

Escala predictiva de muerte para pacientes oncológicos en estado crítico

Frank Daniel Martos Benítez¹
Iraida González Martínez²
Iliovany Betancourt Plaza³
Versis Orama Requejo⁴

¹ Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía/ Unidad de Cuidados Intensivos, La Habana, Cuba, fdmartos@infomed.sld.cu

² Hospital Docente Clínico Quirúrgico “Dr. Miguel Enríquez”/ Unidad de Cuidados Intermedios, La Habana, Cuba, ilio-
vanysb@infomed.sld.cu

³ Hospital Docente Clínico Quirúrgico “Dr. Miguel Enríquez”/ Unidad de Cuidados Intermedios, La Habana, Cuba, iric@infomed.sld.cu

⁴ Hospital de Pálamos/ Unidad de Cuidados Intermedios, Pálamos, España, versisorama@gmail.com

Lea con detenimiento esta plantilla que presenta las instrucciones para la preparación de artículos para la Convención Internacional de Salud, Cuba Salud 2022. Solo los artículos que respeten lo establecido en este modelo serán sometidos a la revisión por el Comité científico. Usted debe sustituir el texto que se presenta con el de su trabajo, ello garantizará cumplir con las normas establecidas.

Resumen:

Introducción: Los pacientes con cáncer representan el 15% de los pacientes admitidos en las unidades de cuidados intensivos (UCI). La evaluación del pronóstico es indispensable para la atención médica de estos pacientes.

Objetivo: Desarrollar un modelo predictivo de riesgo de muerte específico para los pacientes con cáncer en estado crítico.

Método: Se realizó un estudio observacional, longitudinal y prospectivo durante cinco años. Se analizaron 936 pacientes con cáncer admitidos en la UCI. En la muestra de estudio (n = 522), se exploraron los factores de riesgo para construir un modelo predictivo de muerte; posteriormente, el modelo se validó en una muestra diferente (n = 414). La discriminación se evaluó mediante el área bajo la curva y la calibración con la prueba C de Hosmer-Lemeshow.

Resultados: El nuevo modelo (denominado “Escala predictiva de muerte en pacientes críticos con cáncer”) está compuesto por las variables escala APACHE II, ventilación invasiva, naturaleza de la admisión en la UCI y cáncer en etapa IV. El área bajo la curva en la muestra de estudio y validación fue de 0,91 y 0,98, respectivamente. La calibración fue buena en ambas muestras (p>0,05). La capacidad predictiva del nuevo modelo también fue superior a la de los modelos generales APACHE II y SAPS 3.

Conclusiones: El alto rendimiento del nuevo modelo permite su aplicación para la estimación del riesgo de muerte en los pacientes oncológicos críticos. Se requieren estudios posteriores que confirmen estos resultados.

Palabras clave: Cáncer, modelo predictivo, mortalidad, pronóstico, unidad de cuidados intensivos.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. (1) En Cuba, desde la década de los 70's del pasado siglo, junto a las enfermedades cardiovasculares, se mantiene como una de las primeras causas de muerte y la enfermedad que se asocia con un mayor número de años potencialmente perdidos. (2) En los últimos años se aprecia un descenso en la mortalidad de los pacientes oncológicos críticos, (3) debido a la introducción de nuevas terapias anti-tumorales y a la mejora de los métodos de apoyo vital. (4) No obstante, la mortalidad en la UCI es de un 15 a un 50% y la hospitalaria oscila entre un 30 y un 70%. (5,6-11) En los pacientes que requieren ventilación artificial mecánica invasiva, la mortalidad en la UCI y hospitalaria es superior al 50 – 68% y al 65 – 90%, respectivamente. (7,12,13) La Organización Mundial de la Salud y el Ministerio de Salud Pública de Cuba se plantearon como objetivo reducir la mortalidad en los pacientes con cáncer. Aproximadamente el 15% de los casos que se admiten en las UCI tienen cáncer; (14,15) por ello es imprescindible que las unidades de atención al paciente grave formen parte de la lucha por incrementar la supervivencia de estos pacientes.

La predicción de la mortalidad es uno de los mayores retos para el médico en el contexto clínico. Para ello es necesario identificar los factores pronósticos, mediante los cuales pueden construirse los modelos predictivos, herramientas estadísticas diseñadas para estimar la probabilidad de muerte entre los pacientes en riesgo. Los modelos predictivos integran los datos clínicos y no clínicos para estimar la probabilidad de muerte, lo que permite facilitar la utilización de los recursos, mejorar la calidad de la atención médica y la estratificación de los pacientes para las investigaciones científicas.

Los modelos predictivos de uso en las UCI (ej. APACHE, SAPS, MPM) se construyeron en poblaciones generales de pacientes críticos, donde los sujetos con cáncer formaron una pequeña parte de la muestra. Por tanto, su extrapolación a la población de pacientes oncológicos críticos no es correcta sin los estudios de validación pertinentes. Con la evidencia disponible, no es confiable el uso de ningún modelo pronóstico general en los pacientes oncológicos críticos. (16,17) Por su parte, Groeger y cols. (18) desarrollaron un modelo predictivo de muerte específico para los pacientes oncológicos críticos, el *Cancer Mortality Model* (CMM); pero en estudios posteriores este modelo no demostró ser superior a los modelos generales. (16) Por tanto, lo más conveniente puede ser un modelo que tenga en cuenta las características típicas de los pacientes graves y las condiciones propias de los pacientes oncológicos. El objetivo del presente estudio fue desarrollar un modelo predictivo de riesgo de muerte específico para los pacientes oncológicos críticos.

II. MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, longitudinal y prospectivo durante cinco años (enero 2014 hasta septiembre 2018) en dos UCI de dos hospitales de La Habana: el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) y el Hospital Docente Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (HHA). Se incluyeron todos los pacientes con cáncer > 19 años ingresados en la UCI y se excluyeron los que fallecieron en las primeras 24 horas y los que tenían remisión completa de la enfermedad en los últimos 2 años. La muestra quedó conformada por 936 individuos. De estos, 522 pacientes se reclutaron en el INOR (se utilizó como muestra de estudio) y 414 en el HHA (se utilizó como muestra de validación). En las primeras 24 horas de ingreso en la UCI se recolectaron las siguientes variables: Edad, sexo, procedencia (cuerpo de guardia o sala hospitalaria), escala de comorbilidad de Charlson ajustada para la edad, tipo de paciente (quirúrgico o no quirúrgico), naturaleza de la admisión (relacionada o no con el

tumor), localización de tumor primario, etapa clínica del cáncer, sepsis, evento adverso a la quimioterapia, puntuación en la escala APACHE II y ventilación artificial mecánica invasiva. La variable de respuesta fue la mortalidad hospitalaria.

Para describir los datos, en las variables cualitativas se utilizó la frecuencia absoluta y relativa (porcentaje) y en las variables cuantitativas la mediana y el rango intercuartílico (RIQ). Para comparar las distribuciones de las variables entre los pacientes vivos y fallecidos, para las variables cualitativas se empleó la prueba de *chi* cuadrado (χ^2) y en las variables cuantitativas la prueba *U* de Mann-Whitney.

Para identificar los factores de riesgo asociados a la mortalidad hospitalaria y construir el modelo predictivo en la muestra de estudio, se empleó el análisis de regresión logística multivariada (RLM). La escala APACHE II se transformó a su logaritmo natural por no presentar distribución normal. Se probaron 9 modelos parsimoniosos; en los mismos, al modelo que solo contenía la escala APACHE II general se adicionaron las variables explicativas que tuvieron un valor de $p \leq 0,25$ en el análisis univariado. Se probaron los posibles términos de interacción. Se empleó el procedimiento de selección automática de variables “eliminación hacia atrás” (valor de p para entrar: 0,10; valor de p para salir 0,15). Se seleccionó como modelo final el que tuvo un menor criterio de información bayesiano (CIB). Se utilizó la prueba *C* de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow para evaluar la calibración y se evaluó la discriminación mediante el cálculo del área bajo la curva de las características operativas del receptor (ACOR). Con este modelo se construyó una escala predictiva, denominada “Escala predictiva de muerte en pacientes críticos con cáncer (EPM_{PCC})”, mediante la transformación de los coeficientes de regresión logística. (19) Posteriormente se validó la escala EPM_{PCC} evaluando la calibración y discriminación en la muestra de validación.

Todas las pruebas de hipótesis estadísticas se consideraron significativas con una prueba bilateral y error tipo I $\leq 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el programa para análisis estadístico IBM® SPSS® v. 23 (IBM, Armonk, NY, EE.UU.).

III. RESULTADOS

La edad tuvo una mediana de 63,0 años (RIQ 54,0 – 67,0 años) y predominó discretamente el sexo masculino (hombres: 58,2% vs. Mujeres: 41,8%). La mediana en la puntuación de la escala de Charlson ajustada para la edad fue de 3,0 puntos (RIQ 2,0 – 6,0 puntos). Las localizaciones más frecuentes del tumor primario fueron el tracto gastrointestinal (46,7%) y la región intratorácica (17,3%). El 41,3% de los casos estaba en una etapa avanzada de la enfermedad oncológica (etapa III: 20,1% y etapa IV: 21,2%). El 61,8% de los pacientes se admitió en la UCI por una causa directamente relacionada con el tumor. El 90,2% de los pacientes ingresaron en la UCI procedentes de las salas de hospitalización. Predominaron los casos quirúrgicos electivos (quirúrgicos electivos: 65,2% vs. quirúrgicos emergencia: 10,1% vs. no quirúrgicos: 24,7%). En el 24,0% de los pacientes fue necesario aplicar apoyo ventilatorio invasivo en las primeras 24 horas de la admisión, con una mediana en el tiempo de ventilación de 9,0 días (RIQ 7,0 – 16,0 días). La mediana en la puntuación de la escala APACHE II fue de 11,9 puntos (RIQ 8,0 – 15,0 puntos). La mediana de la estadía en la UCI y hospitalaria fue de 4,0 días (RIQ 2,0 – 7,0 días) y 14,0 días (RIQ 7,0 – 20,0 días), respectivamente. La mortalidad en la UCI fue de 16,7% y la mortalidad hospitalaria de 21,7%. El 6,8% de los pacientes requirió readmisión no planificada en la UCI.

En los pacientes de la muestra de estudio, dentro de la UCI fallecieron 53 pacientes, con una mortalidad en la UCI de 10,2%. En el hospital fallecieron 68 sujetos, lo que representó una mortalidad hospitalaria de 13,0%. En el análisis univariado se observó que la escala de Charlson ajustada para la edad ($p = 0,001$), la localización del tumor primario ($p = 0,001$), la etapa clínica del cáncer ($p < 0,0001$), la naturaleza de la admisión ($p < 0,0001$), la procedencia ($p < 0,0001$), el tipo de paciente ($p < 0,0001$), la puntuación en la escala APACHE II ($p = 0,002$), la sepsis ($p < 0,0001$), los eventos adversos a la quimioterapia ($p < 0,0001$) y la necesidad de VAM ($p < 0,0001$) se asociaron significativamente con la mortalidad hospitalaria.

Tabla 1 Resultados del modelo final de regresión logística seleccionado para la mortalidad hospitalaria.

Variables	β	EE	Wald	OR	95% IC	p
ln (Escala APACHE II)	0,094	0,042	4,96	1,1	1,01-1,19	0,026
Ventilación mecánica invasiva	2,731	0,347	61,96	15,34	7,77-30,28	<0,0001
Etapa clínica del cáncer						
I-II	Ref.	Ref.	10,32	Ref.	Ref.	0,006
III	-0,054	0,442	0,02	0,95	0,40-2,25	0,903
IV	1,049	0,390	7,24	2,85	1,33-6,12	0,007
Naturaleza de la admisión [no relacionada con el tumor]	1,805	0,365	24,37	6,05	2,96-12,35	<0,0001
Constante	-5,535	0,927	35,65	0,004	-	<0,0001

Prueba C de Hosmer – Lemeshow ($\chi^2 = 9,97$; $p = 0,267$); AROC = 0,91 (95 % IC 0,87 – 0,94; $p < 0,0001$).
 APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; β , coeficiente de regresión; EE, error estándar de β ; IC, intervalo de confianza; ln, logaritmo natural.

Se probaron nueve modelos de RLM y se seleccionó como mejor modelo el que se describe en la tabla 1. Mediante la transformación de los coeficientes de regresión logística, se construyó la escala EPM_{PCC}. La escala EPM_{PCC} está compuesta por dos componentes: Componente 1: puntuación en la escala APACHE II; y componente 2: ventilación mecánica invasiva, naturaleza de la admisión en la UCI (categoría no relacionada con el tumor) y cáncer en etapa IV. El componente 1 representa las características generales del paciente crítico y el componente 2 las características del paciente crítico con cáncer (Tabla 2).

Tabla 2 Escala predictiva de muerte en pacientes críticos con cáncer.

Variables	Puntos
<u>Componente 1</u>	
Escala APACHE II	puntos
<u>Componente 2</u>	
Ventilación mecánica invasiva	3
Naturaleza de la admisión (categoría “no relacionada con el tumor”)	2
Etapa IV del cancer	1
Puntuación total (Componente 1) = 1 – 71	
Puntuación total (Componente 2) = 0 – 6	

Prueba C de Hosmer – Lemeshow ($\chi^2 = 9,66$; $p = 0,290$); AROC = 0,91 (95 % IC 0,87 – 0,94; $p < 0,0001$).

APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

Al comparar el rendimiento del modelo EPM_{PCC} con la del modelo general APACHE II, se encontró una mejor calibración con el modelo EPM_{PCC} que con el modelo APACHE II (prueba C de Hosmer – Lemeshow; $\chi^2 = 25,75$; $p = 0,001$). La discriminación del modelo EPM_{PCC} también fue superior a la del modelo APACHE II (AROC = 0,62; 95% IC 0,54 – 0,70; $p = 0,002$) (Figura 1).

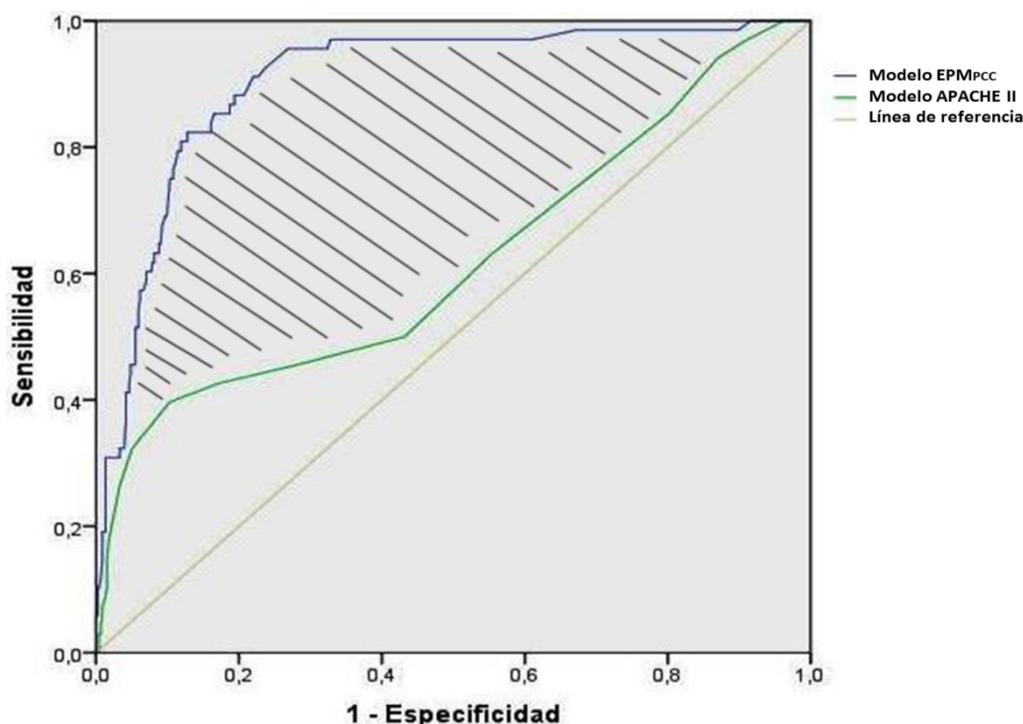


Figura 1 Curva ROC del modelo “Escala predictiva de muerte en pacientes críticos con cáncer (EPM_{PCC})” y del modelo “Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II”. El área rayada representa el incremento del AROC.

En la muestra de validación, la mortalidad en la UCI fue de 24,9% y la hospitalaria de 32,6%. Se evaluó el rendimiento del nuevo modelo EPM_{PCC} y se observó una buena calibración (prueba C de Hosmer – Lemeshow; $\chi^2 = 9,90$; $p = 0,272$) y una excelente discriminación (AROC = 0,98; 95% IC 0,96 – 0,99; $p < 0,0001$). En la muestra de validación, también se evaluó el rendimiento de los modelos predictivos generales APACHE II, SAPS 3 y SAPS 3_{AL}. En relación a los modelos predictivos generales, el modelo EPM_{PCC} tuvo mejor rendimiento, ya sea en términos de calibración (Figura 2) o de discriminación (Figura 3). En los gráficos de calibración (Figura 2), comparado a lo que se observa en los modelos generales, se aprecia que las curvas de la probabilidad de muerte hospitalaria observada y la estimada con el modelo EPM_{PCC} son más parecidas entre sí, lo que indica mejor calibración.

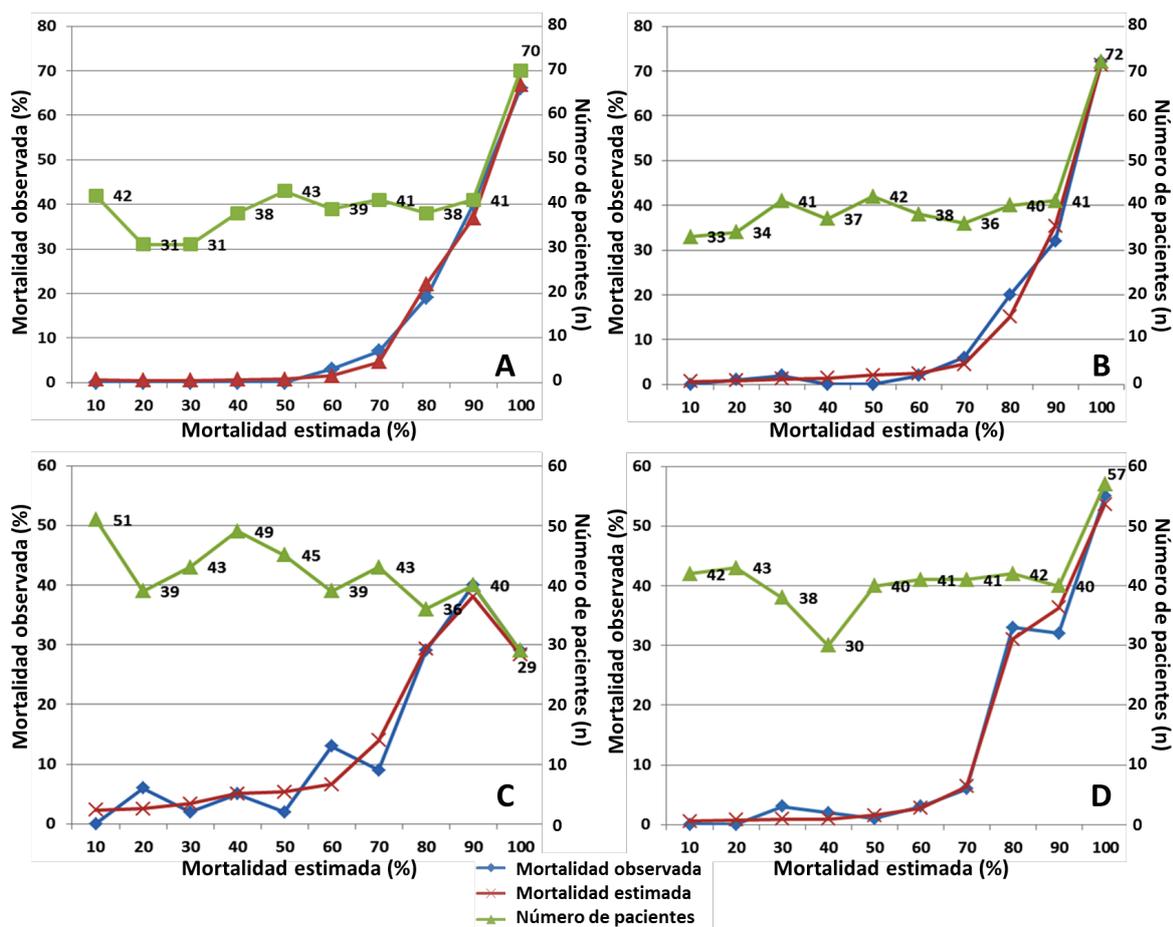


Figura 2 Curvas de calibración para los modelos predictivos. A, Modelo “Escala predictiva de muerte en pacientes críticos con cáncer” (Hosmer – Lemeshow: $\chi^2 = 9,9$; $p = 0,272$); B, Modelo Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (Hosmer – Lemeshow: $\chi^2 = 11,35$; $p = 0,183$); C, Modelo Simplified Acute Physiology Score 3 (Hosmer – Lemeshow: $\chi^2 = 23,06$; $p = 0,003$); D, Modelo SAPS 3 para la región de América Latina (Hosmer – Lemeshow: $\chi^2 = 14,00$; $p = 0,082$).

Todos los modelos tuvieron una excelente discriminación ($AROC > 0,90$); pero fue superior para el modelo EPM_{PCC} . En la figura 3 se muestran las curvas ROC para los modelos EPM_{PCC} , APACHE II, SAPS 3 y $SAPS_{3AL}$.

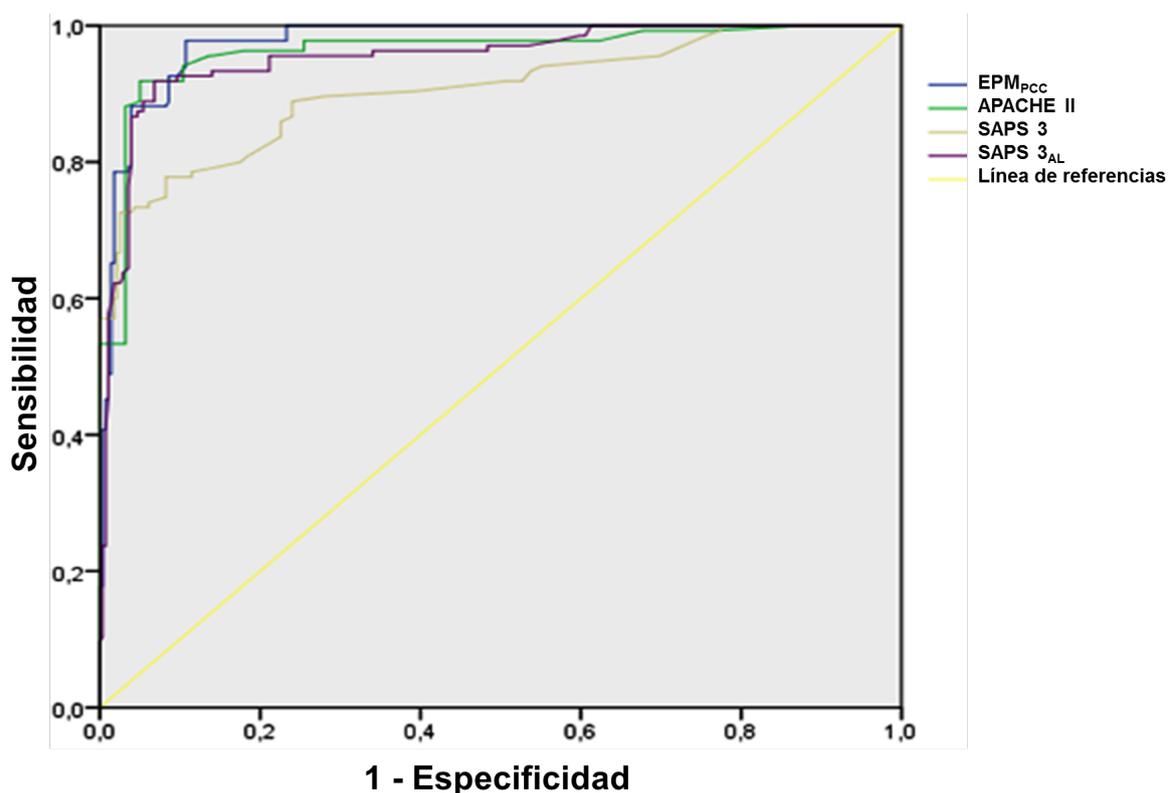


Figura 3 Curva de las características operativas del receptor para los modelos EPM_{PCC} (AROC = 0,98), APACHE II (AROC = 0,96), SAPS 3 (AROC = 0,91) y SAPS 3_{AL} (AROC = 0,95). APACHE II; Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; EPM_{PCC}, Escala predictiva de muerte en pacientes críticos con cáncer; SAPS 3, Simplified Acute Physiology Score 3; SAPS 3_{AL}, SAPS 3 para la región de América Latina.

IV. CONCLUSIONES

La combinación de la escala Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II con las variables ventilación mecánica invasiva, admisión no relacionada con el tumor y cáncer en etapa IV, posibilita el desarrollo de un nuevo modelo predictivo de muerte específico para los pacientes con cáncer en estado crítico, el modelo “Escala predictiva de muerte en pacientes críticos con cáncer”. Este modelo tiene un alto rendimiento predictivo en la muestra de estudio y de validación, lo que permite su aplicación para la estimación del riesgo de muerte en los pacientes oncológicos críticos.

REFERENCIAS

1. Heron M. Deaths: leading causes for 2016. Natl Vital Stat Rep. 2018; 67: 1-77.
2. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2019. La Habana: Ministerio de Salud Pública de Cuba; 2020 (consultado 2020 Feb. 15). Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne>

3. Schellongowski P, Kiehl M, Kochanek M, Staudinger T, Beutel G; on Behalf of Intensive Care in Hematologic-Oncologic Patients. Intensive care for cancer patients. An interdisciplinary challenge for cancer specialists and intensive care physicians. *Memo*. 2016; 9: 39-44.
4. Kiehl MG, Beutel G, Böll B, Buchheidt D, Forkert R, Fuhrmann V, et al. Consensus statement for cancer patients requiring intensive care support. *Ann Hematol*. 2018; 97: 1271-1282.
5. Torres VB, Vassalo J, Silva UV, Caruso P, Torelly AP, Silva E, et al. Outcomes in critically ill patients with cancer related complications. *PLoS One*. 2016; 11: e0164537.
6. Xia R, Wang D. Intensive care unit prognostic factors in critically ill patients with advanced solid tumors: a 3-year retrospective study. *BMC Cancer*. 2016; 16: 188.
7. Fisher R, Dangoisse C, Crichton S, Crichton S, Whiteley C, Camporota L, et al. Short-term and medium-term survival of critically ill patients with solid tumours admitted to the intensive care unit: a retrospective analysis. *BMJ Open*. 2016; 6: e011363.
8. Shrime MG, Ferket BS, Scott DJ, Lee J, Barragan-Bradford D, Pollard T, et al. Time-Limited Trials of Intensive Care for Critically Ill Patients With Cancer: How Long Is Long Enough? *JAMA Oncol*. 2016; 2: 76-83.
9. Kingah P, Alzubaidi N, Yafawi JZD, Shehada E, Alshabani K, Soubani AO. Factors Associated with Mortality in Patients with a Solid Malignancy Admitted to the Intensive Care Unit - A Prospective Observational Study. *J Crit Care Med (Targu Mures)*. 2018; 4: 137-142.
10. Al-Zubaidi N, Shehada E, Alshabani K, ZazaDitYafawi J, Kingah P, Soubani AO. Predictors of outcome in patients with hematologic malignancies admitted to the intensive care unit. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2018; 11: 206-218.
11. Camou F, Didier M, Leguay T, Milpied N, Daste A, Ravaud A, et al. Long-term prognosis of septic shock in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2020; 28: 1325-1333.
12. Huaranga AJ, Francis WH. Outcome of invasive mechanical ventilation in cancer patients: Intubate or not to intubate a patient with cancer. *J Crit Care*. 2019; 50: 87-91.
13. Puxty K, McLoone P, Quasim T, Sloan B, Kinsella J, Morrison DS. Characteristics and Outcomes of Surgical Patients With Solid Cancers Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA Surg*. 2018; 153: 834-840.
14. Azoulay E, Schellongowski P, Darmon M, Bauer PR, Benoit D, Depuydt P, et al. The Intensive Care Medicine research agenda on critically ill oncology and hematology patients. *Intensive Care Med*. 2017; 43: 1366-1382.
15. Soares M, Bozza FA, Azevedo LCP, Silva UV, Corrêa TD, Colombari F, et al. Effects of Organizational Characteristics on Outcomes and Resource Use in Patients With Cancer Admitted to Intensive Care Units. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 3315-3324.
16. Soares M, Silva UV, Teles JM, Silva E, Caruso P, Lobo SM, et al. Validation of four prognostic scores in patients with cancer admitted to Brazilian intensive care units: results from a prospective multicenter study. *Intensive Care Med*. 2010; 36: 1188-1195.
17. Xing XZ, Gao Y, Wang HJ, Huang CL, Qu SN, Zhang H, et al. Performance of Three Prognostic Models in Patients with Cancer in Need of Intensive Care in a Medical Center in China. *PLoS ONE*. 2015; 10: e0131329.
18. Groeger JS, Lemeshow S, Price K, Nierman DM, White P Jr, Klar J, et al. Multicenter outcome study of cancer patients admitted to the intensive care unit: a probability of mortality model. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 761-770.

19. Han K, Song K, Choi BW. How to Develop, Validate, and Compare Clinical Prediction Models Involving Radiological Parameters: Study Design and Statistical Methods. *Korean J Radiol.* 2016; 17: 339-50.