del alta es todavía menor, lo que probablemente traduce un depósito mayor de esa responsabilidad en el oncólogo habitual del paciente en el medio ambulatorio. Dado el diseño de este trabajo, no es posible establecer si esa derivación posterior al alta ha conducido a un retraso en la instauración de ciertas medidas de tratamiento o si, por el contrario, ha permitido una toma de decisiones más respetuosa con los deseos del paciente al ser llevada a cabo conjuntamente con su médico habitual.

En el modelo actual de atención oncológica, se considera que es responsabilidad del oncólogo el cuidado continuo de sus pacientes, que se extiende desde el momento de diagnóstico, durante todo el curso de la enfermedad, incluyendo el control de síntomas y el soporte psicosocial¹⁴⁹. Por otra parte, frente a los modelos de transición brusca de cuidados, en los que el fin del tratamiento antineoplásico conduce a la derivación a sistemas de cuidados paliativos, los datos son cada vez más robustos acerca de la importancia de una atención temprana y simultánea al tratamiento antineoplásico específico por un equipo especializado en Cuidados Paliativos^{22,150}. La incorporación precoz de los Cuidados Paliativos, como forma de un cuidado continuo dentro de la atención del paciente oncológico, ha demostrado su beneficio de forma general^{22,151} formando parte de una buena calidad asistencial. Ha sido en pacientes con cáncer de pulmón metastásico²⁸ y en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico¹⁵² donde esta integración temprana ha demostrado un beneficio real en calidad de vida y hasta de aumento en la supervivencia^{28,153}. Pero, en el resto de tumores está también claro el beneficio de los CP, con distintos niveles de evidencia^{18,154} que se traduce en una buena calidad de atención al final de la vida. Earle et²³ traduce esta calidad de atención al final de la vida en 4 puntos: ausencia de tratamiento quimioterápico en los últimos meses, así como una reducción en el número de visitas al servicio de Urgencias, menos ingresos en Unidades de Cuidados intensivos y una identificación temprana de aquellos pacientes que necesitarían una derivación a un *hospice*. Según los criterios de Earle¹⁵⁵, se considera que el límite para la utilización de programas paliativos es de <55% para considerar agresividad terapéutica. Los pacientes de peor pronóstico de nuestra serie prospectiva (PPAO=4), que tuvieron una mediana de supervivencia de 9 semanas, se derivaron a ESAD en el 75% de los casos, lo que indica un cumplimiento adecuado de este criterio.

En relación con las consecuencias de no tomar decisiones de forma explícita en la fase final de la enfermedad, es interesante comentar dos puntos en los que nuestra serie, como quizá otras series españolas, pueden diferir de las series anglosajonas. En primer lugar, la muerte en UCI, que llega al 27% en el estudio de Elsayem et al¹¹, incluía pacientes con tumores sólidos y hematológicos y, por lo tanto, no es del todo comparable con nuestro trabajo. En nuestra serie retrospectiva, de 81 pacientes que ingresaron en UCI, fallecieron en ella o en ese ingreso, un 25% y en la serie prospectiva, ingresaron en UCI 3 pacientes y fallecieron 2. En otro trabajo publicado en 2012 y realizado en Holanda¹⁵⁶, se objetiva un 10% de ingresos de pacientes oncológicos en UCI con un 40% de mortalidad en ese ingreso. Aunque este no era el objetivo de nuestro trabajo, dada la elevada mortalidad del paciente oncológico en UCI, sería importante la aplicación de un modelo pronóstico sencillo para la ayuda de toma de decisiones en este sentido y, en lo posible, compartida con la familia. En cualquier caso, la mortalidad en UCI de nuestra serie fue, tan solo, de entre el 2,6% (serie retrospectiva) y el 1% (serie prospectiva), aunque debe tenerse en cuenta que estas cifras se refieren únicamente a las muertes ocurridas tras el alta del primer ingreso del paciente y que no se incluye la mortalidad del primer ingreso, dado el objetivo del trabajo (modelo de puntuación pronóstica al alta). Por lo que, aunque sugieren una baja mortalidad en UCI, de nuevo está de acuerdo con los criterios de Earle, no son del todo comparables con las series anteriormente citadas.

En segundo lugar, la disponibilidad muy limitada de centros de cuidados paliativos de larga-media estancia en nuestro medio, puede motivar que un número importante de fallecimientos se produzcan en el hospital durante un reingreso del paciente. En nuestra serie, reingresaron 67 pacientes, de los cuales 24 estaban en seguimiento previo por ESAD. En nuestro centro, los pacientes incluidos en el programa de Cuidados Paliativos domiciliarios, cuando precisan ingreso lo hacen generalmente en la planta de Oncología con una enfermera de enlace con el equipo domiciliario. Fallecieron 27 pacientes en el reingreso. De los cuales, 22 estaban en seguimiento ambulatorio por ESAD y, al ingreso, continuaron su soporte paliativo por el oncólogo responsable de la planta de Oncología. De los otros 5 que reingresaron y fallecieron en planta, los 5 iniciaron los cuidados paliativos en el medio hospitalario. Una explicación, al menos parcial, a nuestro bajo porcentaje de derivación a ESAD puede estar relacionada con la ausencia de dispositivos hospitalarios paliativos, lo que contribuye a potenciar el rol de cuidados continuos que hacemos en nuestros pacientes desde el principio del diagnóstico hasta el final de la enfermedad. Ello implica, sin embargo, también un mayor número de reingresos y de visitas a urgencias por mal control de síntomas, que no hemos expuesto por no ser el objetivo principal del estudio. Al igual que en otras series, otras razones para la baja

derivación a sistemas de cuidados paliativos podrían relacionarse con barreras de los profesionales o los pacientes, si bien el análisis de estos factores tampoco ha sido abordado en este trabajo^{157,158}.

Como se ha podido comprobar en nuestro trabajo, a pesar de que exista una mayor conciencia por los cuidados paliativos y por una mejor atención al final de la vida, un grupo sustancial de pacientes no fueron atendidos por equipos expertos de paliativos domiciliarios. Aun reconociendo que el pronóstico de supervivencia no es la única variable relevante para la toma de decisiones sobre la atención paliativa, nuestros resultados sugieren que la aplicación de un modelo pronóstico al alta podría identificar de forma adecuada aquellos pacientes con un pronóstico de supervivencia limitado que se beneficiarían de una derivación más temprana a equipos de atención paliativa, evitando así la pérdida de oportunidades de cuidados al final de la vida.

Ingreso hospitalario y calidad de vida del paciente oncológico.

Para la descripción de la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes que ingresan en la planta de Oncología médica, se utilizaron 3 medidas cuantitativas de salud obtenidos con la escala EQ-5D-5L que fueron: la EVA, el EQ-5D-5L Index y el IS. El fundamento y método de cálculo de cada uno es diferente: autopercepción de la salud en la EVA, preferencias entre estados de salud estimadas por métodos que requieren elegir entre estados de salud hipotéticos en el Index y agregación de puntos de una escala ordinal que miden la gravedad de cada estado. Los valores de los tres son muy similares, especialmente los del EQ-5D-5L Index y el Índice de Severidad. La simplicidad práctica del IS contrasta con la complejidad de cálculo del EQ-5D-5L Index. No existen apenas estudios que contengan el IS pero, los resultados muestran una correlación muy elevada entre los dos índices¹⁵⁹.

Los valores de utilidad media que se han obtenido en el estudio representan al paciente que ingresa en planta de Oncología médica en ese instante concreto y, como hemos podido observar, estaban influenciados por el ECOG, por el estadio de la enfermedad, el motivo de ingreso y el tratamiento activo, con una relación positiva entre todos ellos. Los valores medios fueron de 5 para la EVA, 0,5 para el EQ-5D-5L index y 30 para el IS. Tanto el EQ-5D-5L index como el IS empeoraban de forma estadísticamente significativa a medida que el ECOG

empeoraba o que la enfermedad estaba en un estadio más avanzado. La diferencia entre los valores del índice EQ5D-5L también es estadísticamente significativa para el motivo de ingreso y para el tratamiento activo o no. La probabilidad de declarar problemas de salud aumentaba cuando los pacientes estaban sin tratamiento activo o ingresaban por motivos distintos a la fiebre neutropénica.

Los resultados, según el PaP *score*, muestran que los pacientes con peor pronóstico, es decir los pacientes dentro del grupo B del PaP *score*, cuya probabilidad de supervivencia a 1 mes está entre el 30 y el 70%, declaran mayores problemas de salud, sea cual sea la dimensión del EQ-5D-5L observada y de forma estadísticamente significativa. La mediana de EQ-5D-5L index fue de 0,73 para el grupo A y de 0,40 para el grupo B con una $p < 0,0001$ y una mediana de IS de 20 y 42,5 respectivamente ($p < 0,0001$).

Cuando estudiamos la asociación con el modelo pronóstico al alta, la relación no es estadísticamente significativa para los pacientes con puntuaciones menores de 2. Existe una relación estadísticamente significativa para la puntuación 3 y 4 con una mediana de EQ-5D-5L index que aumenta a mayor puntuación en el modelo, siendo de 0,64 para la puntuación de 3 y de 0,05 para los pacientes con una puntuación de 4 ($p < 0,0001$). Del mismo modo, la mediana del IS incrementa a mayor puntuación, con una mediana de IS de 30 y 55 para los grupos 3 y 4 respectivamente ($p < 0,0001$). Estos valores reflejan los cambios en calidad de vida asociados a distintos factores relevantes y podrían ser utilizados como referencia para los estudios farmacoeconómicos que incluyan periodos de hospitalización en pacientes oncológicos.

Las evaluaciones económicas cada vez son más frecuentes en los cuidados al final de la vida¹⁶⁰⁻¹⁶². Los valores del índice EQ-5D-5L (EQ5D-5L Index) se pueden utilizar en las estimaciones de los años de vida ajustados por calidad (AVAC) ya que el cálculo de los AVAC requiere valoraciones de todos los estados de salud relevantes en una escala (0 a 1). Se utilizan a menudo en la evaluación económica para contribuir al establecimiento de prioridades en la atención de la salud. El problema de la evaluación económica en el paciente oncológico en fase avanzada es complejo, tanto por los múltiples elementos que interactúan entre sí¹⁶³, como por la falta de herramientas que midan los resultados relacionados con la atención y porque hay costos no contemplados, como es la figura del cuidador principal (persona que cuida al paciente y que no es médico, ni enfermero)¹⁶². Por otra parte, hay una amplia gama de individuos y organizaciones que participan en la financiación de cuidados paliativos y, por tanto, hay una superposición entre los diferentes proveedores.

Otro problema a tener en cuenta en los análisis de coste-efectividad en el paciente oncológico

con enfermedad avanzada, es el propio término de años de vida ajustados por calidad (AVAC). La baja esperanza de vida en este tipo de pacientes es en sí un problema en lo que se refiere a años de vida ganados. La mayoría de autores defienden que el objetivo en cuidados paliativos es mejorar la calidad de vida y no necesariamente prolongar la supervivencia¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. Egan¹⁶⁶ argumenta que toda intervención que mejore la calidad de vida en estos pacientes, lleva implícito prolongar la supervivencia pero, aun cuando los costes sean bastante modestos, las intervenciones en cuidados paliativos no pueden probar que sean costo-efectivas, ya que no hay suficiente tiempo para que puedan generar AVAC. Aunque, no todos los autores opinan lo mismo. En el otro extremo, están los autores que afirman que la calidad de vida es importante mientras vive el paciente, independientemente del tiempo y esto es lo que obtenemos con el AVAC^{167,168}.

Otro aspecto del paciente con enfermedad avanzada y por tanto con una corta expectativa de vida es la herramienta de medida de la calidad de vida con el EQ-5D-5L, con sus cinco dimensiones: movilidad, auto-cuidado, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión. Quizá sean estas menos relevantes en el contexto de la enfermedad avanzada donde predomina la dignidad hasta el final de la vida, la esfera espiritual, la psicosocial y el apoyo al duelo^{165,169}. Los autores en contra del uso de esta herramienta sostienen que el objetivo de la EQ-5D-5L es la salud y la recuperación de la salud, y no la calidad del final de la vida (EoL) o la muerte. Sugieren nuevas herramientas adicionales que incorporen valores importantes para los pacientes de cuidados paliativos¹⁷⁰. Por último, otro argumento en contra del uso de los AVAC en CP es asumir la línea continua entre la muerte (0) y un excelente estado de salud, olvidando que la forma en la que la vida acaba también tiene valor y que no se asume en los AVAC¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. En definitiva, la obtención de valores de utilidad necesarios para los cálculos relacionados con el AVAC durante los ingresos de pacientes oncológicos puede ser útil, especialmente dada la ausencia de otros valores de referencia en nuestro medio y el uso amplio del AVAC como medida integrada de resultados. Si es o no este el mejor enfoque, es más cuestionable, De hecho se han propuesto otros modelos, como los basados en el enfoque de las capacidades¹⁶⁴.

Limitaciones del estudio actual.

Con este trabajo de tesis doctoral hemos desarrollado un modelo pronóstico de supervivencia aplicable a una población no seleccionada previamente de pacientes oncológicos ingresados y basado en datos objetivos. Aunque ha sido doblemente validado y permite mejorar la toma de decisiones en nuestros pacientes de una forma sencilla, puede ser impreciso en parte de los pacientes (índice C =0,67).

Pueden plantearse varias limitaciones metodológicas para nuestro modelo: En primer lugar, una limitación que se aplica también a otros modelos es que la valoración pronóstica solo se hace en un ingreso. Probablemente, una evaluación repetida en dos momentos distintos podría afinar la información pronóstica. Sin embargo, un enfoque que tuviera en cuenta los ingresos repetidos también hubiera introducido sesgos de valoración en pacientes con un ingreso único.

Un segundo aspecto relevante que puede haber sesgado los datos de la validación prospectiva, es uno de los criterios de inclusión de los pacientes en dicha base. El criterio de ser capaz de completar los procedimientos del estudio puede haber influido en la selección de pacientes en mejor situación, sin delirio (un factor pronóstico negativo en los *scores* de enfermedad avanzada) y con mejor situación funcional. Sin embargo, no parece que este factor haya sido demasiado relevante dadas las cifras virtualmente iguales de mediana de supervivencia en los dos grupos (43 y 44 semanas).

Por último, una limitación aplicable a nuestro estudio y aplicable también al resto de modelos pronósticos es que todos los modelos se construyen a partir de variables elegidas por el investigador y se organizan en función de su significación estadística en el análisis multivariante. Esa selección inicial podría obviar un factor crítico, lo que puede ser considerado como una deficiencia metodológica¹⁷¹. Nuestra decisión fue incorporar fundamentalmente variables objetivas y no dependientes del observador para facilitar su aplicación en cualquier medio y eliminar la variabilidad dependiente de la experiencia o la actitud del médico. Sin embargo, el hecho de que el modelo, aunque poco, mejore con la introducción del valor de la escala ECOG hace pensar que la introducción de la valoración clínica puede mejorarlo y sigue siendo relevante. La elección de variables objetivas puede introducir también sesgos pero, como se ha explicado, fue una decisión consciente para obviar

la utilización de síntomas o clasificaciones dependientes del observador. Además, por el mismo motivo e intentando evitar la intervención en los pacientes, no se incluyeron variables biológicas de utilidad demostrada. Es posible que su adición al modelo, como ha demostrado por ejemplo el nomograma pronóstico de Feliu y cols, pudiera mejorar la predicción. En cualquier caso, nuestro estudio básicamente demuestra que un modelo basado solo en variables objetivas puede obtener un rendimiento pronóstico equiparable a modelos pronósticos validados y basados en variables dependientes de la interpretación y subjetividad del observador, como la situación funcional o la predicción clínica de la supervivencia. Por otra parte, en contextos en los que sí haya clínicos con experiencia en la valoración pronóstica, la incorporación de esa valoración (ECOG) podría mejorar el rendimiento del modelo, aunque este hallazgo es exploratorio y requiere una validación adicional.

Otras posibles limitaciones metodológicas tienen que ver con el diseño del modelo y la metodología estadística. Así, la preferencia por la generación de un modelo pronóstico basado en una puntuación sencilla puede habernos llevado a una menor precisión pronóstica frente al uso del modelo completo con sus coeficientes. Otra alternativa hubiera sido la realización de un nomograma. Los nomogramas se basan en modelos estadísticos que utilizan una combinación de variables pronósticas implicadas en la probabilidad de que ocurra un determinado evento¹⁷². Dan mejor predicción de la probabilidad de supervivencia para cada paciente, en lugar de los modelos pronósticos que estratifican a los pacientes en grupos. Sin embargo, su uso es más complejo y menos compatible con la práctica clínica habitual que el uso de puntuaciones sencillas. De forma consciente, para un fácil uso en la práctica diaria, hemos prescindido de utilizarlo pero, desarrollarlo podría ser objeto de un nuevo análisis estadístico.

En segundo lugar, en lo que respecta a la validación, el modelo pronóstico al alta ha sido doblemente validado, primero de forma retrospectiva y luego de forma prospectiva. Pero no hemos realizado ninguna validación externa, pues aplicar el modelo en pacientes con diferentes características clínicas le daría una mayor robustez al estudio. La validación de este modelo en centros diferentes de donde se ha desarrollado, no implicaría cambios en el sistema de puntuación porque las variables empleadas son variables objetivas. Es probable que en función del área en la que se aplicara, cambiara la distribución de pacientes diana dentro de cada grupo pronóstico y, por tanto, el peso de los factores podría ser distinto. Las características de los pacientes que ingresan en la planta de Oncología médica van a depender tanto del área que cubra ese hospital, de los horarios y disponibilidad del hospital de día

médico del centro (que pueda manejar las fiebres neutropénicas de forma ambulatoria, de forma que no hayan ingresos por este motivo o que los ingresos por esto sean menores), así como de que haya médico especialista de Oncología de guardia lo que implica una mejor atención de los pacientes que acuden al Servicio de Urgencias. Así mismo, las características de los pacientes que ingresan van a depender también de si existe un buen soporte por parte del equipo de ESAD que hace que ingresen menos pacientes por mal control de síntomas. En este sentido, entornos sanitarios muy diferentes podrían plantear problemas de aplicabilidad del modelo o de pérdidas de rendimiento pronóstico. El proceso de validación externa podría ser acometido con el concurso de otros centros hospitalarios y será probablemente, un objetivo posterior para continuar el trabajo actual.

CONCLUSIONES.

1. Un modelo pronóstico basado en cuatro factores clínicos y objetivos (tipo de tumor, estadio, motivo de ingreso y tratamiento activo) permite determinar el pronóstico de supervivencia global tras el alta hospitalaria en los pacientes ingresados en la planta de Oncología médica. El sistema de puntuación obtenido a partir del modelo y caracterizado por su sencillez de aplicación clínica, ha sido doblemente validado en una serie retrospectiva y en una serie prospectiva, ofreciendo predicciones adecuadas para la supervivencia a 6, 12 y a 24 semanas tras el alta. Tras su validación en una serie independiente, la aplicación de un modelo pronóstico de este tipo podría ser útil para la estratificación pronóstica y la toma de decisiones al alta de los pacientes que ingresen en planta de Oncología médica.
2. El rendimiento del modelo pronóstico al alta es similar al obtenido con la aplicación de las escalas de *performance status* (ECOG y KPS), sin que hayamos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ellos. La ventaja potencial del modelo pronóstico al alta frente al *performance status* es que las variables no dependen de la experiencia previa ni de las características del observador, ni cambian a lo largo del ingreso como sí ocurre con la situación funcional.
3. La utilización del PaP *score* en pacientes oncológicos hospitalizados puede ofrecer una adecuada clasificación pronóstica a corto plazo, especialmente en pacientes que tienen una expectativa de vida muy corta, mientras que es inadecuada para el grupo amplio de pacientes con mayor pronóstico de supervivencia. Con los resultados obtenidos en este trabajo, el PaP *score* y el modelo no presentan diferencias estadísticamente significativas en lo que al rendimiento pronóstico se refiere. Aunque existen otras herramientas pronósticas de valor reconocido, como el nomograma pronóstico español, su diseño en pacientes terminales y con variables específicas para estos, impide su comparación con el grupo, pronósticamente heterogéneo, de pacientes ingresados.
4. En un análisis prospectivo exploratorio, la adición de la variable ECOG al modelo pronóstico al alta aumenta de forma significativa su rendimiento pronóstico, con un índice C de 0,72. Este hallazgo requiere validación adicional en estudios posteriores, tanto del rendimiento del modelo conjunto como de la comparación con nuestro modelo pronóstico al alta.

5. En nuestra serie, la derivación a equipos de cuidados paliativos domiciliarios se produjo fundamentalmente desde la consulta de Oncología en un momento posterior al del alta, y un grupo sustancial de pacientes no fueron atendidos por equipos domiciliarios. Nuestros resultados sugieren que la aplicación del modelo pronóstico al alta podría identificar de forma adecuada aquellos pacientes con un pronóstico de supervivencia limitado. Estos se beneficiarían de una derivación más temprana a equipos de atención paliativa, evitando así la pérdida de oportunidades de cuidados al final de la vida.
6. La calidad de vida relacionada con la salud, de acuerdo a los valores obtenidos con la escala EQ-5D-5L, ofrece unos valores de utilidad media de 0,67 para el paciente oncológico ingresado en planta, que varían dependiendo del ECOG, del motivo de ingreso, del estadio del tratamiento activo y del grupo del PaP *score*. Estos valores podrían ser utilizados como referencia para los estudios farmacoeconómicos que incluyan periodos de hospitalización en pacientes oncológicos.

ANEXO1. CUESTIONARIO EQ5-5D-5L

CUESTIONARIO DE SALUD EUROQOL-5D

Marque con una cruz la respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud en el día de HOY.

Movilidad

- No tengo problemas para caminar
- Tengo algunos problemas para caminar
- Tengo que estar en la cama

| |
|--|
| |
| |
| |

Cuidado personal

- No tengo problemas con el cuidado personal
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme
- Soy incapaz de lavarme o vestirme

| |
|--|
| |
| |
| |

Actividades cotidianas (p. ej., trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)

- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas

| |
|--|
| |
|--|

| |
|--|
| |
|--|

| |
|--|
| |
|--|

Dolor/malestar

- No tengo dolor ni malestar
- Tengo moderado dolor o malestar
- Tengo mucho dolor o malestar

| |
|--|
| |
| |
| |

Ansiedad/depresión

- No estoy ansioso ni deprimido
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido
- Estoy muy ansioso o deprimido

| |
|--|
| |
| |
| |

ANEXO 2. TERMÓMETRO DE AUTOVALORACIÓN DEL ESTADO DE SALUD.

TERMÓMETRO EUROQOL DE AUTOVALORACIÓN DEL ESTADO DE SALUD

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse

Nos gustaría que nos indicara en esta escala, en su opinión, lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY. Por favor, dibuje una línea desde el casillero donde dice «Su estado de salud hoy» hasta el punto del termómetro que en su opinión indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY.

Su estado de salud hoy

El mejor estado de salud imaginable

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

El peor estado de salud imaginable

ANEXO 3. MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

ESTUDIO para evaluar la calidad de vida, el patrón de tratamiento y el pronóstico en pacientes dados de alta tras ingreso hospitalario en Oncología.

El proyecto de estudio para el que solicitamos su participación está destinado a conocer mejor las características de los pacientes que ingresan en la planta de oncología, con el fin de ayudarnos a facilitar el cuidado del paciente al alta: 1) para evitar toxicidades innecesarias, 2) proporcionar una adecuada información tanto al paciente como a su familia, 3) optimizar la utilización de recursos médicos y sociales.

Este estudio está promovido por el Sº de Hematología y Oncología Médica del Hospital Morales Meseguer. El desarrollo del estudio se atenderá a la legislación española (Ley de Investigación Biomédica 14/2007) y los datos clínicos serán analizados con las garantías de confidencialidad que establece la ley (Ley orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal). A los datos del estudio solo tendrán acceso su médico responsable y los investigadores del estudio y, si fuera necesario, los organismos reguladores de la investigación clínica.

La participación en este estudio implica una entrevista, en las primeras 24-72 horas de su ingreso, en las que deberá realizar una encuesta sobre su calidad de vida. Se le preguntará también acerca de su situación funcional. Para evitarle molestias, se intentará que esta entrevista coincida con el pase de visita médico durante el ingreso.

No se espera que la información obtenida en el estudio vaya a ser relevante para su salud de forma individual, pero si lo fuera se le comunicará si es que usted lo prefiere. Si así lo desea, una vez finalizado el estudio puede recibir información global sobre sus resultados. En ningún caso se comunicarán datos a terceros sin su consentimiento.

Su participación en este proyecto de investigación es totalmente voluntaria y tiene usted derecho a revocar su consentimiento en el momento que lo desee, sin dar explicaciones. La no participación en el estudio no influirá en su tratamiento ni en su atención médica. No se

contempla la remuneración por su participación en este estudio dado que no son esperables beneficios económicos del mismo.

Mediante la firma de este consentimiento, accede voluntariamente a participar en este proyecto de investigación y reconoce que sus dudas sobre el mismo han podido ser convenientemente explicadas por el profesional que le propone el estudio. Si lo necesita, también puede contactar con el investigador principal en el Hospital Morales Meseguer (Dr. F. Ayala; teléfono 968360900-extensión 4117).

Fdo:

Fdo:

Nombre:

Investigador:

Fecha://

Fecha: / / ...

ANEXO 4. INFORME DICTAMEN CEIC



Informe Dictamen Protocolo Favorable Otros Estudios

C.P. - C.I. AVAL: 23/14

17 de diciembre de 2014

CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

Dra. María Dolores Nájera Pérez
Presidenta del CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer en su reunión del día 17/12/2014, acta ORDINARIA ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: " MODELO DE SUPERVIVENCIA TRAS EL ALTA HOSPITALARIA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS".

Código Promotor: Código Interno: AVAL: 23/14

Promotor: Otros (académico)

Monitor/CRO: Otros (académico)

Versión Protocolo Evaluada: Noviembre 2014

Versión Hoja Información al Paciente Evaluada: GENERAL / Noviembre 2014

Fecha Entrada: 06/11/2014

Investigador Principal: Dr. Francisco de Ayala de la Peña, Oncología. H.G.U. "Morales Meseguer".

Respuestas recibidas: 09 de diciembre de 2014.

1º. Considera que:

- Se respetan los principios éticos básicos y es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Murcia, a 17 de diciembre de 2014

Dra. María Dolores Nájera Pérez
Presidenta del CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Masters GA, Krilov L, Bailey HH, et al. Clinical Cancer Advances 2015: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. In: *Journal of Clinical Oncology*. Vol 33. ; 2015:786-809.
2. Enrique Aranda Aguilar, Manuel Benavides Font, Ana María Casas Fernández de Tejerina EF, López, María Pilar Garrido Ferrer JR. *Libro Blanco de La Oncología Médica En España*.
3. Thomas J. Smith, M.D., and Bruce E. Hillner MD, Annual. Bending the Cost Curve in Cancer Care Thomas. *N Engl J Med*. 2011;362(5):567-571.
4. Shih Y-CT, Ganz P a, Aberle D, et al. Delivering high-quality and affordable care throughout the cancer care continuum. *J Clin Oncol*. 2013;31(32):4151-4157.
5. Escalante CP, Martin CG, Elting LS, et al. Dyspnea in cancer patients: Etiology, resource utilization, and survival-implications in a managed care world. *Cancer*. 1996;78(6):1314-1319.
6. 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(3):128-133.
7. Barbera L, Taylor C, Dudgeon D. Why do patients with cancer visit the emergency department near the end of life? *CMAJ*. 2010;182(6):563-568.
8. Leak A, Mayer DK, Wyss A, Travers D, Waller A. Why do cancer patients die in the emergency department?: an analysis of 283 deaths in NC EDs. *Am J Hosp Palliat Care*. 2013;30(2):178-182.
9. Cheng WW, 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(5):1025-1032.
10. 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(1):51-54.
11. Elsayem AF, Merriman KW, Gonzalez CE, et al. Presenting Symptoms in the Emergency Department as Predictors of Intensive Care Unit Admissions and Hospital Mortality in a Comprehensive Cancer Center. *J Oncol Pract*. 2016;12(5):e554-63.

12. Gade G, Venohr I, Conner D, et al. Impact of an inpatient palliative care team: a randomized control trial. *J Palliat Med.* 2008;11(2):180-190.
13. Bendaly EA, Groves J, Juliar B, Gramelspacher GP. Financial impact of palliative care consultation in a public hospital. *J Palliat Med.* 2008;11(10):1304-1308.
14. Christakis N a, Lamont EB. Extent and determinants of error in physicians' prognoses in terminally ill patients: prospective cohort study. *West J Med.* 2000;172(5):310-313.
15. Lamont EB, Christakis NA. Prognostic disclosure to patients with cancer near the end of life. *Ann Intern Med.* 2001;134(12):1096-1105.
16. 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(25):6240-6248.
17. Krishnan M, Temel JS, Wright A a, Bernacki R, Selvaggi K, Balboni T. Predicting life expectancy in patients with advanced incurable cancer: a review. *J Support Oncol.* 2013;11(2):68-74.
18. Higginson IJ, Sen-Gupta GJ. Place of care in advanced cancer: a qualitative systematic literature review of patient preferences. *J Palliat Med.* 2000;3(3):287-300.
19. Glare PA, Semple D, Stabler SM, Saltz LB. Palliative care in the outpatient oncology setting: evaluation of a practical set of referral criteria. *J Oncol Pract.* 2011;7(6):366-370.
20. Grudzen C, Hwang U, Cohen J, Fischman M, Morrison R. Characteristics of emergency department patients who receive palliative care consultation. *J Palliat Med.* 2012;15(4):396-399.
21. Steinhauser KE, Christakis N a, Clipp EC, McNeilly M, McIntyre L, Tulsky JA. Factors considered important at the end of life by patients, family, physicians, and other care providers. *JAMA.* 2000;284(19):2476-2482.
22. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2016;35(1):JCO.2016.70.1474.
23. Earle CC, Landrum MB, Souza JM, Neville BA, 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(23):3860-3866.
24. Lamont EB, Christakis NA. Physician factors in the timing of cancer patient referral to hospice palliative care. *Cancer*. 2002;94(10):2733-2737.
 25. Hyman DM, Eaton AA, Gounder MM, et al. Nomogram to predict cycle-one serious drug-related toxicity in phase I oncology trials. *J Clin Oncol*. 2014;32(6):519-526.
 26. Weeks JC, Cook EF, O'Day SJ, et al. Relationship between cancer patients' predictions of prognosis and their treatment preferences. *JAMA*. 1998;279(21):1709-1714.
 27. Rose JH, O'Toole EE, Dawson N V, et al. Perspectives, preferences, care practices, and outcomes among older and middle-aged patients with late-stage cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(24):4907-4917.
 28. 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(8):733-742.
 29. Wright AA, Zhang B, Ray A, et al. Associations between end-of-life discussions, patient mental health, medical care near death, and caregiver bereavement adjustment. *JAMA*. 2008;300(14):1665-1673.
 30. Zhang B, Wright AA, Huskamp HA, et al. Health care costs in the last week of life: associations with end-of-life conversations. *Arch Intern Med*. 2009;169(5):480-488.
 31. Glare PA, Sinclair CT. Palliative medicine review: prognostication. *J Palliat Med*. 2008;11(1):84-103.
 32. 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(11):1642-1648.
 33. Llobera J, Esteva M, Rifà J, et al. Terminal cancer. duration and prediction of survival time. *Eur J Cancer*. 2000;36(16):2036-2043.
 34. Hui D, dos Santos R, Reddy S, et al. Acute symptomatic complications among patients with advanced cancer admitted to acute palliative care units: A prospective observational study. *Palliat Med*. 2015;29(9):826-833.
 35. Hui D. Prognostication of Survival in Patients With Advanced Cancer: Predicting the

Unpredictable? *Cancer Control*. 2015;22(4):489-497.

36. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Statistical methods for the assessment of prognostic biomarkers (Part I): discrimination. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(5):1399-1401.
37. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Statistical methods for the assessment of prognostic biomarkers(part II): calibration and re-classification. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(5):1402-1405.
38. Steyerberg EW, Pencina MJ, Lingsma HF, Kattan MW, Vickers AJ, Van Calster B. Assessing the incremental value of diagnostic and prognostic markers: a review and illustration. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(2):216-228.
39. Cook NR, Paynter NP. Performance of reclassification statistics in comparing risk prediction models. *Biom J*. 2011;53(2):237-258.
40. Bruera E, Hui D. Practical model for prognostication in advanced cancer patients: is less more? *J Clin Oncol*. 2008;26(36):5843-5844.
41. 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(5):822-827.
42. Hauser CA, Stockler MR, Tattersall MHN. Prognostic factors in patients with recently diagnosed incurable cancer: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2006;14(10):999-1011.
43. Viganò A, Dorgan M, Buckingham J, Bruera E, Suarez-Almazor ME. Survival prediction in terminal cancer patients: a systematic review of the medical literature. *Palliat Med*. 2000;14(5):363-374.
44. Nelson KA, Walsh D, Sheehan FA. The cancer anorexia-cachexia syndrome. *J Clin Oncol*. 1994;12(1):213-225.
45. Teunissen SC, de Graeff A, de Haes HC, Voest EE. Prognostic significance of symptoms of hospitalised advanced cancer patients. *Eur J Cancer*. 2006;42(15):2510-2516.
46. Caraceni A, Nanni O, Maltoni M, et al. Impact of delirium on the short term prognosis of advanced cancer patients. *Cancer*. 2000;89(5):1145-1149.

47. Hui D, De La Cruz M, Bruera E. Palliative care for delirium in patients in the last weeks of life: the final frontier. *J Palliat Care*. 2014;30(4):259-264.
48. Viganó A, Bruera E, Jhangri GS, Newman SC, Fields AL, Suarez-Almazor ME. Clinical survival predictors in patients with advanced cancer. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):861-868.
49. 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(6):1051-1059.
50. Elsayem A, Mori M, Parsons HA, et al. Predictors of inpatient mortality in an acute palliative care unit at a comprehensive cancer center. *Support Care Cancer*. 2010;18(1):67-76.
51. Glare P, Virik K, Jones M, et al. A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients. *BMJ*. 2003;327(7408):195-198.
52. Stevinson C, Preston N, Todd C, Cancer Experiences Collaborative (CECo). Defining priorities in prognostication research: results of a consensus workshop. *Palliat Med*. 2010;24(5):462-468.
53. Royston P, Moons KGM, Altman DG, Vergouwe Y. Prognosis and prognostic research: Developing a prognostic model. *BMJ*. 2009;338(mar31 1):b604.
54. Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KGM. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ*. 2009;338(june):b605-b605.
55. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med*. 2000;19(4):453-473.
56. van Houwelingen HC. Validation, calibration, revision and combination of prognostic survival models. *Stat Med*. 2000;19(24):3401-3415.
57. Moons KGM, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ*. 2009;338(MAy):b375.
58. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(4):980-991.
59. Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, et al. Population-based validation of the prognostic

- model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2716-2725.
60. DAWBER TR, MEADORS GF, MOORE FE. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health*. 1951;41(3):279-281.
 61. Waters M, Nightingale P, Edwards JD. A critical study of the APACHE II scoring system using earlier data collection. *Arch Emerg Med*. 1990;7(1):16-20.
 62. Chow E, Abdoell M, Panzarella T, et al. Predictive model for survival in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(36):5863-5869.
 63. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet (London, England)*. 1998;352(9132):930-942.
 64. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1988;319(26):1681-1692.
 65. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1992;22(3):207-219.
 66. Sundquist M, Thorstenson S, Brudin L, Nordenskjöld B. Applying the Nottingham Prognostic Index to a Swedish breast cancer population. South East Swedish Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res Treat*. 1999;53(1):1-8.
 67. D'Eredita' G, Giardina C, Martellotta M, Natale T, Ferrarese F. Prognostic factors in breast cancer: the predictive value of the Nottingham Prognostic Index in patients with a long-term follow-up that were treated in a single institution. *Eur J Cancer*. 2001;37(5):591-596.
 68. Chibaudel B, Bonnetain F, Tournigand C, et al. Simplified prognostic model in patients with oxaliplatin-based or irinotecan-based first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a GERCOR study. *Oncologist*. 2011;16(9):1228-1238.
 69. Díaz R, Aparicio J, Gironés R, et al. Analysis of prognostic factors and applicability of Kohne's prognostic groups in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line irinotecan or oxaliplatin-based chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer*. 2005;5(3):197-202.

70. Desot E, de Mestier L, Volet J, et al. Prognostic factors in patients with non resectable metastatic colorectal cancer in the era of targeted biotherapies: relevance of Köhne's risk classification. *Dig Liver Dis*. 2013;45(4):330-335.
71. 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(1):32-41.
72. Miller RJ. Predicting survival in the advanced cancer patient. *Henry Ford Hosp Med J*. 1991;39(2):81-84.
73. 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(3):601-607.
74. Allard P, Dionne A, Potvin D. Factors associated with length of survival among 1081 terminally ill cancer patients. *J Palliat Care*. 1995;11(3):20-24.
75. Viganò A, Dorgan M, Bruera E, Suarez-Almazor ME. The relative accuracy of the clinical estimation of the duration of life for patients with end of life cancer. *Cancer*. 1999;86(1):170-176.
76. 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(3):209-218.
77. Heyse-Moore L, Johnson-Bell V. Can doctors accurately predict the life expectancy of patients with terminal cancer? *Palliat Med*. 1987;1(2):165-166.
78. Forster LE, Lynn J. Predicting life span for applicants to inpatient hospice. *Arch Intern Med*. 1988;148(12):2540-2543.
79. Parkes CM. Accuracy of predictions of survival in later stages of cancer. *Br Med J*. 1972;2(5804):29-31.
80. Christakis NA. Predicting patient survival before and after hospice enrollment. *Hosp J*. 1998;13(1-2):71-87.
81. 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(22):3313-3320.
82. KARNOFSKY DA, BURCHENAL JH, ESCHER GC. Chemotherapy of neoplastic diseases. *Med Clin North Am.* 1950;34(2):439-58, illust.
 83. KARNOFSKY DA, BURCHENAL JH. Present status of clinical cancer chemotherapy. *Am J Med.* 1950;8(6):767-788.
 84. Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer.* 1980;45(8):2220-2224.
 85. 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(9):2002-2007.
 86. Evans C, McCarthy M. Prognostic uncertainty in terminal care: can the Karnofsky index help? *Lancet (London, England).* 1985;1(8439):1204-1206.
 87. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol.* 2012;30(8):880-887.
 88. Kaasa T, Wessel J. The Edmonton Functional Assessment Tool: further development and validation for use in palliative care. *J Palliat Care.* 2001;17(1):5-11.
 89. 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(7):1135-1141.
 90. de Borja M-T, Chow E, Bovett G, Davis L, Gillies C. The correlation among patients and health care professionals in assessing functional status using the karnofsky and eastern cooperative oncology group performance status scales. *Support Cancer Ther.* 2004;2(1):59-63.
 91. Taylor AE, Olver IN, Sivanthan T, Chi M, Purnell C. Observer error in grading performance status in cancer patients. *Support Care Cancer.* 1999;7(5):332-335.
 92. 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(3):156-159.

93. Maréchal R, Demols A, Gay F, et al. Prognostic factors and prognostic index for chemo-naïve and gemcitabine-refractory patients with advanced pancreatic cancer. *Oncology*. 2007;73(1-2):41-51.
94. Carson KA, Grossman SA, Fisher JD, Shaw EG. Prognostic factors for survival in adult patients with recurrent glioma enrolled onto the new approaches to brain tumor therapy CNS consortium phase I and II clinical trials. *J Clin Oncol*. 2007;25(18):2601-2606.
95. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol*. 2012;30(4):419-425.
96. Sorror M, Storer B, Sandmaier BM, et al. Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index and Karnofsky performance status are independent predictors of morbidity and mortality after allogeneic nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Cancer*. 2008;112(9):1992-2001.
97. 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(5):609-616.
98. Jeon HJ, Shim E-J, Shin Y-W, et al. Discrepancies in performance status scores as determined by cancer patients and oncologists: are they influenced by depression? *Gen Hosp Psychiatry*. 2007;29(6):555-561.
99. Ando M, Ando Y, Hasegawa Y, et al. Prognostic value of performance status assessed by patients themselves, nurses, and oncologists in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2001;85(11):1634-1639.
100. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol*. 1984;2(3):187-193.
101. Abernethy AP, Shelby-James T, Fazekas BS, Woods D, Currow DC. The Australia-modified Karnofsky Performance Status (AKPS) scale: a revised scale for contemporary palliative care clinical practice [ISRCTN81117481]. *BMC Palliat Care*. 2005;4(1):7.
102. Nikoletti S, Porock D, Kristjanson LJ, Medigovich K, Pedler P, Smith M. Performance status assessment in home hospice patients using a modified form of the Karnofsky

- Performance Status Scale. *J Palliat Med.* 2000;3(3):301-311.
103. Tisnado D, Malin J, Kahn K, et al. Variations in Oncologist Recommendations for Chemotherapy for Stage IV Lung Cancer: What Is the Role of Performance Status? *J Oncol Pract.* 2016;12(7):653-662.
 104. Bridges JFP, Mohamed AF, Finnern HW, Woehl A, Hauber AB. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. *Lung Cancer.* 2012;77(1):224-231.
 105. Bosch-Barrera J, Sais E, Lorencio C, et al. Successful empirical erlotinib treatment of a mechanically ventilated patient newly diagnosed with metastatic lung adenocarcinoma. *Lung Cancer.* 2014;86(1):102-104.
 106. Pirovano M, Maltoni M, Nanni O, et al. A new palliative prognostic score: a first step for the staging of terminally ill cancer patients. Italian Multicenter and Study Group on Palliative Care. *J Pain Symptom Manage.* 1999;17(4):231-239.
 107. Maltoni M, Nanni O, Pirovano M, et al. Successful validation of the palliative prognostic score in terminally ill cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. *J Pain Symptom Manage.* 1999;17(4):240-247.
 108. Glare PA, Eychmueller S, McMahon P. Diagnostic accuracy of the palliative prognostic score in hospitalized patients with advanced cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(23):4823-4828.
 109. 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(3):419-431.
 110. 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(4):883-885.
 111. Kiely BE, Martin AJ, Tattersall MHN, et al. The median informs the message: accuracy of individualized scenarios for survival time based on oncologists' estimates. *J Clin Oncol.* 2013;31(28):3565-3571.
 112. Knaus WA, 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(3):191-203.
113. 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(5):419-424.
 114. Caraceni A, Nanni O, Maltoni M, et al. Impact of delirium on the short term prognosis of advanced cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. *Cancer.* 2000;89(5):1145-1149.
 115. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection. *Ann Intern Med.* 1990;113(12):941-948.
 116. 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(12):1793-1799.
 117. Anderson F, Downing GM, Hill J, Casorso L, Lerch N. Palliative performance scale (PPS): a new tool. *J Palliat Care.* 1996;12(1):5-11.
 118. Lau F, Downing GM, Lesperance M, Shaw J, Kuziemsky C. Use of Palliative Performance Scale in end-of-life prognostication. *J Palliat Med.* 2006;9(5):1066-1075.
 119. 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(3):503-509.
 120. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. *Validity of the Palliative Performance Scale from a Survival Perspective [2].* Vol 18.; 1999:2-3.
 121. Downing M, Lau F, Lesperance M, et al. Meta-analysis of survival prediction with Palliative Performance Scale. *J Palliat Care.* 2007;23(4):245-52-4.
 122. Stone CA, Tiernan E, Dooley BA. Prospective validation of the palliative prognostic index in patients with cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2008;35(6):617-622.
 123. 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(21):1613-1620.

124. Maltoni M, Scarpi E, Pittureri C, et al. Prospective comparison of prognostic scores in palliative care cancer populations. *Oncologist*. 2012;17(3):446-454.
125. 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(1):43-49.
126. 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(12):1618-1629.
127. Jang RW, Caraiscos VB, Swami N, et al. Simple prognostic model for patients with advanced cancer based on performance status. *J Oncol Pract*. 2014;10(5):e335-41.
128. Smaletz O, Scher HI, Small EJ, et al. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J Clin Oncol*. 2002;20(19):3972-3982.
129. Tan CK, Law NM, Ng HS, Machin D. Simple clinical prognostic model for hepatocellular carcinoma in developing countries and its validation. *J Clin Oncol*. 2003;21(12):2294-2298.
130. 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(11):1823-1830.
131. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16(3):199-208.
132. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337-343.
133. Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med*. 1996;15(4):361-387.
134. Kang L, Chen W, Petrick NA, Gallas BD. Comparing two correlated C indices with right-

- censored survival outcome: a one-shot nonparametric approach. *Stat Med.* 2015;34(4):685-703.
135. Blanche P, Dartigues J-F, Jacqmin-Gadda H. Estimating and comparing time-dependent areas under receiver operating characteristic curves for censored event times with competing risks. *Stat Med.* 2013;32(30):5381-5397.
 136. 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 Support Palliat Care.* 2015;5(4):390-398.
 137. Mortalidad de cáncer en España. <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-ambiental-y-cancer/mortalidad-cancer-en-espana.shtml>. Accessed April 9, 2017.
 138. Ariadna. <http://ariadna.cne.isciii.es/>. Accessed April 9, 2017.
 139. Gerber DE. Performance Status-Based Oncology Practice Guidelines: Easier Said Than Done. *J Oncol Pract.* 2016;12(7):597-599.
 140. Reuben DB, Mor V, Hiris J. Clinical symptoms and length of survival in patients with terminal cancer. *Arch Intern Med.* 1988;148(7):1586-1591.
 141. 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(5):891-898.
 142. 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(4):359-370.
 143. Faris M. Clinical estimation of survival and impact of other prognostic factors on terminally ill cancer patients in Oman. *Support Care Cancer.* 2003;11(1):30-34.
 144. 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(7):839-844.
 145. Elliott M, Nicholson C. A qualitative study exploring use of the surprise question in the care of older people: perceptions of general practitioners and challenges for practice.

BMJ Support Palliat Care. 2017;7(1):32-38.

146. Moss AH, Lunney JR, Culp S, et al. Prognostic Significance of the “Surprise” Question in Cancer Patients. *J Palliat Med.* 2010;13(7):837-840.
147. Perez-Cruz PE, Dos Santos R, Silva TB, et al. Longitudinal Temporal and Probabilistic Prediction of Survival in a Cohort of Patients With Advanced Cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48(5):875-882.
148. 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(1):51-57.
149. Cancer care during the last phase of life. *J Clin Oncol.* 1998;16(5):1986-1996.
150. Zimmermann C, Riechelmann R, Krzyzanowska M, Rodin G, Tannock I. Effectiveness of specialized palliative care: a systematic review. *JAMA.* 2008;299(14):1698-1709.
151. Bakitas M, Lyons KD, Hegel MT, et al. Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer: the Project ENABLE II randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;302(7):741-749.
152. Maltoni M, Scarpi E, Dall’Agata M, et al. Systematic versus on-demand early palliative care: results from a multicentre, randomised clinical trial. *Eur J Cancer.* 2016;65:61-68.
153. Temel JS, Greer JA, Admane S, et al. Longitudinal perceptions of prognosis and goals of therapy in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: results of a randomized study of early palliative care. *J Clin Oncol.* 2011;29(17):2319-2326.
154. El-Jawahri A, Greer JA, Temel JS. Does palliative care improve outcomes for patients with incurable illness? A review of the evidence. *J Support Oncol.* 9(3):87-94.
155. Earle CC, Park ER, Lai B, Weeks JC, Ayanian JZ, Block S. Identifying potential indicators of the quality of end-of-life cancer care from administrative data. *J Clin Oncol.* 2003;21(6):1133-1138.
156. Bos MMEM, de Keizer NF, Meynaar IA, Bakhshi-Raiez F, de Jonge E. Outcomes of cancer patients after unplanned admission to general intensive care units. *Acta Oncol.* 2012;51(7):897-905.
157. Pirl WF, Muriel A, Hwang V, et al. Screening for psychosocial distress: a national survey

- of oncologists. *J Support Oncol.* 5(10):499-504.
158. Ramchandran K, Tribett E, Dietrich B, Von Roenn J. Integrating Palliative Care Into Oncology: A Way Forward. *Cancer Control.* 2015;22(4):386-395.
 159. Hinz A, Kohlmann T, Stöbel-Richter Y, Zenger M, Brähler E. The quality of life questionnaire EQ-5D-5L: psychometric properties and normative values for the general German population. *Qual Life Res.* 2014;23(2):443-447.
 160. Brandt Å, Pilegaard MS, Oestergaard LG, et al. Effectiveness of the "Cancer Home-Life Intervention" on everyday activities and quality of life in people with advanced cancer living at home: a randomised controlled trial and an economic evaluation. *BMC Palliat Care.* 2016;15(1):10.
 161. Farquhar MC, Prevost AT, McCrone P, et al. Is a specialist breathlessness service more effective and cost-effective for patients with advanced cancer and their carers than standard care? Findings of a mixed-method randomised controlled trial. *BMC Med.* 2014;12(1):194.
 162. McCaffrey N, Al-Janabi H, Currow D, Hoefman R, Ratcliffe J. Protocol for a systematic review of preference-based instruments for measuring care-related outcomes and their suitability for the palliative care setting. *BMJ Open.* 2016;6(9):e012181.
 163. Higginson IJ, Evans CJ, Grande G, et al. Evaluating complex interventions in end of life care: the MORECare statement on good practice generated by a synthesis of transparent expert consultations and systematic reviews. *BMC Med.* 2013;11(1):111.
 164. Coast J. Strategies for the economic evaluation of end-of-life care: making a case for the capability approach. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014;14(4):473-482.
 165. Normand C. Setting priorities in and for end-of-life care: challenges in the application of economic evaluation. *Health Econ Policy Law.* 2012;7(4):431-439.
 166. Egan TM. QALYs or quackery? The quagmire of quantifying the cost of breathing. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123(3):406-408.
 167. Hughes J. Palliative care and the QALY problem. *Health Care Anal.* 2005;13(4):289-301.
 168. Dooms CA, Lievens YN, Vansteenkiste JF. Cost-utility analysis of chemotherapy in symptomatic advanced nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J.* 2006;27(5):895-901.

169. Chochinov HM. Death, time and the theory of relativity. *J Pain Symptom Manage.* 2011;42(3):460-463.
170. Wichmann AB, Adang EM, Stalmeier PF, et al. The use of Quality-Adjusted Life Years in cost-effectiveness analyses in palliative care: Mapping the debate through an integrative review. *Palliat Med.* 2017;31(4):306-322.
171. Stone PC, Lund S. Predicting prognosis in patients with advanced cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2007;18(6):971-976.
172. Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10(11):1045-1052.

