

TESIS DOCTORAL.
VALIDEZ DE LOS CRITERIOS DEFINITORIOS DE PACIENTES
CON ENFERMEDADES MÉDICAS NO NEOPLÁSICAS EN FASE
TERMINAL. PROYECTO PALIAR



Doctorando: Carlos Hernández Quiles.
Directores de Tesis: Dr M. Ollero Baturone y Dr M. Bernabeu Wittel.
Departamento de Medicina. Universidad de Sevilla.
Sevilla 2013

INTRODUCCION.

Uno de los problemas más importantes a los que se enfrentan los profesionales de la Salud en el siglo XXI es el auge de las enfermedades crónicas. Según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se calcula que las enfermedades no transmisibles, principalmente las enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer y enfermedades respiratorias crónicas causaron unos 35 millones de defunciones en 2005. Esta cifra representa el 60% del total mundial de defunciones; superando a las defunciones por causas infecciosas (incluidas el VIH/sida, tuberculosis y malaria), las enfermedades maternas, perinatales y carenciales.

Aparte de estos datos de mortalidad, hay que tener en cuenta la morbilidad de este tipo de enfermedades, ya que son enfermedades que van a tener múltiples agudizaciones de mayor o menor intensidad pero que van a requerir asistencia sanitaria ya sea en Atención Primaria o en Atención Especializada, a lo que se añade la incidencia acumulativa de varias de estas enfermedades con la edad; lo que supone entre un 70 y un 80% del gasto en los distintos sistemas sanitarios nacionales.

Dentro de las enfermedades crónicas hay que destacar la prevalencia de fallos orgánicos crónicos progresivos (cardíaco, pulmonar, hepático, renal y neurológico) secundarios a diferentes enfermedades, ya que se multiplica con la edad. Así, se sabe que la insuficiencia cardíaca presenta una prevalencia en población de mayores de 80 años del 9.1%, siendo tan sólo del 0.8% en la franja entre los 50-59 años, la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) presenta prevalencias del 9.1% en la franja de 40-69 años y asciende en etapas de mayor edad; y la demencia duplica su frecuencia cada 5 años a partir de los 60 años estimándose su prevalencia en el 30-40% de los mayores de 85 años.

Todas estas enfermedades han demostrado que son progresivas con mayor ó menor rapidez hasta causar la muerte, provocando durante su evolución deterioro funcional y discapacidad paulatina y un sumatorio de numerosos síntomas refractarios. Las distintas maneras de abordar las enfermedades crónicas son tres; prevención, manejo fisiopatológico y manejo sintomático. Dentro de este manejo sintomático se desarrollan los Cuidados Paliativos. El problema de los cuidados paliativos reside en el hecho de que, a pesar de que no se pensaron para un campo determinado, se han desarrollado fundamentalmente en el ámbito de la Oncología, dejando a un lado el abordaje de las enfermedades no neoplásicas, por lo que, aunque hay una alta evidencia en la literatura con el uso de las distintas herramientas pronósticas y los distintos abordajes habituales en los cuidados paliativos, éstos fundamentalmente se han aplicado a los pacientes con enfermedades neoplásicas y no han sido validados en poblaciones de pacientes no oncológicos. Por lo tanto nos hallamos ante enfermedades en las cuales no podemos/sabemos estimar el pronóstico para adecuar los tratamientos a las distintas insuficiencias de órgano según su estadio evolutivo.

OBJETIVOS.

1. Objetivo general

Evaluar la idoneidad (sensibilidad (S), especificidad (E), valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN), e índice de validez (IV)) de los criterios definitorios de enfermedad médica no oncológica en fase terminal del NHO, así como de la escala PPI y la ECOG en pacientes afectados de enfermedades médicas cardíacas, neumológicas, hepáticas, renales y/o neurológicas en estadio avanzado.

2. Objetivos específicos

a. Analizar las características clínicas más relevantes de una cohorte mixta de pacientes con insuficiencia de órgano establecida y avanzada: insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria crónica, insuficiencia renal crónica, hepatopatía crónica, enfermedades neurológicas (enfermedad cerebrovascular, demencia y otras enfermedades neurodegenerativas). Estudiar específicamente aspectos clave de la sintomatología predominante y su grado de manejo y control.

b. Analizar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, e índice de validez de los criterios definitorios de enfermedad médica no oncológica en fase terminal del NHO, para determinar el punto final de muerte en los 180 días siguientes a la inclusión del paciente.

c. Analizar la sensibilidad, especificidad, y valores predictivos positivo y negativo, índice de validez y punto de corte óptimo de la escala PPI, en la cohorte mixta de pacientes, para determinar el punto final de muerte en los 180 días siguientes a la inclusión del paciente.

d. Analizar la sensibilidad, especificidad, y valores predictivos positivo y negativo, índice de validez y punto de corte óptimo de la escala ECOG, en la cohorte mixta de pacientes, para determinar el punto final de muerte en los 180 días siguientes a la inclusión del paciente.

e. Explorar y construir, en el caso de demostrarse la hipótesis alternativa, una herramienta definitoria específica con elevado índice de validez (criterios PALIAR), en una subcohorte homogénea extraída con la mitad de los pacientes de la cohorte global (sub-cohorte de derivación).

f. Validar esta nueva herramienta (criterios PALIAR) en:

a. La segunda mitad de pacientes incluidos (subcohorte de validación geográfica).

b. Una cohorte histórica multicéntrica de pacientes pluripatológicos (con dos ó más enfermedades médicas en fase avanzada) que se siguió durante 12 meses, utilizada para un estudio previo ya finalizado (estudio PROFUND, cohorte de validación histórica).

MATERIAL Y MÉTODOS.

Estudio prospectivo multicéntrico de cohortes de ámbito nacional. El periodo de inclusión abarcó desde el 1 de Febrero de 2009 al 30 de Septiembre de 2010. La finalización del seguimiento se realizó el 30 Marzo 2011. A todos los pacientes incluidos se les realizó un seguimiento de 6 meses. La inclusión de pacientes se realizó a través de soporte WEB especialmente diseñado para el estudio, con servidor externo encriptado, de acuerdo con la legislación actual vigente sobre protección de datos personales (L.O. 15/1999, de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal).

La población de estudio fue la correspondiente a las áreas sanitarias de los Hospitales participantes, y en seguimiento tanto en régimen de hospitalización, Hospitalización a Domicilio, y ambulatoriamente en Consultas Externas/Unidad de Día. Participaron 41 centros de todo el ámbito sanitario español, con un total de 66 investigadores con cuenta web.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: Ser mayor de edad legal (mayor o igual a 18 años de edad) y presentar alguna(s) de la(s) siguiente(s) insuficiencias crónicas no reversibles de órgano, independientemente de la causa que las originó, en estadio avanzado: Insuficiencia cardiaca con disnea basal grado ≥ 3 según la NYHA; Insuficiencia respiratoria con disnea basal ≥ 3 según la MRC y/o saturación de oxígeno menor del 90% y/o necesidad de oxigenoterapia domiciliaria; Insuficiencia renal crónica en estadio 4-5 según la K/DOQI (filtrado glomerular ≤ 30 ml/min según la fórmula de Cockcroft-Gault) o bien creatininemias basales ≥ 3 mg/dl; Hepatopatía crónica con datos clínicos \pm analíticos \pm endoscópicos \pm ecográficos de hipertensión portal y/o insuficiencia hepatocelular definida como una puntuación > 7 según la escala de Child-Pugh; Enfermedad neurológica crónica con deterioro cognitivo establecido (mediante una puntuación en el índice de Pfeiffer con ≥ 7 errores) y/o deterioro funcional para las actividades básicas de la vida diaria establecido (mediante una puntuación en el índice de Barthel < 60 puntos); presentar alguna de las siguientes situaciones asistenciales: Ingreso hospitalario, salvo que el paciente se encuentre en situación de agonía; Seguimiento en consulta ambulatoria especializada; Hospitalización domiciliaria/seguimiento por Unidad de Cuidados Paliativos; y firmar el Consentimiento informado para participar en el estudio.

En la inclusión se recogieron los datos demográficos, epidemiológicos, clínicos y analíticos de todos los pacientes, y se decidió según los criterios estrictos la asignación del paciente a la cohorte TERMINAL ó a la cohorte NO TERMINAL, según cumplieran ó no los criterios de la variable independiente principal: criterios definitorios de enfermedad terminal de NHO. Con respecto a otras variables independientes secundarias (ECOG-PS, PPI score), y para conocer su validez, se realizaron ulteriormente dos subanálisis reordenando la cohorte global, asignándose a los pacientes a la cohorte TERMINAL ó a la cohorte NO TERMINAL, según cumplieran ó no los criterios (ECOG-PS ≥ 4 , y PPI > 4 , respectivamente).

El seguimiento se realizó, aparte del seguimiento clínico que cada paciente requiriera a criterio de su facultativo, para recoger el dato de la variable dependiente principal (mortalidad), en un único punto a los 180 días de haberse incluido el paciente, mediante llamada telefónica, revisión ó bien entrevista personal, a criterio de cada investigador.

El análisis descriptivo se llevó a cabo globalmente en la cohorte mixta, y posteriormente en cada una de las dos cohortes TERMINAL y NO TERMINAL. Las variables cualitativas se han descrito mediante porcentajes, y las cuantitativas mediante media/mediana y desviación estándar/rango. La evaluación de la sensibilidad,

especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo e índice de validez de los criterios NHO, ECOG, PPI se llevó a cabo con la ayuda del programa Epidat 3.1, asumiendo como criterio de verdad el desarrollo del evento principal (muerte), a los 30, 60, 90, 120, 150 y 180 días. Posteriormente se procedió a la construcción de curvas ROC comparando el área bajo la curva y el estadístico C de las tres herramientas para los puntos temporales descrito.

Para la exploración de la nueva herramienta pronóstica (ÍNDICE PALIAR), en el caso de demostrarse la no validez para la definición de situación terminal de los criterios de la NHO), se utilizó la cohorte global íntegra. Se realizó un análisis bivariado entre las dos cohortes de posibles diferencias asociadas a la variable resultado PRIMARIA (mortalidad). Para la comparación entre grupos se utilizó el test de la Chi cuadrado mediante la corrección de Yates y, cuando fue preciso, el test exacto de Fisher (variables cualitativas), y la T de Student y test de ANOVA y post-hoc (variables cuantitativas). Para las variables de distribución no paramétrica se utilizaron los test de U de Mann-Whitney, y Kruskal-Wallis. En primer lugar se estimó el riesgo de muerte de cada paciente, basándonos en la regresión logística, y éstos se dividieron en grupos cuartiles, calculando en cada grupo el porcentaje de mortalidad. Asimismo se derivó el índice PALIAR con aquéllos factores independientemente asociados al punto final (muerte antes de los 180 días). Para la puntuación de cada uno de los factores que se incluyeron se utilizó la OR (coeficientes beta, $\exp(B)$) utilizando los intervalos de confianza del 95%. Los puntos que se asignaron a cada factor resultaron de la división de su coeficiente beta del modelo estadístico entre el coeficiente beta menor del modelo, redondeando al número entero más cercano. A cada paciente se le asignó un índice de riesgo (suma de las puntuaciones de todos los factores), y la cohorte se dividió en cuartiles aproximados según los índices de riesgo.

La mortalidad se analizó tanto dicotómicamente, como en relación con el tiempo mediante las curvas de Kaplan-Meier para valorar la adecuación y el comportamiento del índice PALIAR en el tiempo. Los criterios PALIAR se validaron en dos cohortes:

1. Una cohorte simultáneamente reclutada a la cohorte de derivación pero en un área diferente (cohorte de validación geográfica).

2. En una cohorte histórica multicéntrica nacional de pacientes pluripatológicos que se desarrolló para un estudio previo (proyecto PROFUND, con código ISCIII PI070047), que constaba de 1.638 pacientes con 2 ó más enfermedades médicas complejas reclutados de 36 centros de toda España (cohorte de validación histórica).

Todos los cálculos se realizaron mediante el paquete estadístico SPSS 16.0. El dintel de significación estadística se estableció para una $p < .05$.

RESULTADOS.

1. Distribución geográfica.

Se incluyeron un total de 1847 pacientes, contando con la participación en la inclusión de los mismos de un total de 41 hospitales de toda la geografía española con un total de 65 investigadores con cuenta web.

2. Características clínicas.

Tenían una edad media de $79,23 \pm 10$ años, siendo el 48,9% ($n= 920$) mujeres. La edad media de las mujeres fue de 81 años (IC 95% 80,89-81,98) y en los hombres de 76,96 (IC 95% 76,23-77,69) con diferencias estadísticamente significativas (U de Mann-Whitney con $p < 0,001$).

La inclusión de los pacientes en el estudio se realizó al ingreso hospitalario en el 89% ($n= 1633$) de los pacientes, durante su seguimiento en consulta médica especializada en el 7,6% ($n= 136$) y durante su asistencia por los Equipos de Hospitalización Domiciliaria o Equipos de Cuidados Paliativos en el 3,4% ($n=66$).

De los pacientes incluidos, 814 (44,1%) presentaron el criterio de inclusión (CI) neurológico, 718 pacientes (39,4%) presentaban el criterio cardiológico, 615 pacientes (33,29%) el criterio respiratorio, 225 pacientes (12,8%) el criterio nefrológico, y por último 115 pacientes (6,2%) el criterio hepático. La media de criterios de inclusión fue $1,35 \pm 0,6$ /paciente del total de pacientes incluidos, presentando 944 pacientes (67,42%) un criterio de inclusión, 377 pacientes (26,9%) dos criterios de inclusión, 68 pacientes (4,9%) tres criterios de inclusión y 8 pacientes (0,6%) cuatro criterios de inclusión. Los CI que presentaron mayor número de CI fueron el criterio renal (media de $2,18 \pm 0,79$ criterios), seguido del los criterios cardiológico (media de $1,73 \pm 0,7$ criterios), respiratorio (media de $1,73 \pm 0,72$ criterios), hepático (media de $1,53 \pm 0,65$ criterios) y neurológico (media de $1,37 \pm 0,64$ criterios).

Las enfermedades asociadas más prevalentes fueron la hipertensión arterial ($n=1273$, 68,9%), la insuficiencia cardiaca que en situación de estabilidad haya estado en situación funcional grado 2 de la NYHA ($n= 888$; 48,1%), enfermedad neurológica con deterioro cognitivo al menos moderado (Pfeiffer ≥ 5 errores ($n= 676$; 36,6%), enfermedad respiratoria crónica que en situación de estabilidad clínica haya estado con disnea grado 2 de la MRC y/o FEV1 $< 60\%$ y/o saturación de oxígeno $< 90\%$ ($n= 664$; 36%), fibrilación auricular ($n= 663$; 35,9%), dislipemia ($n= 601$; 32,5%), enfermedad neurológica con déficit motor permanente que provoque una limitación para las actividades básicas de la vida diaria (Barthel < 60) ($n= 574$; 31,1%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica ($n= 560$; 30,3%), diabetes mellitus sin repercusión del órgano diana ($n= 525$; 28,4%) y el accidente cerebrovascular ($n=492$; 26,6%). La distribución por grupo de enfermedades fue la siguiente: enfermedades del área cardiovascular ($n=1593$ pacientes; 86,3, media de $2,98$ –D.E.: $1,505$ - por paciente); enfermedades neuro-psiquiátricas ($n=1232$ pacientes; 66,7%, media de $2,55$ –D.E.: $1,467$ - por paciente), enfermedades endocrino-metabólicas ($n=1232$ pacientes; 66,7%, media de $1,36$ –D.E.: $0,576$ - por paciente), enfermedades respiratorias ($n= 841$ pacientes; 45,6%, media de $1,89$ –D.E.: $0,753$ - por paciente), enfermedades nefro-urológicas ($n=754$ pacientes; 40,8%, media de $1,25$ –D.E.: $0,504$ - por paciente), alteraciones hematológicas ($n=531$; 28,7%, media de $1,03$ –D.E.: $0,166$ - por paciente), enfermedades osteoarticulares ($n= 495$ pacientes; 26,8%, media de $1,32$ –D.E.: $0,523$ -

por paciente) y por último enfermedades digestivas (n=443 pacientes; 24%, media de 1,25–D.E.:0,549- por paciente).

De los 1847 pacientes 1836 (99,4%) presentaron comorbilidad asociada (presencia de una o más enfermedad(es) asociada(s) al criterio de inclusión). La carga de comorbilidades fue de 7,3 (D.E.: 3,1) enfermedades por paciente. La carga de comorbilidades por categoría de inclusión fue de 9,15(D.E.: 3,29) si presentaban 2 o más criterios de inclusión (u de Mann-Whitney $p=0,537$, con respecto a la media global); 8,81 (D.E.: 3,18) si criterio nefrológico (u de Mann Whitney $p<0,001$); 8,18 (D.E.: 3,24) si criterio cardiológico (u de Mann Whitney $p<0,001$); 8,07 (D.E.: 3,42) en los pacientes con criterio respiratorio (u de Mann Whitney $p<0,001$); 7,24 (D.E.: 3,08) si criterio neurológico (u de Mann Whitney $p=0,131$), 6,1 (D.E.: 3,71) si presentaban el criterio hepático (u de Mann Whitney $p<0,001$). La media de la puntuación del Índice de Charlson alcanzada en la muestra global fue de 3,55 D.E. 0,131. La puntuación alcanzada en dicho índice según la categoría de inclusión mostro que se alcanza una puntuación media de 5,17 (D.E.: 0,187) en los casos incluidos por mediante el hepático (con diferencias estadísticamente significativas con respecto a la media global, U de Mann-Whitney $p<0,001$); 4,97 (D.E.:0,137) si criterio renal ($p<0,001$), 4,30 (D.E.: 2,14) si 2 o más categorías de inclusión ($p<0,001$); 4,07 (D.E.: 0,32) si criterio cardiológico ($p<0,001$); 3,62 (D.E.: 0,286) si criterio neurológico ($p=0,161$) y 3,31 (D.E.:0,85) si se incluyó mediante el criterio respiratorio ($p=0,004$).

Con respecto a la presencia de pluripatología en la muestra global se observó que 1285 (69,6%) pacientes cumplían los criterios de pluripatología, con una media de categorías de 2,89 (D.E.: 1,07). Las categorías más frecuentes fueron categoría A (n= 954; 51%), categoría E (n= 783; 41,8%), categoría C (n= 572; 30,6%), categoría B (n= 498; 26,6%), categoría G (n= 404; 21,9%), categoría F (n= 326; 17,7%), categoría H (n= 305; 16,5%) y finalmente la categoría D (n= 109; 5,8%). Según el criterio de inclusión en el estudio aquellos que mostraron mayor prevalencia de pluripatología fueron los pacientes incluidos mediante 2 o más criterios (n= 411, 90,72%, con diferencias estadísticamente significativas con respecto a la media global, $p<0,001$); seguidos de aquellos incluidos mediante el criterio nefrológico (n=197; 87,4% de los incluidos por este criterio; $p<0,001$, IC 95%= 2,167-4,952), aquellos incluidos mediante el criterio cardiológico (n=579; 80,6% de los incluidos por este criterio; $p<0,001$; IC 95%=1,880-2,991), respiratorio (n=495; 75,3% de los incluidos por este criterio, $p=0,002$; IC95%=1,135-1,795), hepático (n=86; 74,8% de los pacientes incluidos por este criterio, $p=0,338$, IC95%=08-1,917) y por último aquellos incluidos mediante el criterio neurológico (n=547, 67,2% de los incluidos mediante este criterio; $p=0,036$, IC 95%=0,644-0,986).

Los síntomas más frecuentes fueron disnea (n=1151; 62,31%), astenia (n=435; 23%), delirium (n=372; 20,14%), anorexia (n=365; 19,8%), dolor crónico (n=356;19,3%), insomnio (338; 18,3%), depresión (n=287; 15,5%), úlceras por decúbito (n=253; 13,7%), infecciones urinarias de repetición (n=205; 11,1%), Encefalopatía de algún tipo (n=89; 4,81%) encefalopatía de algún tipo y diarrea (n=41, 2,2%)

3. Valoración analítica.

Los valores analíticos analizados fueron leucocitos (media: 10030/mm³; D.E.: 7103/mm³), linfocitos (media: 1488/mm³; D.E.:1470), hemoglobina (media: 14,84 gr/l; D.E.: 6,8 gr/l), INR (media: 1,47; D.E.: 2,29), Creatinina (media: 1,09 mg/dl; D.E.: 7,6 mg/dl), colesterol total (media: 155,35 mg/dl; D.E.: 44,63mg/dl), sodio (media: 138,34 mg/dl; D.E.: 9,26 mg/dl), bilirrubina (media: 1,61 mg/dl; D.E.: 4,34 mg/dl) y albúmina (media: 2,93 gr/dl; D.E.: 0m66 gr/dl).

4. Valoración farmacológica.

Se observó una prevalencia de polifarmacia (definida como la toma crónica de 5 o más fármacos) en 1394 pacientes (75,47%), con una media de 8,11 (D.E.:3,53) fármacos y 9,19 (D.E.: 4,87) comprimidos. Los factores asociados de forma independiente a la polifarmacia fueron la pluripatología (OR=1.6 [1.1-2.4]; p=.01), la hipertensión (OR=2 [1.4-3]; p<.0001), la diabetes (OR=1.8 [1.2-2.6]; p=.004), la disnea severa (OR=2.1 [1.3-3.6]; p=.004), el dolor crónico (OR=2.7 [1.4-5.1]; p<.003), un pobre performance de la ECOG (OR=3.9 [1.2-12.6]; p=.026), y la ausencia de enfermedad neurológica (OR=2 [1.2-3.4]; p=.006).

Se observó que 906 pacientes no tenían errores en la toma y 844 sí los presentaban, de ellos en el 79,97% (n=675) era de manera ocasional, en el 13,98% (n=118) casi diarios y en el 6,04% (n=51) siempre. Los factores independientes para presentar errores en la toma requerir cuidador (OR=1.6 [1.2-2.2]; p=.006), una mayor carga de comorbilidad por el índice Charlson ((OR=1.14 [1.07-1.22]; p<.0001), la anorexia (OR=1.36 [1.001-1.8]; p=.046), y la ausencia de EN (OR=1.84 [1.4-2.4]; p<.0001).

Con respecto a la toma de fármacos por grupo terapéutico la distribución fue la siguiente: omeprazol (n= 1252; 67,8%), antipertensivos (n=1180; 63,88%), otros (n= 845; 45,7%), psicotrópicos (n=779, 42,17%), antigregantes (n=730; 39,52%), fármacos frente a la diabetes mellitus (n=701; 37,95%), antibioterapia en los 3 meses previos (n= 664; 35,95%), broncodilatadores inhalados (n= 620, 33,56%), fármacos frente a la dislipemia (n=556; 30,10%), anticoagulantes (n=543, 29,39%), benzodiazepinas (n=525; 28,42%), analgésicos (n= 512; 27,72%), , antianémicos (n=348; 18,84%), antidepresivos (n=245; 13,3%), inmunosupresores (n= 277; 14,99%), tratamiento frente la osteoporosis (n= 147; 7,95%),anticolinesterásicos (84; 4,5%), y antiparkinsonianos (n=74; 4%).

La adecuación global a los tratamientos fue de aceptable (56,60%), la adecuación por indicaciones de cada grupo terapéutico fue la siguiente; 1250 pacientes tenían indicaciones de fármacos antihipertensivos estando prescrito en 1121 (89,68%: adecuación excelente); 639 pacientes tenían indicación de tomar fármacos frente a la DM, de ellos 528 los tenían prescrito (82,62%=adecuación excelente); 644 pacientes tenían indicación de uso de broncodilatadores inhalados estado prescrito en 488 (75,77%: adecuación buena); 299 pacientes tenían indicación de uso de analgésicos de forma crónica estando prescrito en 231 pacientes (77,25%: adecuación buena); 1067 pacientes tenían indicación de toma de omeprazol estando prescrito en 803 (75,25%: adecuación buena); 1060 pacientes tenía indicación de uso de fármacos antiagregantes, de ellos lo tenían prescrito 574 (54,15%: adecuación aceptable); 644 pacientes tenían indicación de fármacos anticoagulantes estando prescritos en 314 (48,75%: adecuación aceptable); 832 pacientes tenían indicación de toma de fármacos frente a la dislipemia, estando indicado en 361 de ellos (43,38%: adecuación aceptable); 598 pacientes tenían

indicación de uso de fármacos antianémicos estando prescrito en 252 (42,14%: adecuación aceptable); 726 pacientes tenía indicación de fármacos psicótrpos estando prescritos en 300 (41,32%: adecuación aceptable); 467 pacientes tenían indicación de uso de fármacos inmunosupresores, estando prescritos en 139 de ellos (29,76%: adecuación mala) y 527 pacientes tenían indicación de uso de fármacos frente a la osteoporosis estando prescritos en 101 (19,16%: adecuación mala).

5. Valoración funcional.

Los pacientes que presentaban disnea por insuficiencia cardiaca (n= 881;47,69%) presentaron una mediana de puntuación de disnea según la NYHA de 3 (RIC =0), con la siguiente distribución; 22 pacientes (2,49%) presentaron disnea grado 1, 166 (18,84%) disnea grado 2, 565 (64,13%) grado 3 y 128 (14,52%) grado 4.

Aquellos que presentaban disnea de origen respiratorio (n= 631; 34,16%) tuvieron una mediana de puntuación de disnea según la MRC de 3 (RIC =0); presentando la siguiente distribución: 21 pacientes (3,32%) con disnea grado 1, 123 (19,49%) grado 2, 344 (54,51%) y 143 (22,66%).

Se incluyeron un total de 163 pacientes con hepatopatía crónica, de los cuales se encontró recogido el estadio en la escala de Child-Pugh en 120 de ellos y la puntuación en 89. Presentando mediana en dicha puntuación de 8 (RIC=3) con una distribución por prevalencia de estadios de A (N=18; 15%); B (n= 51; 42,5%) y C (n=51, 42,5%).

La medición de la capacidad funcional en las actividades básicas de la vida diaria se valoró mediante el IB, observándose una puntuación media de 38,95 (D.E.:0,808) puntos y una mediana de 35 puntos (RIC =70). La distribución de dependencia fue la siguiente: 748 pacientes (40,5%) con dependencia total (puntuación menor o igual a 20), 214 (11,6%) grave (puntuación 20-35), 299 (16,2%) moderado (puntuación 40-55) y 586 (31,7%) leve (puntuación mayor o igual a 60). Según los criterios de inclusión los valores de mediana para el IB fueron los siguientes; criterio hepático 70(RIC: 65), criterio respiratorio 55 (RIC: 55), criterio cardiológico 50 (RIC: 50), criterio renal 40(RIC: 60), 2 o más criterios 40 (RIC: 57.5) y criterio neurológico 10 (RIC: 25).

Se analizó la escala de ECOG en 1707 pacientes, obteniéndose una mediana puntuación de 2 (RIC 2), con 30 pacientes (1,75%) con puntuación de 0, 400 pacientes (23,43%) con puntuación de 1, 524 pacientes (30,65%) con puntuación 2, 383 pacientes (22,43%) con puntuación 3 y 367 pacientes (21,49%) con puntuación 4 (postrado en la cama). Según los criterios de inclusión los valores de mediana para el ECOG fueron los siguientes; criterio neurológico 3 (RIC 2), criterio cardiológico 2 (RIC 2), criterio respiratorio 2 (RIC 2), criterio renal 2 (RIC 2), criterio hepático 2(RIC 2), 2 o más criterios de inclusión 2 (RIC 1).

Se midió la escala PPS en 1815 pacientes encontrando una mediana de puntuación de 50 puntos (RIC 30), con la siguiente distribución por categorías: categoría A (Puntuación 0-20: supervivencia al ingreso en una Unidad de cuidados Paliativos de 6 días) en 281 pacientes (15,21%), categoría B (Puntuación 30-50 puntos: supervivencia al ingreso en una Unidad de Cuidados Paliativos de 41 días) en 958 pacientes (51,85%) y categoría C (Puntuación mayor de 60: supervivencia al ingreso en una Unidad de Cuidados Paliativos de 108 días) en 576 pacientes (31,18%). Según los criterios de inclusión los valores de mediana para el PPS fueron los siguientes; criterio hepático 60 (RIC 30), criterio cardiológico 50 (RIC 20), criterio respiratorio 50 (RIC 20), criterio

renal 50 (RIC 20), 2 o más criterios de inclusión 50 (RIC 20) y criterio neurológico 30 (RIC 20).

El coeficiente de correlación intraclase entre el IB y el PPS fue 0.685 (0.635-0.727; $p < .0001$) para medidas individuales y 0.813 (0.777-0.842; $p < .0001$) para medidas promedio. El índice de concordancia kappa categorizando las escalas fue 0.681 (0.647-0.715; $p < .0001$) entre el IB y el PPS, 0.653 (0.617-0.689; $p < .0001$) entre el IB y el ECOG-PS, y 0.745 (0.713-0.777; $p < .0001$) entre el PPS y el ECOG-PS.

6. Apoyos.

Con respecto al lugar de residencia de los 1847 pacientes incluidos en el estudio, 1602 (86,7%) residían en el domicilio particular, 227 (12,3%) en instituciones sanitarias, 3 (0,2%) eran indigentes y 4 pacientes (0,2%) en otras instituciones.

Se observó que requerían una persona para ayudarlos en su cuidado un total de 1413 pacientes (78,4%) y no lo requerían 390 pacientes (21,6%). A pesar de ello se encontró que 1532 pacientes (86,9%) tenían cuidador y 231 (13,1%) no lo requerían. Asimismo se observó que de los pacientes que lo requerían, 1344 (95,1%) lo tenían y 55 pacientes no lo tenían (2,9%); de los pacientes que no lo requerían 178 lo tenían (45,6%) y 174 no lo tenían (44,6%). Los factores asociados de manera independiente para tener cuidador fueron presentar enfermedad cerebral vascular (OR=2,765(IC95%= 1,131-6,759), $p=0,026$) y presentar úlceras por decúbito (OR=10,04(IC95%= 2,724-37,007), $p < 0,001$). Los factores de riesgo asociados de manera independiente para requerir cuidador fueron presentar criterio de inclusión respiratorio (OR= 3,125(IC95%= 1,255-7,781), $p=0,014$), presentar disnea avanzada (grado 4 según NYHA/MRC) (OR= 4,047(IC95%= 1,119-14,632), $p=0,033$) y presentar una baja funcionalidad medida mediante el índice de Barthel (menor de 60) (OR= 16,9(IC95%= 5,753-49,641), $p < 0,001$).

Entre las características de los cuidadores se observó que el 86,9% ($n=1192$) eran mujeres y el 16% varones ($n=227$), tenían una edad media de 42,93 años (D.E.:0,642). La relación que presentaban con el paciente fue: 35,4% ($n=654$) hijo, 23,3% ($n=431$) cónyuge, 14,7% (272) personal contratado y en el 8,6% ($n= 158$) otro familiar. El 60% de los cuidadores ($n=787$) se dedicaban al cuidado del paciente a tiempo completo y el 40% ($n=516$) restante a tiempo parcial.

Referían necesitar ayuda suplementaria el 68% ($n= 886$), siendo la más demandada por orden de prevalencia la prestada por otros familiares ($n= 570$, 64,3%) y personal asalariado ($n= 304$; 34,3%); habiendo 12 personas (1,3%) que no especifican el tipo de ayuda.

Con respecto a las ayudas externas 656 pacientes (35,5%) presentaban algún tipo de ayuda; dentro del ámbito estrictamente médico, 409 pacientes (22,1%) recibían ayuda a través de la ley de dependencia, 210 pacientes (11,4%) estaban incluidos en programas de apoyo al cuidador principal y 150 pacientes (8,1%) habían sido incluidos en algún programa de cuidados paliativos, con una media de meses de inclusión desde la inclusión en el mismo hasta la inclusión en el estudio de 1 mes (D.E.: 1,09). Con respecto a las ayudas externas de la esfera emocional, 51 pacientes (2,8%) recibía apoyo psicológico especializado y 194 pacientes (10,5%) recibían apoyo espiritual, siendo este ofertado fundamentalmente por servicios religiosos ($n= 162$; 8,8%), seguidos de las asociaciones ($n=20$; 1,1%) y otros ($n=11$, 0,6%). Los factores asociados de manera independiente a precisar ayudas suplementarias fueron presentar

hemiplejia (OR= 3,528(IC95%=1,473-8,45), p=0,005), osteoporosis (OR= 2,377(IC95%=1,296-4,36), p=0,0005), presentar 2 o más categorías de inclusión (OR= 1,864(IC95%=1,179-2,948), p=0,008), presentar una mala capacidad funcional medida mediante el PPS con una puntuación menor o igual a 50 (OR=2,933 (IC95%= 1,511-5,695), p<0,001).

7. Ingresos previos.

La media de ingresos previos en el último año (incluido el que motiva el ingreso) fue de 2,07 (D.E.: 0,37) en la muestra global. Desde el punto de vista del criterio de inclusión los pacientes que ingresaron más en el último año fueron aquellos incluidos mediante el criterio hepático (2,43; D.E.: 0,167), seguidos del respiratorio (2,35; D.E.: 0,68), cardiológico 2,30 (D.E.: 0,63), renal 2,30 (D.E.: 0,120), y por último el neurológico 1,82 (D.E.: 0,47). Los factores asociados a mayor número de ingresos en el año previo fueron una edad mayor de 75 años (OR= 2,951(IC95%= 1,525-5,709).

La media de ingresos previos en los tres meses previos (incluido el que motiva el ingreso) fue de 1,44 (D.E.: 0,21) en la muestra global. Cuando se valoró por los criterios de inclusión los que más ingresaron los tres meses previos fueron aquellos incluidos mediante el criterio hepático (1,59; D.E.: 0,104), seguidos del respiratorio (1,59; D.E.: 0,37), cardiológico (1,53; D.E.: 0,34), renal (1,5; D.E.: 0,8) y por último del neurológico (1,33; D.E.: 0,27). Los factores asociados a mayor número de ingresos en los tres meses previos fueron presentar errores en la toma de la medicación (OR= 3,033(IC95%= 1,203-7,646), p=0,019) y presentar enfermedad tromboembólica (OR= 3,197(IC95%= 1,264-8,086), p=0,014).

8. Criterios de terminalidad de la *National Hospice Organization*.

Cumplieron criterios de terminalidad (CT) 905 pacientes (49%). Con respecto a los CT específicos según grupo, se observó que 293 pacientes (32,37%) presentaron CT cardiológicos, 274 (30,27%) CT respiratorio, 35 (3,8%) CT renal, 44 (4,86%) CT hepático y 487 (53,81%) CT neurológico. Se observó una media de CT específicos de 1,04 (D.E.: 1,38) por paciente, presentando un criterio 327 pacientes (36,13%), dos criterios 268 pacientes (29,61%), tres criterios 186 pacientes (20,55%), cuatro criterios 54 pacientes (5,96%), cinco criterios 31 pacientes (3,42%), seis criterios 13 pacientes (1,43%), siete criterios 5 pacientes (0,55%) y ocho criterios 2 pacientes (0,22%).

Los factores asociados de forma independiente a la catalogación de terminalidad por NHO fueron la edad (OR=1.05 [1.02-1.06]; p<.0001), la hepatopatía como condición de inclusión (OR=3 [1.5-6.3]; p=.003), la diabetes (OR=1.4 [1.02-1.9]; p=.035), la presencia de delirium (OR=1.9 [1.2-2.9]; p=.004), astenia (OR=1.6 [1.03-2.5]; p=.037), anorexia (OR=1.8 [1.1-2.9]; p=.023), la disnea severa (OR=1.8 [1.2-2.7]; p=.002), y una pobre situación funcional por el I.Barthel (OR=1.04 [1.02-1.05]; p<.0001).

9. Mortalidad.

Se finalizó el seguimiento en 1778 pacientes (el 96,26%) de la cohorte global.

En la cohorte global se encontró que fallecieron 669 pacientes (36,22%) a los 180 días del seguimiento. Al valorar la mortalidad según el criterio de inclusión se observó que de los 392 pacientes con 2 o más criterios de inclusión fallecieron 208 (53,06%, sin diferencias estadísticamente significativas, p=0,279, IC95%= 0,819-1,058); de los

814 pacientes incluidos mediante el criterio neurológico fallecieron 362 (44,47%; con diferencias estadísticamente significativas, $p < 0,001$, IC95%=1,617-2,386), de los 115 pacientes incluidos mediante el criterio hepático fallecieron 45 pacientes (39,13%; sin diferencias estadísticamente significativas, $p = 0,463$, IC95%=0,724-1,154), de los 718 pacientes que cumplieron el criterio cardiológico 238 fallecieron (33,14%; con diferencias estadísticamente significativas, $p = 0,027$, IC95%=1,015-1,306), de los 225 pacientes con criterio renal fallecieron 73 (32,44%; sin diferencias estadísticamente significativas, $p = 0,391$, IC95%= 0,894-1,322) y de los 615 pacientes incluidos mediante el criterio respiratorio 199 fallecieron (32,35%; con diferencias estadísticamente significativas, $p = 0,004$, IC95%=1,061-1,385).

De los 905 pacientes que cumplían criterio de terminalidad según la NHO fallecieron 452 pacientes (49,7%).

La muerte estuvo relacionada con las enfermedades de inclusión en 555 pacientes (93,75%) de la cohorte global. Según el criterio de inclusión la prevalencia fue del 95,9% en aquellos con CI respiratorio, 95,23% si CI hepático, 95,23% si CI renal, 94,63% si 2 o más CI, del 94% si CI cardiológico y del 92,92% en aquellos con CI neurológico. Según el Criterio de terminalidad la prevalencia fue del 97,7% si cumplían 2 o más CT, 95,91% si CT respiratorio, 95,79% si CT cardiaco, 93,77% si CT neurológico, 92,85% si CT renal y del 90% si CT hepático.

La media de supervivencia fue de 53,225 días (IC95%=49,254-57,196) con una mediana de supervivencia de 39 días (IC95%=33,324-44,676), falleciendo 281 pacientes (42%) en los primeros 30 días del seguimiento (primer mes), 124 (18,53%) entre los 31 y 60 días (segundo mes), 94 (14,05%) entre los 61 y 90 días (tercer mes), 64 (9,56%) entre los 91 y 120 días (cuarto mes), 43 (6,42%) entre los 121 y 150 días (quinto mes), 63 (9,41%) entre los 151 y 180 días. Según el CI la distribución fue la siguiente: hepático (supervivencia media: de 69,029 días (IC95%=50,407-87,646) con una mediana de 57 días (IC 95%=20,753-93,247)), 2 o más CI (supervivencia media: de 59,126 días (IC95%=50,647-67,605) con una mediana de 44 días (IC 95%=2731,098-56,902)), respiratorio (supervivencia media: de 58,927 días (IC95%=51,5882-66,272) con una mediana de 50 días (IC 95%=37,958-62,042)), cardiaco (supervivencia media: de 58,540 días (IC95%=51,596-65,485) con una mediana de 44 días (IC 95%=33,949-54,051)), neurológico (supervivencia media: de 50,50 días (IC95%=45,174-55,826) con una mediana de 34 días (IC 95%=27,378-40,622)) y renal (supervivencia media: de 49,949 días (IC95%=38,304-61,594) con una mediana de 38 días (IC 95%=,797-55,203)). Al comparar las distintas supervivencias según el CI no se encontraron diferencias significativas ($p = 0,178$, prueba de Log Rank).

En la cohorte global la prevalencia de lugar de fallecimiento fue en hospital de agudos ($n = 363$; 61,65%), domicilio particular ($n = 124$; 20,94%), hospital de crónicos ($n = 64$; 10,81%) y residencias ($n = 39$; 6,58%).

En el 82,77% de los pacientes ($n = 490$) existió soporte domiciliario en dicho periodo de tiempo, en 179 pacientes (30,23%) aportado por el Atención Hospitalaria, en 146 (24,66%) por Atención Primaria, en 102 (17,22%) por ambos y en 63 (10,64%) por otros soportes.

10. Escalas pronósticas.

Se midió la puntuación en la escala PPI en 1769 pacientes, con una mediana de puntuación de 5 (RIC 7), encontrando 347 pacientes (19,6%) con una puntuación menor de 2 (supervivencia pronosticada mayor de 6 semanas), 450 pacientes (25,4%) con una puntuación de 2-4 (supervivencia pronosticada de 3-6 semanas) y 972 pacientes (54,9%) con una puntuación mayor de 4 (supervivencia pronosticada menor de 6 semanas). Se encontró que 508 pacientes presentaron una puntuación mayor de 4 puntos (predicción de supervivencia a las 6 semanas con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 77%) y que 437 pacientes presentaron una puntuación mayor o igual a 6 puntos (predicción de supervivencia a las 3 semanas con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 85%).

Según los criterios de inclusión los valores de mediana para el PPI fueron los siguientes; criterio neurológico 6 (RIC 5), 2 o más criterios de inclusión 4,5 (RIC 4), criterio cardiológico 4,5 (RIC 4,5), criterio respiratorio 4,5 (RIC 4,5), criterio renal 3,5 (RIC 5) y criterio hepático 3,5 (RIC 6,6).

De los 437 pacientes con PPI mayor de 4 puntos fallecieron 214 (49%) con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$; IC95% = 3,307-6,571). La supervivencia media fue de 64,820 días (IC95% = 53,394-76,045) con una mediana de supervivencia de 38 días (IC95% = 28,648-47,352), sin diferencias estadísticamente significativas (Log Rank con $p = 0,063$).

De los 379 pacientes con PPI mayor de 6 puntos fallecieron 192 (50,7%) con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$; IC95% = 2,945-5,582). La supervivencia media fue de 61,741 días (IC95% = 51,234-72,247) con una mediana de supervivencia de 38 días (IC95% = 29,33-46,66), con diferencias estadísticamente significativas (Log Rank con $p = 0,018$).

Los valores de sensibilidad (S), especificidad (E), Valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) fueron, para los puntos de corte 4 y 6, del 73,9%, 54,9%, 49%, 82,9% y 71,1%, 62,2%, 50,7% y 79,8% de manera global; y según el periodo temporal fueron a los 30 días del 86%, 48%, 22%, 95% y 79, 50, 23, 92%; a los 60 días del 84%, 50%, 30%, 92%; a los 90 días del 84%, 52%, 37%, 90% y 76%, 55%, 23% y 93%; a los 120 días del 81%, 52%, 41%, 87% y 72%, 60%, 42% y 84%, a los 150 días del 79%, 53%, 43%, 85% y 72%, 39%, 45% y 82%; y a los 180 días del 79%, 53%, 45%, 84% y 72%, 61%, 47% y 82% respectivamente.

De los 905 pacientes que cumplieron criterios de terminalidad según la NHO fallecieron 408 (45,08%) con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$; IC95% = 2,933-4,535). La supervivencia media fue de 57,52 días (IC95% = 42,798-72,242) con una mediana de supervivencia de 35 días (IC95% = 9,591-60,409). Los valores de S, E, VPP y VPN fueron los siguientes: 74,5, 55, 24, y 92% a los 30 días; 73, 57, 33, y 88% a los 60 días; 71, 59, 40, y 84% a los 90 días; 70, 60, 44, y 81% a los 120 días; 69, 60, 47, y 79% a los 150, y 69, 61, 51, y 77% a los 180 días, respectivamente.

De los 1674 pacientes con una puntuación en la escala ECOG mayor o igual a 1 fallecieron 570 (34,05%) con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$; IC95% = 2,231-121,815). La supervivencia media fue de 55,932 días (IC95% = 43,855-68,008) con una mediana de supervivencia de 42 días (IC95% = 21,534-62,466). Los valores S, E, VPP y VPN fueron los siguientes; 99,8%, 2,8%, 38,8% y 96,3% respectivamente. Según el periodo de fallecimiento los valores fueron los siguientes: a

los 30 días del 100%, 2,1%, 16% y 100%; a los 60 días del 100%, 2,3%, 23% y 100%; a los 90 días del 100%, 2,5%, 28% y 100%; a los 120 días del 100%, 2,6%, 32%, 100%; a los 150 días del 99%, 2,6%, 34% y 96%; y a los 180 días del 100%, 2,8%, 36% 100% respectivamente.

De los 1274 pacientes con ECOG ≥ 2 fallecieron 506 (39,71%) con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$; IC95%=2,959-5,306). La supervivencia media fue de 62,781 días (IC95%=56,530-71,031) con una mediana de supervivencia de 39 días (IC95%=32,905-45,095), con diferencias estadísticamente significativas (log Rank con $p = 0,046$). Los valores de S, E, VPP y VPN fueron los siguientes: 88,6, 33,7, 45,2 y 82,8%. Según el periodo de fallecimiento los valores fueron los siguientes: 92, 23, 20, y 95% a los 30 días; 90, 30, 28, y 91% a los 60 días; 90, 32, 35, y 89% a los 90 días; 88, 32, 38, y 84% a los 120 días; 88, 32, 41, y 83% a los 150, y 88, 34, 45, y 82% a los 180 días, respectivamente.

De los 750 pacientes con ECOG ≥ 3 fallecieron 359 (47,86%) con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$; IC95%=2,835-4,39). La supervivencia media fue de 60,195 días (IC95%=50,909-69,482) con una mediana de supervivencia de 31 días (IC95%=24,518-37,482), con diferencias estadísticamente significativas (log Rank con $p = 0,003$). Los valores de S, E, VPP y VPN fueron los siguientes: 62,9, 67,6, 54,5 y 74,7%. Según el periodo de fallecimiento los valores fueron los siguientes 73, 62, 27, y 92% a los 30 días; 68, 64, 37, y 87% a los 60 días; 65, 65, 43, y 82% a los 90 días; 63, 67, 43, y 79% a los 120 días; 63, 67, 50, y 77% a los 150, y 62, 68, 54, y 74% a los 180 días, respectivamente.

De los 367 pacientes con ECOG=4 fallecieron 195 (53,13%) con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$; IC95%=2,57-4,287). La supervivencia media fue de 60,686 días (IC95%=46,698-74,675) con una mediana de supervivencia de 28 días (IC95%=18,67-37,33), con diferencias significativas (log Rank con $p = 0,034$). Los valores de S, E, VPP y VPN fueron los siguientes, 34%, 86,5%, 60,9% y 68% respectivamente. Según el periodo de fallecimiento los valores fueron los siguientes: a los 30 días del 42,82, 31 y 88%; a los 60 días del 38,83, 41 y 82%; a los 90 días del 36,84, 48 y 77%; a los 120 días del 35, 85, 52, 74%; a los 150 días del 34, 85, 55 y 71%; y a los 180 días del 34, 85, 57 y 70% respectivamente.

De los 609 pacientes con IB < 20 fallecieron 330 (54,2%) con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$; IC95%=1,471-1,791). La supervivencia media fue de 61,956 días (IC95%=52,449-71,463) con una mediana de supervivencia de 34 días (IC95%=26,28-41,72), con diferencias estadísticamente significativas (Log Rank con $p = 0,028$). Los valores de S, E, VPP y VPN fueron los siguientes: 55,7, 71,8%, 54,2% y 73,1%. Según el periodo de fallecimiento los valores fueron los siguientes: a los 30 días del 64,66, 26 y 91%; a los 60 días del 60, 68%, 34, 85%; a los 90 días del 59,69, 72 y 81%; a los 120 días del 57, 70, 46 y 78%; a los 150 días del 57, 70, 49, 75%; y a los 180 días del 57, 71, 51 y 75% respectivamente.

De los 789 pacientes con IB menor o igual a 40 fallecieron 396 (50,2%) con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$; IC95%=1,607-2,064). La supervivencia media fue de 61,351 días (IC95%=51,05-69,652) con una mediana de supervivencia de 35 días (IC95%=28,47-41,53), con diferencias estadísticamente significativas (Log Rank con $p = 0,005$). Los valores de S, E, VPP y VPN fueron los siguientes: 39,7, 33,1, 49,8 y 24,7%. Según el periodo de fallecimiento los valores fueron los siguientes a los 30 días del 75,59,24 y 92%; a los 60 días del 73, 66, 32 y

88%; a los 90 días del 70, 58, 38 y 83%; a los 120 días del 69, 59, 43 y 81%; a los 150 días del 69, 60, 46 y 79%; y a los 180 días del 68, 60, 48 y 78% respectivamente.

De los 1053 pacientes con IB menor o igual a 60 fallecieron 475 (45,1%) con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$; IC95%=1,762-2,517). La supervivencia media fue de 63,27 días (IC95%=55,677-70,864) con una mediana de supervivencia de 39 días (IC95%=32,77-45,224) con diferencias estadísticamente significativas (log Rank con $p = 0,01$). Los valores de S, E, VPP y VPN fueron los siguientes: 80,2%, 41,6%, 45,1% y 77,9%. El análisis mediante la curva COR mostró un área bajo la curva de 0,391 (IC95%=0,363-0,419) con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Según el periodo de fallecimiento los valores fueron los siguientes: a los 30 días del 86, 37, 20 y 93%; a los 60 días del 84, 38, 28 y 90%; a los 90 días del 83, 40, 34 y 86%; a los 120 días del 81, 40, 38 y 83%; a los 150 días del 81, 41, 41 y 82%; y a los 180 días del 81, 41, 42 y 80%.

De los 498 pacientes con PPS menor o igual a 20 fallecieron 282 (56,6%) con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$; IC95%=1,372-1,622). La supervivencia media fue de 57,213 días (IC95%=48,136-66,289) con una mediana de supervivencia de 31 días (IC95%=24,194-37,806), con diferencias estadísticamente significativas (log Rank con $p = 0,002$). Los valores de S, E, VPP y VPN fueron los siguientes: 47,6%, 78,1%, 56,6% y 71,3%. Según el periodo de fallecimiento los valores fueron los siguientes: a los 30 días del 58, 73, 29 y 90%; a los 60 días del 55, 75, 38 y 85%; a los 90 días del 52, 76, 45 y 82%; a los 120 días del 50, 77, 49 y 77%; a los 150 días del 48, 77, 51 y 75%; y a los 180 días del 48, 82, 53 y 74%.

De los 1323 pacientes con PPS menor o igual a 50 fallecieron 592 (37,5%) con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$; IC95%=2,184-4,071). La supervivencia media fue de 64,918 días (IC95%=57,892-71,944) con una mediana de supervivencia de 40 días (IC95%=33,425-46,575), con diferencias estadísticamente significativas (log Rank con $p = 0,017$). Los valores de S, E, VPP y VPN fueron los siguientes: 92,7, 21,7, 41,5 y 83,3%. El análisis mediante la curva COR mostró un área bajo la curva de 0,428 (IC95%=0,4-0,456) con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Según el periodo de fallecimiento los valores fueron los siguientes: 88, 36, 21, y 94% a los 30 días; 86, 38, 29, y 90% a los 60 días; 86, 39, 35, y 87% a los 90 días; 84, 40, 39, y 85% a los 120 días; 84, 41, 42, y 83% a los 150, y 83, 41, 46, y 80% a los 180 días, respectivamente.

El coeficiente de correlación intraclase entre el índice de Barthel y las escala PPS fue de 0,697 (0,673-0,720, $p < 0,001$) para medias individuales y de 0,821 (0,804-0,834, $p < 0,001$) para medidas promedio. La relación mediante el índice kappa por estratos mostró relaciones aceptables (κ 0-40,6) entre Barthel < 40 y PPS < 20 ($\kappa = 0,532$; $p < 0,001$), Barthel < 60 y PPI ≥ 3 ($\kappa = 0,55$; $p < 0,001$), Barthel < 60 y PPS ≤ 50 ($\kappa = 0,503$), ECOG ≥ 2 y PPI ≥ 6 ($\kappa = 0,572$), ECOG ≥ 3 y PPI ≥ 3 ($\kappa = 0,482$; $p < 0,001$), ECOG ≥ 3 y PPI ≥ 6 ($\kappa = 0,429$; $p < 0,001$), NHO y ECOG ≥ 3 ($\kappa = 0,522$; $p < 0,001$) y entre NHO y PPI ≥ 3 ($\kappa = 0,54$; $p < 0,001$); buenas (κ 0,6-0,8) entre barthel < 20 y PPS ≤ 20 ($\kappa = 0,64$; $p < 0,001$), ECOG ≥ 1 y PPI ≥ 6 ($\kappa = 0,68$; $p < 0,001$) y ECOG ≥ 2 y PPI ≥ 3 ($\kappa = 0,672$); no encontrándose ninguna relación excelente (κ 0,8-1).

11. Índice PALIAR.

En la cohorte de derivación (884 pacientes) fallecieron 332 pacientes (37,6%) a los 6 meses del seguimiento. Sólo seis estos factores (uno demográfico, tres clínicas, una analítica y funcional) se asociaron independientemente con el punto final primario, y por esta razón se utilizaron para desarrollar el índice, dividiendo su coeficiente beta en el modelo por el más bajo del estudio (que era litiasis biliar).

Al asignar a los pacientes a sus respectivas puntuaciones del índice (escala de puntuación de 0-21 puntos) se agruparon en cuartiles de riesgo de muerte de acuerdo a la probabilidad otorgada a cada paciente por el modelo, siendo las tasas de mortalidad a los seis meses en los cuatro grupos de puntuación fueron las siguientes: 0 puntos:

20,1%; 3-3.5 puntos: 33,1%; 4-7 puntos: 46,3%, y 7,5 puntos o más: 67%, con una bondad del ajuste según el test de Hosmer-Lemeshow con $p=0,926$.

La tasa de supervivencia media fue de 158 ± 3 días en el primer grupo, 141 ± 5 en el segundo grupo, 128 ± 7 en el tercer grupo, y 91 ± 5 en el cuarto grupo. La calibración obtenida en la cohorte de derivación era bueno ($p = 0,926$) en la prueba de bondad del ajuste de Hosmer-Lemeshow, y p entre 0.03 y $<0,0001$ en todos los grupos de riesgo de las comparaciones con la prueba de log-rank). Al evaluar el poder de la discriminación, la puntuación obtenida PALIAR un área bajo la curva ROC de 0,71 [0,67-0,75].

La mortalidad global en la cohorte de validación (894 pacientes) fue de 37,7%. La mortalidad en función del riesgo cuartiles de probabilidad predicha, varió de 21,5% en el más bajo, al 61% en el riesgo más alto cuartil (30,5% en el segundo grupo, y el

43% en el tercero). Al evaluar la mortalidad en función del tiempo de acuerdo con las puntuaciones de riesgo de muerte, la tasa de supervivencia media fue de 158 ± 3 días en el primer grupo, 147 ± 4 en el segundo grupo, 124 ± 7 en el grupo tercero, y 98 ± 5 en el cuarto grupo. En las pruebas de precisión de la puntuación PALIAR mostró una buena calibración ($p = 0,39$ en la prueba de Hosmer-Lemeshow, y entre las 0.03 y $p<0,0001$ en todas las comparaciones de riesgos cuartil), y también un buen poder discriminativo (ABC = 0,69 [0,65 0,72] en la curva ROC).

Al comparar de la puntuación PALIAR (categorización de los pacientes en los que tienen 0 puntos [grupo de menor riesgo], 3-21 puntos [bajo-intermedio a los grupos de alto riesgo], 6-21 puntos [intermedio-alto a los grupos de mayor riesgo], y 7,5-21 puntos [grupo de mayor riesgo]), con respecto a los criterios NHO y de PPI se observó que la nueva escala mostró una mayor S y VPN que los criterios NHO, en el grupo de riesgo más bajo de los pacientes (0 puntos), y superior E y VPN en el de riesgo intermedio-alto (≥ 6 puntos) y el grupo de mayor riesgo ($\geq 7,5$ puntos) de los pacientes que los criterios de NHO. Al compararla con la escala PPI se observó en los puntos de corte bajos (PPI ≥ 2 puntos) el Índice PALIAR presentó un mayor VPN y en los puntos de corte más altos (PPI ≥ 4 puntos) mayor especificidad y VPP.

Al calibrar la escala de Charlson global y por edad, se observó que según el test de Hosmer-Lemeshow de bondad del ajuste este era bueno para el índice de manera global ($p=0,009$) y malo para el índice ajustado por edad ($p<0,001$). El poder de discriminación en ambos supuestos fue malo (área bajo la curva de 0,52 [0.5-0.55] para la el índice de manera global y de 0.58 [0.55-0.6] para el índice ajustado por edad.

CONCLUSIONES.

Este estudio multicéntrico de ámbito nacional nos permite caracterizar a los pacientes con ECNNEA de forma homogénea, más allá de las diferencias regionales y peculiaridades organizativas y asistenciales. Esta población se caracteriza por una edad avanzada, una notable complejidad clínica, una alta carga sintomática y vulnerabilidad clínica, un pobre estado funcional basal, y un nivel de dependencia basal elevado.

Se han incluido pacientes con insuficiencia de órgano establecida, siendo las más prevalentes la enfermedad neurológica crónica con deterioro motor y/o cognitivo establecido, la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia respiratoria crónica; y las menos frecuentes la enfermedad renal crónica y la hepatopatía crónica. Las comorbilidades más frecuentes son aquellas del área cardiovascular, enfermedades neuro-psiquiátricas y las endocrino-metabólicas.

Los pacientes con ECNNEA presentan una alta complejidad, con una media de 1.35 criterios de inclusión por paciente; 7,3 enfermedades crónicas asociadas por paciente, una puntuación media de 3,55 en el índice de Charlson y una prevalencia del 69,6% de pacientes pluripatológicos. Estos pacientes presentan un alto número de ingresos tanto en el año como en los tres meses previos.

Los pacientes con ECNNA presentan una menor prevalencia de síntomas clásicos de los pacientes oncológicos que dicha población pero con una prevalencia significativa, destacaron fundamentalmente disnea (62,31%), astenia (23%), delirium (20,14%), anorexia (19,8%), dolor crónico (19,3%), insomnio (18,3%) y depresión (15,5%). Es importante tener en cuenta su existencia en estos pacientes para poder realizar un correcto abordaje terapéutico.

En el aspecto terapéutico, se observa una alta prevalencia de polifarmacia (75,47%), y errores en la toma de medicación (45,69%), la mayoría de ellos de manera ocasional. Con respecto a la adecuación de indicación de los tratamientos, esta es aceptable (56,6%), presentando una mejor adecuación las patologías del área cardiovascular, endocrinometabólicas y enfermedad pulmonar obstructiva crónica frente las enfermedades que precisan tratamiento inmunosupresor y osteoporosis; frente a los síntomas existe una gran variabilidad en su abordaje, sobre-tratamiento del dolor crónico, infratratamiento del insomnio y depresión; correcto tratamiento del delirium y abordaje etiopatogénico de la disnea.

Los pacientes con ECNNEA presentan dependencia grave-total y/o precisan encamamiento la mayor parte del tiempo, medido tanto con el índice de Barthel, PPS y ECOG, presentando una concordancia aceptable-buena entre los tres instrumentos. Por ello la necesidad de cuidadores principales es alta (78,4%).

Desde el punto de vista asistencial la mayor parte de los cuidados de los pacientes con ECNNEA quedan a cargo de sus familiares, ya que residen fundamentalmente en domicilio (86,7%) con una alta prevalencia de pacientes que requieren cuidador (78,4%)

La mortalidad de los pacientes con ECNNEA es elevada (36,22%), siendo mayor en los pacientes que presentan el criterio de inclusión neurológico, hepático o dos o más criterios de inclusión. Los test más habituales para pronosticar la mortalidad, los criterios de la NHO, la escala ECOG y PPI, ECNNA presentan una bajo poder predictivo positivo para nuestros pacientes. Además, en el caso de PPI los puntos de corte establecidos no se correlacionan con las supervivencias descritas para pacientes

oncológicos por los que serían necesarios estudios específicos para valorar su correcta calibración.

Hemos derivado y validado una nueva herramienta pronóstica, índice PALIAR, de fácil uso que se sustenta en seis dimensiones de fácil identificación: edad (3 puntos), anorexia (3,5 puntos), clase funcional de 4 según la NYHA y/o MRC (3,5 puntos), úlceras por presión (3 puntos), albúmina < 2,5 gr/dl (4 puntos) y ECOG \geq 3 (4 puntos).

La puntuación obtenida del Índice PALIAR ha mostrado una buena calibración y discriminación, definiendo 4 grupos de riesgo (Primer grupo con una puntuación de 0 puntos con una mortalidad pronosticada del 21%, Segundo grupo con 3-3,5 puntos y una mortalidad pronosticada del 32%, Tercer grupo con 6-7 puntos y una mortalidad pronosticada del 46% y el Cuarto grupo con una puntuación de 7,5-21 puntos con una mortalidad pronosticada del 65%). Estos resultados suponen una mejoría evidente de los resultados obtenidos por los criterios NHO, índice de Charlson e índice de Charlson ajustado por edad, y una mejoría ligeramente superior a los resultados obtenidos por PPI, fundamentalmente a expensas del VPP.