






Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**EFFECTIVITAT CLÍNICA
DE LA TRANSFUSIÓ D'HEMATIES
EN MALALTS AMB CÀNCER AVANÇAT INGRESSATS
EN UNA UNITAT DE CURES PAL·LIATIVES**

Tesi Doctoral
Cristina Farriols Danés
2022

Tesi doctoral

**EFFECTIVITAT CLÍNICA
DE LA TRANSFUSIÓ D'HEMATIES
EN MALALTS AMB CÀNCER AVANÇAT INGRESSATS
EN UNA UNITAT DE CURES PAL·LIATIVES**

Cristina Farriols Danés

TUTOR

Ramón Miralles Basseda

DIRECTORS

Ramón Miralles Basseda

Josep Planas Domingo

Programa de Doctorat de Medicina
Departament de Medicina
Facultat de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona
Barcelona (2022)



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Al Víctor, a les nostres filles Helena i Núria,
i als meus pares Joana i Xavier,
que m'han acompanyat i recolzat
amb motivació incondicional
tots aquests anys de tesi.

AGRAÏMENTS

Als directors de la tesi, doctors Josep Planas i Ramón Miralles, pel seu acompanyament, temps dedicat, sàvies aportacions, i immensa generositat.

A la doctora Mercè López, pel seu interès i col·laboració des de l'àmbit de les transfusions.

A la doctora Cristina Roqueta, per encoratjar-me a iniciar la tesi i a continuar sempre endavant amb el projecte.

A l'estadístic doctor Xavier Duran, per la seva perseverança i meticulositat en el maneig de les dades.

A l'editor Àlex Pascual, per la seva dedicació en la configuració de la tesi.

A la geriatra Lorena Bajo, amb qui hem fet camí juntes des dels nostres inicis professionals.

Als companys i companyes: doctor Gerard Colomar, doctores Isabel Arnau, Mónica Marín, Maria Pi-Figueras, Katia Puente de la Vega, Anna Renom, Olga Vázquez, i moltes d'altres que m'agradaria citar, per les seves aportacions i suport.

A la unitat de cures pal·liatives, i particularment a l'equip d'infermeria, per qüestionar les intervencions en el dia a dia. Preguntar-se el perquè promou la recerca.

Als professionals de la Societat Catalano-Balear de Cures Pal·liatives, que de forma voluntària van col·laborar a respondre l'enquesta del suport transfusional.

Als meus germans i família tota, als meus amics i amigues, i a totes les persones que m'han recolzat i ajudat en aquest període.

Un agraïment especial a cada pacient que ha donat part del seu temps vital per col·laborar en l'estudi.

I, finalment, agrair ser metgessa pal·liativista, un món que tant m'apassiona, on puc desenvolupar la dimensió humana i científica, i que dona sentit a la meva vida professional.

ABREVIACIONS

ASCO = *American Society of Clinical Oncology*

AT = acte transfusional (d'hematies)

BFI = *Brief Fatigue Inventory*

CCHH = concentrats d'hematies

CSS = Centre Sociosanitari

D = dia, de tal manera que D0 = dia 0, D2 = dia 2, D7 = dia 7, i així consecutivament.

DVA = Document de Voluntats Anticipades

ESAS = *Edmonton Symptom Assessment Scale*

FACT-F = *Functional Assessment of Cancer Therapy: Fatigue*

ESMO = *European Society for Medical Oncology*

Hb = xigra d'Hemoglobina

NCCN = *National Comprehensive Cancer Network*

NV = no valorable

p. ex. = per exemple

PDA = Planificació de Decisions Anticipades

Pre-AT = pretransfusional

Post-AT = posttransfusional

PS = *Performance Status*, escala *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)*

QT = quimioteràpia

RDT = radioteràpia

RHB = rehabilitació

SEOM = *Sociedad Española de Oncología Médica*

SV = supervivència

UCP = Unitat de Cures Pal·liatives

vs = *versus*

17	RESUM
19	ABSTRACT
23	1. INTRODUCCIÓ
23	1.1. Model actual de l'atenció pal·liativa
25	1.2. Principis ètics en les cures pal·liatives
26	1.3. Principals símptomes en el malalt oncològic avançat
26	1.3.1. Astènia
29	1.3.2. Dispnea
31	1.4. Anèmia en el malalt oncològic avançat
33	1.5. El suport transfusional com a teràpia
35	1.5.1. Suport transfusional d'hematies en la població general
38	1.5.2. Suport transfusional d'hematies en el malalt oncològic avançat
40	1.6. Justificació de l'estudi
43	2. HIPÒTESI
45	3. OBJECTIUS
45	3.1. Objectiu principal
45	3.2. Objectius secundaris
47	4. PACIENTS I MÈTODES
47	4.1. Disseny de l'estudi
48	4.2. Àmbit d'estudi
49	4.3. Esquema de l'estudi
50	4.4. Selecció de subjectes
50	4.4.1. Criteris d'inclusió
51	4.4.2. Criteris d'exclusió
51	4.4.3. Seguiment dels malalts
52	4.4.4. Criteris de transfusió
52	4.4.5. Criteris de retirada durant el seguiment
53	4.4.6. Criteris de finalització
53	4.5. Recopilació de dades
54	4.6. Variables analitzades
55	4.6.1. Variables principals
56	4.6.2. Variables secundàries

63	4.7. Mesura de l'efectivitat clínica del suport transfusional
63	4.7.1. Mesura de l'efectivitat de l'AT
67	4.7.2. Evolució en el temps de l'efectivitat clínica
68	4.7.3. Factors associats amb l'efectivitat clínica del suport transfusional als 7 dies (D7)
69	4.7.4. Variables relacionades amb l'evolució de l'hemorràgia
70	4.7.5. Anàlisi del subgrup d'AT realitzats en malalts amb xifra d'hemoglobina > 8 g/dl
70	4.7.6. Aspectes relacionats amb la mortalitat. Comparació de les característiques basals del subgrup d'AT en malalts amb supervivència posttransfusional < 1 setmana vs ≥ 1 setmana
70	4.8. Anàlisi estadística
71	4.9. Consideracions ètiques sobre la metodologia
72	4.10. Definicions
75	5. RESULTATS
76	5.1. Descripció de tots els malalts oncològics ingressats a la UCP durant el període d'estudi (transfesos i no transfesos)
78	5.2. Descripció de la mostra final estudiada i dels actes transfusionals realitzats
88	5.3. Descripció de les variables en els diferents temps avaluats (D0,D2,D7,D14)
88	5.3.1. Avaluació quantitativa
88	5.3.2. Avaluació qualitativa
92	5.4. Efectivitat clínica de la transfusió d'hematies
92	5.4.1. Millora simptomàtica i funcional
101	5.4.2. Millora clínica global
103	5.4.3. Millora de la xifra d'hemoglobina
103	5.4.4. Comparació de la millora de l'astènia del subgrup d'AT en malalts amb Hb pretransfusional > 8 g/dl versus ≤ 8 g/dl
104	5.4.5. Comparació de les característiques basals dels malalts segons el temps de supervivència
106	5.4.6. Altres beneficis subjectius posttransfusionals
107	5.5. Evolució en el temps de la resposta clínica al suport transfusional
107	5.5.1. Astènia
110	5.5.2. <i>Performance Status</i> (PS)
110	5.5.3. Millora clínica global (CGI-I)
111	5.6. Anàlisi dels AT dels malalts que van presentar hemorràgia
111	5.6.1. Evolució de l'hemorràgia
113	5.6.2. Mortalitat en els malalts amb hemorràgia
113	5.6.3. Relació entre plaquetopènia i hemorràgia
114	5.6.4. Descripció de la mostra de pacients amb hemorràgia i factors relacionats amb la millora de l'hemorràgia després de la transfusió

120	5.7. Factors relacionats amb la resposta clínica al suport transfusional
120	5.7.1. Factors relacionats amb la millora de l'astènia
122	5.7.2. Factors relacionats amb la millora de la dispnea
123	5.7.3. Factors relacionats amb la millora de la capacitat funcional
127	5.7.4. Factors relacionats amb la millora clínica global
129	5.7.5. Factors relacionats amb la millora de les variables mentals
129	5.7.6. Resum dels factors relacionats amb la millora de les principals variables resposta
132	5.8. Elaboració d'un arbre de decisió amb els factors que prediuen la millora de l'astènia
137	6. DISCUSSIÓ
139	6.1. Característiques de tots els malalts oncològics ingressats a la UCP (transfesos i no transfesos). Freqüència transfusional.
143	6.2. Característiques de la mostra final estudiada i dels actes transfusionals
151	6.3. Avaluació de l'efectivitat del suport transfusional (AT)
151	6.3.1. Comparació de l'efectivitat de la transfusió segons els estudis publicats
158	6.3.2. Astènia
159	6.3.3. Dispnea
160	6.3.4. Estat mental
161	6.3.5. Estat funcional
163	6.3.6. Millora clínica global
164	6.3.7. Xifra d'hemoglobina
166	6.3.8. Supervivència posttransfusional
168	6.3.9. Altres beneficis subjectius
169	6.4. Evolució en el temps de la resposta clínica al suport transfusional
171	6.5. Factors associats a la millora clínica i simptomàtica
174	6.6. Hemorràgia i transfusió en els malalts oncològics avançats
177	6.7. Guia per a la presa de decisions per a la transfusió en malalts oncològics avançats
177	6.7.1. Presa de decisions
179	6.7.2. Ètica transfusional: transfusió apropiada o fútil
180	6.7.3. Proposta de guia per a la decisió terapèutica de la transfusió d'hematies en el malalt oncològic avançat en situació pal·liativa
183	6.8. Alternatives al suport transfusional per al tractament de l'anèmia
184	6.8.1. Ferroteràpia
185	6.8.2. Agents estimulants de l'eritropoiesi
187	6.8.3. Altres alternatives al suport transfusional
188	6.9. Punts forts i limitacions de l'estudi

193	7. CONCLUSIONS DE L'ESTUDI
195	8. LÍNIES DE FUTUR
199	9. BIBLIOGRAFIA
221	10. ANNEXES
221	ANNEX 1. Enquesta del suport transfusional a les unitats de cures pal·liatives de Catalunya
221	1.1. Introducció
221	1.2. Objectiu
221	1.3. Mètode
223	1.4. Resultats
227	1.5. Conclusions
228	1.6. Carta de presentació de l'enquesta
229	1.7. Qüestionari
233	ANNEX 2. Carta de presentació al pacient
235	ANNEX 3. Consentiment informat
238	ANNEX 4. Quadern de recollida de dades
240	ANNEX 5. Escales i instruments de mesura
240	5.1. Criteris diagnòstics d'astènia d'origen oncològic o fatiga relacionada con neoplasia, CIE-10.
241	5.2. Escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS)
242	5.3. Escala d'impressió clínica global (Clinical Global Impression, CGI)
243	5.4. Índex de Karnofsky
244	5.5. Índex de Barthel (activitats bàsiques de la vida diària)
245	5.6. Índex de Comorbiditat de Charlson (versió original)
246	ANNEX 6. Aprovació del protocol pel CEIC

Introducció: En els malalts amb càncer avançat en situació pal·liativa són molt freqüents els símptomes relacionats amb l'anèmia, com l'astènia i la dispnea. Pocs estudis han avaluat l'efectivitat de la transfusió d'hematies en aquest context.

Objectius: Avaluar l'efectivitat clínica de la transfusió i analitzar els factors relacionats amb la resposta clínica en malalts oncològics en fase avançada.

Pacients i mètodes: Estudi observacional realitzat en una Unitat de Cures Pal·liatives (UCP) durant 10 anys consecutius (2009-18). Es van incloure tots els actes transfusionals (AT) administrats en pacients ingressats amb malaltia oncològica avançada que van requerir transfusió per anèmia simptomàtica. Es van excloure els que no tenien avaluació posttransfusional. L'estudi va analitzar l'efectivitat de cada AT mitjançant la valoració pretransfusional el dia 0 (D0) i posttransfusional (dies 2 (D2), 7 (D7) i 14 (D14)) de les variables: astènia (Likert 0-4), dispnea (Likert 0-4), capacitat funcional (*Performance Status* (PS)) i benestar (Likert 0-4).

Resultats: Durant el període d'estudi es van realitzar 245 AT a 179 malalts, que corresponien al 6,1% dels 2951 pacients oncològics que van ingressar a la UCP. La mostra final va ser de 241 AT en 176 malalts, amb una mitjana de 1,4 AT per malalt, edat $69,6 \pm 14,7$ anys, 65,1% homes. La mortalitat va ser del 14,5% a D7 i 29,5% a D14.

- El 100% dels malalts presentava astènia basal (D0), i la mitjana d'intensitat va ser de 3,4, 2,9, 2,6, i 2,5 els dies D0, D2, D7 i D14, respectivament, amb una millora significativa ($p < 0,001$) en tots els períodes. El percentatge de pacients que van millorar l'astènia (respecte a D0) va ser del 44,8% (D2), 46,5% (D7) i 36,5% (D14). El 79,7% dels malalts que havien millorat l'astènia a D2 mantenia la millora a D7, i el 74,1% a D14.
- El 21,2% dels malalts presentava dispnea basal, i la mitjana d'intensitat dels que presentaven aquest símptoma va ser de 2,0, 2,0, 1,7 i 1,6 els dies D0, D2, D7 i D14, sense objectivar-se millora significativa. El percentatge de pacients que van millorar la dispnea va ser del 19,6% (D2), 27,4% (D7) i 19,6% (D14).

ABSTRACT

- El nivell funcional pretransfusional va ser de PS3 en el 46,9% i PS4 en el 46,1%. Van millorar el PS el 37,8% (D2), 39,4% (D7) i 19,9% (D14).
- La mitjana d'intensitat de benestar va ser de 1,6, 2,0, 2,3 i 2,5 els dies D0, D2, D7 i D14 ($p < 0,001$). El benestar va millorar en el 44,5% (D2), 41,3% (D7), i 25,9% (D14) dels malalts.
- Els factors associats de manera significativa amb la millora de l'astènia i funcional (PS) el D7 van ser: millora clínica amb la transfusió prèvia (vs no millora), PS3 basal (vs PS4), procés intercurrent: cap procés o infeccions (vs oclusió intestinal i insuficiència hepàtica), increment d'Hb ≥ 2 g/dl (vs < 2 g/dl), realitzar RHB (vs no RHB).
- Els factors amb un valor predictiu més elevat (86,5%) per a detectar la "no millora" de l'astènia a D7 van ser la manca d'efectivitat de la transfusió prèvia i la presència dels processos intercurrents: insuficiència hepàtica o oclusió intestinal.

Conclusions:

- El 6,1% de malalts oncològics avançats ingressats a la UCP van rebre transfusió d'hematies.
- La transfusió va ser efectiva per millorar l'astènia, la capacitat funcional (PS) i el benestar en gairebé la meitat dels actes transfusionals. En la dispnea l'efectivitat va ser menor.
- El 80% dels malalts que havien millorat l'astènia a les 24-48h mantenia la millora als 7 dies i el 74,1% als 14 dies.
- Els factors amb major valor predictiu per detectar transfusions NO efectives van ser l'absència de millora clínica en la transfusió prèvia i la presència d'insuficiència hepàtica o oclusió intestinal com a procés intercurrent.

Introduction: Symptoms related to anemia, such as asthenia and dyspnea, are very common in patients with advanced cancer in palliative care. There is little scientific evidence on the effectiveness of red blood cell transfusions.

Aim: To evaluate the clinical effectiveness of transfusion and to analyze the factors related to clinical response in advanced cancer patients.

Patients and methods: Observational study carried out in a Palliative Care Unit (PCU) for 10 consecutive years (2009-18). All transfusion acts (TA) administered to patients with advanced cancer who required transfusion for symptomatic anemia were included. Those without any post-transfusion evaluation were excluded. The study analysed the effectiveness of each TA by pre-transfusion baseline assessment on day 0 (D0) and post-transfusion assessment on days 2 (D2), 7 (D7), and 14 (D14) of the variables: asthenia (Likert 0-4), dyspnea (Likert 0-4), functional capacity (Performance Status (PS)) and well-being (Likert 0-4).

Results: During the study period, 245 AT were performed on 179 patients, corresponding to 6.1% of the 2951 oncology patients admitted to the PCU. The final sample was 241 TA in 176 patients, with a mean of 1.4 TA per patient, age 69.6 ± 14.7 years, 65.1% male. Mortality was 14.5% on D7 and 29.5% on D14.

- 100% of patients had asthenia at baseline (D0), with a mean intensity of 3.4, 2.9, 2.6, and 2.5 on D0, D2, D7, and D14, respectively, with a significant improvement ($p < 0.001$) at all times. The percentage of patients who improved asthenia (compared to D0) was 44.8% (D2), 46.5% (D7), and 36.5% (D14). Of the patients who had improved their asthenia on D2, 79.7% maintained their improvement on D7, and 74.1% on D14.
- 21.2% of patients had dyspnea at baseline, and the mean intensity of those with this symptom was 2.0, 2.0, 1.7, and 1.6 on days D0, D2, D7, and D14, with no significant improvement ($p = ns$) in any time. The percentage of patients who improved dyspnea was 19.6% (D2), 27.4% (D7), and 19.6% (D14).

- The baseline functional level was PS3 at 46.9% and PS4 at 46.1%. PS improved in 37.8% (D2), 39.4% (D7) and 19.9% (D14) of patients.
- The mean intensity of well-being was 1.6, 2.0, 2.3, and 2.5 on D0, D2, D7, and D14 ($p < 0.001$). Well-being improved in 44.5% (D2), 41.3% (D7) and 25.9% (D14) of patients.
- Factors associated ($p < 0.05$) with improvement in asthenia and functional status (PS) on D7 were: clinical improvement with previous transfusion (vs no improvement), baseline PS3 (vs PS4), intercurrent process: no process or infectious (vs intestinal occlusion and liver failure), increase in Hb ≥ 2 g/dL (vs < 2 g/dL), perform RHB (vs no RHB).
- The factors with the highest predictive value (86.5%) for “no improvement” of asthenia on D7 were no clinical improvement with previous transfusion and intercurrent processes: liver failure or bowel obstruction.

Conclusions:

- 6.1% of advanced cancer patients admitted to the PCU received red blood cell transfusions.
- Transfusion was effective in improving asthenia, functional capacity (PS), and well-being in almost half of the patients. It was less effective in improving dyspnoea.
- Eighty per cent of patients who had improved asthenia at 24-48h maintained the improvement at 7 days and 74.1% at 14 days.
- The factors with the greatest predictive value for detecting ineffective transfusions were the lack of improvement in the previous transfusion and intercurrent processes: liver failure or bowel obstruction.

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Model actual de l'atenció pal·liativa

Les cures pal·liatives consisteixen en l'atenció que s'ofereix a les persones diagnosticades d'una malaltia crònica avançada i un pronòstic de vida limitat, amb l'objectiu de prevenir i alleujar el patiment del malalt i del seu entorn cuidador, i millorar-ne la qualitat de vida. L'Organització Mundial de la Salut ho defineix com l'enfocament que millora la qualitat de vida dels pacients i familiars quan s'enfronten als problemes inherents a una malaltia potencialment mortal (1).

Es parla d'etapa final de la vida quan la persona té una malaltia avançada i progressiva, sense possibilitats raonables de resposta al tractament curatiu i amb un pronòstic de vida limitat. En aquesta fase, la persona sol presentar diversos símptomes, que són canviants, multifactorials, i sovint intensos. Tot i que els malalts no tenen curació, l'objectiu és millorar en la mesura possible els símptomes, l'estat funcional i el seu benestar.

El model d'atenció pal·liativa es centra en les necessitats de la persona i es basa en una atenció integral i integrada, portada a terme per un equip interdisciplinari coordinat. Es realitza una avaluació multidimensional i es valoren les necessitats físiques, emocionals, socials i espirituals, així com els valors i preferències de la persona, per poder portar a terme un pla d'atenció individualitzat. (2,3)

Al segle XXI hi ha hagut un canvi de paradigma en alguns aspectes importants del model d'atenció pal·liativa. S'ha passat d'un enfocament centrat en les persones amb càncer, en situació de darreres setmanes o dies i amb visió dicotòmica (tractament curatiu vs pal·liatiu), a la identificació precoç de les persones amb necessitats pal·liatives, amb un enfocament progressiu i sincrònic, per a qualsevol malaltia (oncològica o no oncològica) i en qualsevol nivell assistencial, basat més en les necessitats del malalt que en el pronòstic (2-4).

Segons el grau de complexitat pal·liativa, el malalt pot ser atès per equips generalistes (atenció primària) o bé per equips més especialitzats. Si la complexitat és elevada, sol ser atès o valorat per equips d'atenció pal·liativa especialitzada hospitalaris o comunitaris (5,6).

El desenvolupament de les unitats de cures pal·liatives no ha estat homogeni arreu del món ni a Espanya. En aquest aspecte, Catalunya ha estat capdavantera en la creació d'unitats de cures pal·liatives i en l'atenció al final de la vida, tot i que encara s'està lluny de la cobertura de tots els malalts amb necessitats pal·liatives. En el nostre entorn, basat en el principi de continuïtat assistencial i del model centrat en la persona, les cures pal·liatives es porten a terme a tots els nivells assistencials. Així, els malalts pal·liatius es poden atendre a diferents ubicacions (2):

- Domicili (atesos per Atenció Primària i pel Programa d'Atenció Domiciliària, Equips de Suport -PADES-)
- Residència
- Centres socio-sanitaris (actualment s'anomenen hospitals d'atenció intermèdia)
 - Unitat de Cures Pal·liatives (UCP)
 - Unitat de Llarga Estada
- Hospital d'Aguts
 - Ambulatori (consultes externes o hospitals de dia)
 - Hospitalització: ingressats en llits propis pal·liatius o atesos com a consultors per la Unitat Funcional Interdisciplinària Socio-sanitària (UFIS)

En aquest model, els centres socio-sanitaris o hospitals d'atenció intermèdia tenen un paper destacat en les cures pal·liatives, així com els equips de suport PADES (7,8).

El present estudi es basa en l'atenció pal·liativa en una UCP d'un centre socio-sanitari (o hospital d'atenció intermèdia), en malalts oncològics atesos per un equip especialitzat en cures pal·liatives.

1.2. Principis ètics en les cures pal·liatives

La pràctica clínica en cures pal·liatives es guia pels principis ètics. Oferir bones pràctiques ètiques requereix habilitats ben desenvolupades en comunicació, atenció centrada en la persona i presa de decisions compartida, basada en els valors, preferències i objectius de l'atenció (2). Com és conegut, els principals principis ètics són: autonomia (el pacient ha d'estar informat i involucrat en la presa de decisions, en el nostre cas la transfusió), beneficència (fer "bé"), no maleficència (no fer "mal") i justícia (equilibrar les necessitats de les persones amb les de la societat). Tots aquests principis s'han de tenir en compte a l'hora d'indicar el suport transfusional, doncs és una teràpia amb els seus beneficis i riscos, i amb eficàcia incerta en cures pal·liatives.

El procés de final de vida és molt heterogeni, determinat per múltiples variables i diferents graus de complexitat, i això fa que sigui un procés estrictament individual. A més a més, la complexitat clínica va directament lligada a la incertesa. Així doncs, la presa de decisions en aquest context suposa un repte per als professionals i per a la persona que està patint el procés. Requereix un adequat diagnòstic situacional que permeti establir objectius ajustats a la situació global i un pla d'atenció individualitzat, de manera que el malalt no rebi més tractament del que desitja ni menys del que necessita (5).

Una eina important per comunicar-se amb el pacient i per explorar els seus valors i preferències és la Planificació de Decisions Anticipada (PDA) (9). El Pla de Salut de Catalunya inclou la PDA com a aspecte estratègic important, en el context actual de l'atenció centrada en la persona. La PDA es defineix com un procés deliberatiu i estructurat mitjançant el qual una persona expressa els seus valors, desitjos i preferències. D'acord amb aquests i en col·laboració amb el seu entorn afectiu i el seu equip sanitari de referència, formula i planifica com voldria que fos l'atenció que ha de rebre, davant una situació de complexitat clínica o malaltia greu, o en situació de final de vida. La redacció d'un document de voluntats anticipades (DVA) és una eina més de la PDA i la complementa. La DVA constitueix el document legal on es formalitzen les preferències del malalt. És freqüent que en la PDA o DVA consti algun punt relacionat amb l'acceptació o rebuig de la transfusió d'hemoderivats (9,10). En el present estudi es recull si el malalt té el DVA registrat a la història clínica.

És ben sabut que només s'han de considerar les decisions anticipades si el malalt perd la competència per decidir. És a dir, el que està establert en una PDA o DVA no pot passar per damunt de la decisió actual d'un pacient competent. Aquest fet és important, donat que en el procés de final de vida el malalt pot canviar d'opinió respecte el que va escriure o verbalitzar en un moment anterior en el que tenia millor salut. En aquest context, és fonamental la comunicació efectiva i empàtica entre el professional i el malalt, per prendre la decisió més adequada.

1.3. Principals símptomes en el malalt oncològic avançat

Com hem esmentat prèviament, els símptomes que poden aparèixer en el malalt en situació pal·liativa poden ser molt diversos, canviants i multifactorials. Els símptomes més freqüents en el càncer avançat són el dolor, l'astènia, l'anorèxia, l'ansietat i el deteriorament funcional (2). Un estudi recent va avaluar i comparar la intensitat i el patiment per cada símptoma, i va determinar que els símptomes més intensos i amb major sofriment associat van ser el dolor i l'astènia (11). En la pràctica clínica és essencial identificar i avaluar tots els símptomes de manera sistemàtica, per poder realitzar un maneig òptim i millorar la qualitat de vida del malalt.

En relació amb l'anèmia i el suport transfusional, els símptomes físics més clàssicament dominants són l'astènia i la dispnea.

1.3.1. Astènia

L'astènia és el símptoma més freqüent en malalts pal·liatius (12), està present en un 80% dels malalts i té un impacte significatiu en la qualitat de vida. Sovint està infradiagnosticada i infratractada, i comporta conseqüències físiques, emocionals, socials i econòmiques per al pacient i per als cuidadors, perjudicant considerablement l'estat funcional i la qualitat de vida. Actualment en la literatura s'utilitzen els termes d'astènia i fatiga de manera indiferent en el mateix context. Anteriorment, l'astènia i la debilitat eren termes que descrivien la sensació subjectiva de cansament, i fatiga descrivia el cansament provocat per l'esforç (13). La *Nacional Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (14) defineix la fatiga relacionada amb el càncer com una sensació subjectiva estressant, persistent, de cansament o esgotament físic, emocional i/o

cognitiu, relacionada amb el càncer o amb el seu tractament, que no és proporcional a l'activitat realitzada i que interfereix amb les funcions habituals.

Les causes de l'astènia en el malalt amb càncer solen ser múltiples, entre elles l'augment de citocines proinflamàtores, la caquèxia, el tractament oncològic, l'anèmia, els fàrmacs, els trastorns metabòlics, els canvis hormonals, i la presència d'altres símptomes com dolor, ansietat i insomni (2,12). En ser l'etiologia multifactorial, es recomana un maneig multimodal (15).

El tractament inclou el de les causes potencialment reversibles, el simptomàtic farmacològic i el no farmacològic (veure **taula 1**) (2,16,17). L'anèmia és la causa potencialment més reversible i és la que motiva el present estudi. Les transfusions poden millorar l'astènia deguda a l'anèmia, però falten estudis per determinar quins pacients poden respondre millor, quins no, i la durada de la resposta (18).

Taula 1. Maneig del tractament de l'astènia en cures pal·liatives. Adaptat de UpToDate 2021 (12) i de NCCN Guidelines (14)

Tractament de les causes potencialment reversibles
Anèmia → Transfusió d'hematies, o valorar alternatives (ferroteràpia, estimulants eritropoiesi)
Pèrdua de massa muscular → exercici físic
Depressió → tractament antidepressiu
Hipogonadisme → tractament substitutiu (testosterona)
Infeccions → antibiòtic
Deshidratació → fluidoteràpia
Hipòxia → oxigenoteràpia si hipoxèmia (Sat < 90%)
Alteracions metabòliques o endocrines (p.ex. hipotiroidisme) → correcció
Insomni → mesures d'higiene del son, fàrmacs hipnòtics si és necessari
Dolor → maneig del dolor farmacològic i no farmacològic
Tractament del símptoma
Fàrmacs: glucocorticoides, acetat de megestrol
Altres fàrmacs amb menor evidència científica: metilfenidat, modafinil, anamorelina, ginseng, melatonina
Teràpies no farmacològiques: exercici físic: considerar derivació a rehabilitació (teràpia física i ocupacional) aspectes nutricionals altres: ioga, meditació, psicoteràpia

Els corticoides són els fàrmacs que han demostrat més efectivitat simptomàtica en el control de l'astènia en pacients amb càncer avançat, tot i que els resultats no són del tot conclouents. Les NCCN *guidelines* sobre l'astènia relacionada amb el càncer (*Cancer-Related Fatigue 2021*) (14) aconsellen considerar una pauta curta (2 setmanes) de corticoides (prednisona 20-40 mg o dexametasona 4-8 mg) en els pacients amb càncer avançat i astènia. El benefici del tractament és de curta durada i els seus efectes secundaris a mig termini són importants; per tant, no estan indicats en pacients amb una esperança de vida superior a 4-8 setmanes.

El paper dels psicoestimulants com el metilfenidat o modafenil no està ben definit i l'evidència del seu ús és limitada, principalment en malalts en càncer avançat. Les NCCN *Guidelines Cancer-Related Fatigue 2021*) (14) recomanana considerar psicoestimulants (metilfenidat 5 mg al matí, i incrementar fins 20mg/d) després de descartar altres causes reversibles de fatiga. Es suggereix que la seva eficàcia és major en tractaments perllongats (4 setmanes) que curts (1 setmana).

Altres opcions farmacològiques que s'estan investigant són els andrògens, el megestrol, l'anamorelina, la melatonina i el ginseng (2,19). L'anamorelina és un agonista del receptor de la ghrelina que ha demostrat en alguns estudis millorar l'anorèxia i la caquèxia (increment de la massa corporal magra) augmentant el factor de creixement insulina-like-1 (IGF-1) (20). Tot i que hi ha estudis prometedors, de moment no està autoritzat a Europa. En canvi, al Japó es va autoritzar el desembre de 2020 en pacients amb càncer de pulmó (no cèl·lula petita) i caquèxia (20). Yennurajalingam S et al. (21) han publicat l'any 2022 un estudi longitudinal prospectiu de l'efectivitat en l'astènia d'anamorelina combinada amb activitat física i recomanacions nutricionals, amb resultats preliminars prometedors, demostrant eficàcia en la millora de l'astènia avaluada mitjançant diferents escales (FACT-F, altres), l'activitat, l'anorèxia, la composició corporal i els nivells d'IGF-1.

El ginseng podria tenir potencial efectivitat en l'astènia per càncer. L'arrel de ginseng (*Panax ginseng*) ha estat llargament utilitzada, especialment a la Xina, pel tractament de la fatiga, la debilitat, la disminució de capacitat i concentració i en processos convalescents. S'ha trobat que té una acció directa sobre la cognició/memòria, les alteracions del son, l'ansietat/depressió, el dolor i la capacitat de modular citocines

inflamatòries. El 2015 es van publicar uns resultats preliminars prometedors de l'equip de Yennurajalingam S.(22) amb *Panax ginseng* a dosis altes. Es tractava d'un estudi prospectiu obert, i es va detectar una millora significativa a les dues setmanes de l'astènia (FACT-F i ESAS, als 15 i 30 dies), l'anorèxia i el benestar. No obstant això, el 2017 es va publicar pel mateix equip (23) un assaig clínic randomitzat, doble cec, comparant *Panax Ginseng* vs placebo en malalts amb càncer avançat, i van concloure que la seva efectivitat no era superior a la del placebo, motiu pel qual actualment no hi ha justificació per una recomanació sistemàtica per l'astènia relacionada amb el càncer.

Els aspectes nutricionals també poden tenir un paper important en l'astènia. Tot i així, el suport nutricional no ha demostrat per si sol un efecte beneficiós directe. L'any 2021 es va publicar una revisió d'aspectes nutricionals més centrat en la caquèxia en el càncer que posa de manifest la manca de consens i la necessitat d'ampliar evidència rigorosa en aquest camp (24).

La rehabilitació és aplicable en totes les fases de la malaltia del càncer, des del diagnòstic fins l'etapa terminal, amb diferents intensitats i objectius. Les guies actuals recomanen un programa d'exercici aeròbic lleuger o moderat i teràpies de conservació de l'energia i gestió de la fatiga (14). Hi ha estudis en malalts que estan rebent tractament oncoespecífic o supervivents del càncer, però n'hi ha pocs que avaluin l'impacte de l'exercici físic particularment al final de la vida (18). En la situació pal·liativa, en el que el deteriorament progressiu és inevitable, té uns propòsits diferents que en altres àmbits. Ha de formar part del pla terapèutic multidisciplinar per intentar assolir la màxima autonomia i confort, d'acord amb les limitacions del pacient, tenint en compte els seus desitjos i preferències, i amb la intenció d'obtenir la màxima qualitat de vida possible, tant des del punt de vista físic, com emocional i social (25-27).

1.3.2. Dispnea

La dispnea és un símptoma complex i també prevalent en el malalt oncològic avançat (al voltant d'un 40%), i la freqüència s'incrementa les darreres setmanes de vida. (12,28) Es defineix com experiència subjectiva de dificultat respiratòria i sol estar produïda per més d'una causa, tant relacionada amb el càncer com per processos intercurrents o

comorbiditats. Les causes de la dispnea en el malalt pal·liatiu poden ser múltiples (28) com obstrucció tumoral de les vies aèries, broncoespasme, secrecions respiratòries, paràlisi de la corda vocal, alteracions del parènquima pulmonar (tumoral, pneumònia, insuficiència cardíaca, resecció pulmonar, pneumonitis per antineoplàsics), alteracions vasculars (tromboembolisme pulmonar), debilitat de la musculatura toràcica, causes sistèmiques (entre elles l'anèmia) o presència d'altres símptomes relacionats. La **taula 2** mostra el maneig de la dispnea en el malalt pal·liatiu (28).

Taula 2. Maneig de la dispnea en cures pal·liatives. Adaptat de UpToDate 2021 (28)

Tractament de les causes potencialment reversibles
Pneumònia → Antibioteràpia
Tromboembolisme pulmonar...→ Anticoagulació
Vessament pleural → Drenatge pleural
Broncospasme → Tractament broncodil·latador, corticoides
Limfangitis carcinomatosa → corticoides, diürètics
Insuficiència cardíaca → tractament específic
Anèmia → suport transfusional, ferroteràpia
Altres: pneumonitis per radioteràpia o immunoteràpia, síndrome de vena cava superior
Oxigenoteràpia si hipoxèmia
Opioides sistèmics (preferentment morfina)
Maneig multidisciplinar
Rehabilitació
Tècniques de respiració
Aire fresc a la cara (V2 branca trigemin)
Tècniques de conservació d'energia

La dispnea per causes intercurrents sol millorar amb el tractament etiològic (p.ex. antibiòtics per pneumònia, anticoagulació per tromboembolisme pulmonar). La majoria de guies contemplan el suport transfusional quan es considera que la dispnea està provocada per anèmia (13).

1.4. Anèmia en el malalt oncològic avançat

L'anèmia es defineix com el valor d'hemoglobina (Hb) en sang menor de 13 g/dl en homes i de 12 g/dl en dones. És molt freqüent en els pacients amb càncer avançat (60-77%) (29).

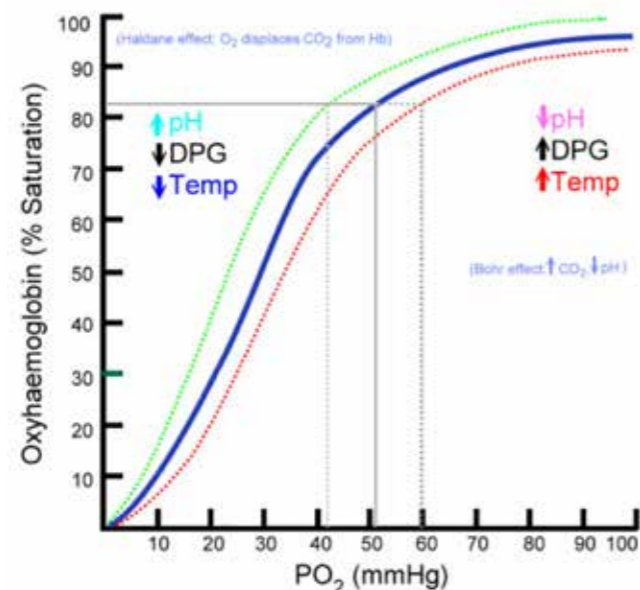
Té un impacte negatiu en l'astènia, la qualitat de vida, i també a la resposta als tractaments antitumorals i a la SV (30). En un estudi prospectiu de 888 pacients amb càncer (31), la freqüència de l'anèmia va ser del 63%, i aquesta es va incrementar en càncer avançat (79% en malaltia metastàtica estadi IV) i amb el deteriorament funcional (76% en malalts amb Index de Karnofsky (IK) 30-40, 91,7% en IK 10-20).

L'etiologia de l'anèmia en aquest context sol ser multifactorial (29). Les causes en el malalt amb càncer poden ser degudes a efectes directes de la neoplàsia (hemorràgia tumoral, invasió de moll d'os), a factors químics produïts pel tumor (citoquines inflamatòries o autoanticossos), o al tractament antineoplàstic (quimioteràpia, radioteràpia, inhibidors de la tirosin-kinasa, anticossos monoclonals).

Els símptomes principals de l'anèmia són l'astènia, pal·lidesa, somnolència, cefalea, vertigen, dispnea i inactivitat (32). Els símptomes varien en funció de la velocitat d'instauració de l'anèmia, la seva gravetat, el canvi compensatori del volum sanguini i de la despesa cardíaca del pacient. L'anèmia crònica generalment és més ben tolerada a causa de l'expansió compensatòria del volum de plasma intravascular, l'augment de la despesa cardíaca, la vasodilatació, l'augment del flux sanguini per la disminució de la viscositat, i, sobretot, l'augment de 2,3-difosfoglicerat que desplaça la corba de dissociació de l'oxihemoglobina a la dreta, afavorint l'alliberació d'oxigen als teixits (**figura 1**). És possible que els mecanismes compensatoris en el malalt oncològic avançat no siguin òptims. La relació entre l'anèmia, l'astènia i la dispnea en aquest context no està suficientment determinada (29).

Figura 1. Corba de dissociació estàndard de l'oxihemoglobina. Font: 2022, StatPearls

Publishing LLC (33)



Atès que l'anèmia és una causa freqüent d'astènia i aquest és un símptoma molt habitual en els malalts amb càncer i que limita la seva capacitat funcional, és essencial la seva detecció per identificar les diferents intervencions que puguin millorar la qualitat de vida del pacient. (30,34,35)

Tot i l'elevada prevalença i símptomes associats, la recerca en cures paliatives de l'anèmia i les guies de maneig d'aquest símptoma en aquesta subpoblació són molt escasses (36). Les indicacions pel maneig en malalts amb malaltia avançada no són extrapolables als malalts pal·liatius (37). Mañas MD et al. (38), en un estudi prospectiu realitzat a una UCP durant 1 any, van observar que les causes eren multifactorials, majoritàriament per quimioteràpia o per trastorns crònics, i que els tumors que més freqüentment en presentaven eren el gastrointestinal i l'urollògic.

El suport transfusional és el tractament més habitual per l'anèmia simptomàtica en pacients amb càncer avançat que requereixen una recuperació ràpida clínica i de l'Hb. Tot i això, existeixen altres tractaments potencialment útils com la ferroteràpia.

1.5. El suport transfusional com a teràpia

La transfusió de sang i d'altres components sanguinis és una teràpia fonamental que ha permès salvar vides i millorar la salut i la qualitat de vida de moltes persones.

El valor de la sang humana està documentat des l'antiguitat. La sang és el teixit que més ha motivat creació literària i rituals. La cultura grega ens transmet, ja des dels seus orígens, el valor de la sang i el seu doble simbolisme. Per una banda, en un món estratificat en dos plànols, el dels déus i el dels homes, la sang mostra la gran diferència entre ells. Per als déus, per a qui no existeix la mort, la immortalitat està representada per l'absència de sang. Ells tenen "*licor*", en oposició als mortals que tenen "*haima*", sang. En una cultura èpica com aquella, en un univers guerrer, la sang és la símbol més freqüent de la mort (39). Però per altra banda, com ens mostra l'Odissea d'Homer, el fet de veure la sang de les víctimes immolades en ritual de sacrifici, també comporta que els morts puguin recuperar la consciència i comunicar-se amb els vius, com es mostra en alguns versos de l'Odissea (40). Aquest seria un símbol actual de transfusió i de vida.

En la cultura maia, la sang era vista com una potent font de nutrició, força i valentia (41). El *Popol Vuh* és un llibre que recull gran part de la sabiduria i tradicions de la civilització maia, i relata com es realitzava el sacrifici humà en la per fer una ofrena de sang als déus.

L'ús de la sang per transfusió sanguínia en humans es va realitzar per primera vegada procedent de sang d'ovella el 1667 pel metge Jean Baptiste Denys. Després de diversos experiments frustrats, no va ser fins el 1818 que es van realitzar les primeres transfusions entre humans amb èxit, portades a terme per James Bludell.

Alguns avenços importants van ser el descobriment a principis del segle XX dels grups sanguinis ABO per Landsteiner, l'ús de proves creuades per evitar reaccions transfusionals (Ottenberg, 1907) i el factor Rh (Landstein et al, 1940). En anys posteriors es va seguir avançant en la teràpia transfusional i en els mètodes de conservació. El 1935 es va crear el primer Banc de sang per poder dotar ràpidament d'hemoderivats als serveis de Cirurgia de la Clínica Mayo (Rochester, Minnesota, EEUU). El 1949 es

va fundar el primer Banc de Sang a Espanya (F. Duran). Des d'aleshores els progressos han estat molt ràpids fins l'actualitat: millores en la seguretat, ús de tècniques, formació, material, transport, desfragmentació de la sang, conservació dels elements sanguinis, distribució a hospitals, etc (42,43).

El Banc de Sang i Teixits de Catalunya és una empresa pública del Departament de Salut de la Generalitat adreçada a abastir i garantir el bon ús de les donacions de sang i teixits a Catalunya. Actualment és un dels bancs de sang més importants del món. Per garantir el subministrament de components sanguinis a tot Catalunya, realitza una gestió integral del procés de la sang, des del punt de partida de la donació fins al final del procés, la transfusió (model "vena a vena"). Així, s'incrementa la seguretat, la garantia i les bones pràctiques d'utilització, de manera eficaç i eficient (44). Tanmateix, impulsa iniciatives per tal d'ajustar al màxim la donació a les necessitats de transfusió, sensibilitzant també els equips mèdics de l'escassetat del recurs i l'optimització de l'ús.

La sang és universal però és un bé escàs. Actualment encara no està garantit l'accés de totes les persones que la necessiten, particularment en països en desenvolupament. En aquest mateix sentit, també és essencial adequar el bon ús de la transfusió a qui la necessita (45).

La disponibilitat dels concentrats d'hematies no només és limitada sinó que pot comportar riscos al receptor. És ben conegut que no s'ha de transfondre si els beneficis esperats no superen els riscos o bé si no produeixen cap benefici.

La transfusió d'hemoderivats té particularitats diferencials respecte a altres mesures terapèutiques com els medicaments. Malgrat que han passat més de 100 anys des de les primeres transfusions terapèutiques, l'única font disponible de components sanguinis segueix essent la donació de sang, voluntària i no remunerada en el nostre país (46). Es tracta d'un acte generós de la societat, que dóna confiança al personal sanitari sobre el seu bon ús.

Aquests fets obliguen a realitzar un ús òptim de la sang, amb una indicació apropiada, responsable, racional i justa.

1.5.1. Suport transfusional d'hematies en la població general

L'efecte terapèutic demostrat de la transfusió d'hematies és augmentar transitòriament la capacitat de transport d'oxigen de la sang als teixits en els pacients amb anèmia. Cal tenir en compte que el seu benefici és transitori i que l'anèmia reapareix si no s'aplica o no existeix un tractament etiològic eficaç. Per altra banda, la transfusió també comporta riscos (46).

La seguretat de l'AT es recolza en una correcta indicació (basada en una valoració minuciosa del benefici/risc) i l'elecció d'una dosi correcta. La prescripció de teràpia transfusional és un acte de responsabilitat individual. (46) El malalt ha d'estar ben informat dels riscos i beneficis de la transfusió, i dels tractaments alternatius. Ha de prendre la decisió de manera lliure i voluntària, i té el dret d'acceptar o refusar el procediment.

Com indiquen les guies, l'etiologia de l'anèmia s'hauria d'investigar sempre. La transfusió s'ha de restringir en les etiologies que no disposen d'un tractament alternatiu (p. ex. ferro, àcid fòlic, vitamina B12) o als pacients en els que l'anèmia produeixi símptomes o signes d'hipòxia tissular (46).

L'objectiu del suport transfusional d'hematies és augmentar la capacitat de transport d'oxigen als teixits, quan no es disposa de cap teràpia alternativa o no es pot esperar a que aquesta faci efecte. Per tant, la única indicació del suport transfusional des del punt de vista fisiològic és incrementar l'oxigenació tissular en pacients anèmics. S'ha demostrat que la transfusió d'hematies és més eficaç quan es prescriu en pacients amb dèbit tissular d'oxigenació documentat, evitant així transfusions innecessàries (47). En el futur seria interessant integrar com a criteri d'indicació paràmetres fisiològics d'oxigenació tissular cerebral (48). Com a exploracions complementàries no invasives per avaluar l'estat d'oxigenació tissular cerebral, s'ha utilitzat l'oximetria cerebral, sobretot en pacients crítics de cirurgia vascular o cardíaca. Es tracta d'una tècnica no invasiva per monitoritzar canvis en el metabolisme cerebral d'oxigen. El mètode es basa en la tecnologia NIRS ("near infrared spectroscopy"). S'emeten fotons de llum a prop de l'infraroig ("NIR") a la pell del front del pacient. Aquesta tècnica és poc habitual actualment en la pràctica clínica diària de les plantes d'hospitalització.

Existeixen guies i recomanacions de societats científiques (46,49,50) sobre l'ús dels components sanguinis, per facilitar una pràctica transfusional homogènia i eficient. La indicació ha de fonamentar-se en el millor judici clínic avaluant l'etiologia de l'anèmia, el volum de l'hemorràgia, la intensitat de l'anèmia (mesurada per la xifra d'Hb) i la repercussió clínica actual o previsible de l'anèmia.

A la pràctica clínica, la decisió de transfondre se sol prendre pel criteri de xifra d'Hb, però la indicació s'ha d'individualitzar i ha de tenir en compte el context clínic (46,51).

Les guies clíniques indiquen que no existeix un llindar d'Hb o d'hematòcrit que es pugui prendre com a criteri únic i universal per a la transfusió d'hematies. En els pacients sense factors de risc cardiovascular, la transfusió està indicada en xifres d'Hb per sota de 7-8 g/dl i gairebé mai en xifres superiors a 9-10 g/dl. Excepte en casos justificats, no es recomana mantenir xifres d'Hb per sota de 7-8 g/dl de manera perllongada. En pacients amb factors de risc cardiovascular (sobretot malaltia coronària) el llindar mínim d'Hb ha de ser més alt, al voltant de 9 g/dl. El pacient amb anèmia simptomàtica haurà de ser transfós, independentment dels llindars d'Hb esmentats.

Tenint en compte la xifra d'Hb, la *Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular*, en la seva darrera guia sobre transfusió (46) indica les següents recomanacions:

- Hb < 7 g/dl: transfondre encara que el malalt estigui asimptomàtic.
- Hb 7-8 g/dl: transfondre en malalt simptomàtic; no transfondre en anèmia crònica si el malalt està asimptomàtic i clínicament estable.
- Hb 8-9 g/dl: transfondre en pacients amb factors de risc cardiovascular (sobretot malaltia coronària). Si no hi ha factors de risc cardiovascular, rarament està indicat.

Aquestes recomanacions concorden amb les de la *Sociedad Española de Oncología Médica* (SEOM) (30) i l'*European Society for Medical Oncology* (35).

Independentment de la xifra d'Hb, es recomana transfondre sempre que el pacient presenti símptomes o quan no existeixi tractament etiològic eficaç per a l'anèmia i

sigui probable que la transfusió millori la capacitat funcional (46). Un aspecte comú en totes les guies és la necessitat d'arribar a l'equilibri entre el benefici de tractar l'anèmia i evitar transfusions innecessàries, amb els seus potencials riscos i costos associats (51).

Habitualment es recomana transfondre la dosi mínima necessària per assolir l'efecte desitjat, tenint en compte la volèmia estimada del pacient, el pes, la situació clínica i l'evolució previsible. A la pràctica, la dosi mínima sol ser d'un concentrat d'hematies (46). En un adult normal de 70 Kg, la transfusió d'un concentrat sol incrementar la xifra d'Hb 1 g/dl i l'hematòcrit un 3% (52).

Els factors clínics que més recolzen la indicació de transfusió d'hematies són: símptomes i signes d'hipòxia tissular no explicables per hipovolèmia (taquicàrdia, síncope, angina, dispnea) i factors de risc cardiovascular (edat < 65 anys i antecedent d'insuficiència cardíaca, cardiopatia isquèmica o valvular i malaltia cerebrovascular).

Malgrat que actualment la transfusió de components sanguinis és molt segura, cal tenir en compte els riscos, donat que persisteix un risc microbiològic mínim (transmissió d'agents infecciosos) i d'altres complicacions posttransfusionals (53). Les reaccions adverses poden ser agudes o retardades, i alhora d'origen immunològic o no immunològic. La reacció adversa més freqüent i lleu és la reacció transfusional febril no-hemolítica, i una altra reacció comú que es pot prevenir és la associada a sobrecàrrega circulatòria per hipervolèmia, sobretot en el pacient ancià, en cardiopaties o insuficiència renal (46). La mortalitat per una reacció adversa és molt baixa (1/200000-420000 unitats), però no menyspreable (53).

La pandèmia per *coronavirus disease 2019* (COVID-19) ha posat més de manifest que la sang és un recurs escàs, molt valuós i amb un temps d'emmagatzematge limitat. Shander A et al. (54), en un article publicat el 2020, exposa que la situació de pandèmia per COVID-19, va fer disminuir de manera dràstica les donacions i les reserves. Els impediments pel subministrament de sang es van veure incrementats, doncs molts centres de donació van tancar temporalment i el nombre de donants va disminuir (per distanciament social, malaltia o quarantena). Per altra banda, exposa que persisteixen dubtes sobre la seguretat de la sang. Tot i que no hi ha evidència de que el

virus es pugui transmetre mitjançant la transfusió de sang al·logènica, com també ho determina algun article més recent (55), els riscos infecciosos potencials de nous gèrmens també s'han de tenir en compte. En aquest article, un grup nombrós d'autors internacionals van demanar implementar de manera immediata i global el *Patient Blood Management* (PBM), que es defineix com un conjunt d'estratègies terapèutiques, basades en l'evidència científica, per optimitzar els resultats mèdics i quirúrgics. Consisteixen en la gestió clínica i la preservació de la pròpia sang d'un pacient, o en l'aplicació oportuna de conceptes basats en l'evidència per mantenir la concentració d'Hb, optimitzar l'hemostàsia i minimitzar la pèrdua de sang. En el context del pacient quirúrgic, l'objectiu és millorar l'estat del pacient abans de la cirurgia, minimitzar el sagnat durant l'acte quirúrgic i prevenir o evitar la sobretransfusió sanguínia.

L'Organització Mundial de la Salut (OMS) ha destacat la importància de l'aplicació de models de PBM des de 2010 i la Unió Europea des de 2017 (56). El projecte del model *Madurity Assessment Model for Patient Blood Management* (MAPBM) (57,58) és una eina útil perquè els hospitals puguin avaluar i desenvolupar els seus programes de gestió de la sang del pacient, facilita als hospitals l'adequació de la transfusió i esdevé clau per a una bona gestió de les reserves de sang hospitalàries. L'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques en va ser impulsor, i ha estat implementat a un gran nombre de centres hospitalaris de l'estat espanyol. Així ho destaca Bisbe E et al. (58), en l'article publicat el 2021 a la revista *Blood Transfusion*.

L'efectivitat de la transfusió d'hematies en la població general és molt variable i depèn del volum dels productes sanguinis transfusos, de la patologia subjacent que condueix a la transfusió i de les característiques del pacient. El resultat de la transfusió sempre s'ha d'avaluar a la pràctica clínica, sigui amb criteris clínics (millora de la síndrome anèmica) i/o criteris analítics (xifra d'Hb o hematòcrit) (46).

1.5.2. Suport transfusional d'hematies en el malalt oncològic avançat

El suport transfusional forma part de les possibilitats del pla terapèutic del malalt oncològic avançat amb anèmia. Tanmateix, pocs estudis han avaluat l'efectivitat del suport transfusional en cures pal·liatives; l'evidència és molt limitada i no existeixen criteris establerts clars.

Existeixen a la literatura diverses revisions sobre els estudis que han avaluat el benefici del suport transfusional en els malalts pal·liatius: Hernandez et al. (59) (2020), Raval J (60) (2019), Brown E (36) (2019), Chin-Yee N et al. (61) (2018), Torres M et al. (62) (2014) i Preston N et al. (29) (*Cochrane Database* 2012). Totes elles coincideixen en què la literatura és molt escassa, que els símptomes més freqüents pels que se sol transfondre són l'astènia (anomenada com a astènia, fatiga, debilitat o cansament) i la dispnea (59,63), que sol detectar-se benefici temporal (< 14 dies) en l'astènia i la dispnea però habitualment sense escales validades ni objectives. Altres aspectes menys avaluats en els estudis han estat la millora de la xifra d'Hb, la SV, la qualitat de vida (mesurada en escales) i els efectes adversos. És comú en tots els estudis una SV al voltant de 30-40 dies posttransfusional (60), però no existeixen resultats concloents en la relació entre el suport transfusional i l'increment de SV. Les reaccions adverses solen ser mínimes o no descrites.

Totes les revisions conclouen que manquen estudis de qualitat per conèixer el benefici transfusional en aquesta subpoblació, la durada i magnitud de l'efecte, i d'això se'n deriva que no existeixin guies clíniques basades en l'evidència. Per altra banda, són molt escassos els treballs que avaluen els factors relacionats amb el potencial benefici transfusional (64-66). Així doncs, la presa de decisió en la transfusió sol ser complexa per no disposar d'informació sòlida ni guies en aquesta població basades en l'evidència científica.

La revisió de *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2012) (29) va intentar identificar si la transfusió de sang és un tractament útil en pacients amb càncer avançat que presenten anèmia. Només va identificar l'existència de 12 estudis observacionals de baixa qualitat i cap assaig clínic randomitzat. Aquests estudis indicaven que al voltant del 7% de malalts amb càncer avançat rebien suport transfusional, principalment per control de l'astènia o la dispnea. Del 31% al 70% de pacients que van rebre una transfusió milloraven l'astènia i la dispnea als 2-3 dies de la transfusió, però el benefici era transitori i aquesta millora disminuïa en un període de 2 setmanes.

Hernández E et al. (59), en una revisió sistemàtica més recent (2020), també van destacar l'escassa evidència científica en aquest tema, essent la majoria descriptius. Estudis observacionals recents mostren una gran variabilitat de resultats, i posen de

manifest la complexitat de la decisió de transfondre a cures pal·liatives, remarcant la necessitat de realitzar estudis que indiquin quins pacients poden beneficiar-se més de les transfusions (67).

Com hem esmentat, en la població general les guies clíniques (46) recomanen la transfusió d'hematies si es considera que l'increment de xifra d'Hb millorarà la capacitat funcional i la qualitat de vida del pacient. No obstant, aquest criteri és difícil de definir i de preveure en el malalt en situació pal·liativa. Es tracta de malalts amb molts símptomes, canviants i multicausals i amb deteriorament funcional greu i mal pronòstic a curt termini. Segons alguns autors, la decisió s'hauria de basar en diversos factors: la gravetat de l'anèmia, la intensitat dels símptomes i el seu impacte en el pacient, el grau en que l'anèmia està contribuint en aquests símptomes, les alternatives de tractament i el pronòstic de vida, avaluant risc-benefici (36).

En la pràctica clínica habitual en cures pal·liatives, es considera apropiada la transfusió d'hematies quan el valor d'Hb és menor o igual a 8 g/dl, la SV esperada és major d'una setmana, i existeixen símptomes potencialment millorables com l'astènia i la dispnea. Cal tenir en compte que el suport transfusional és un recurs limitat, que pot comportar un risc per al malalt i ingressos hospitalaris evitables.

1.6. Justificació de l'estudi

Tal i com hem exposat prèviament, l'astènia i la dispnea són símptomes freqüents, que provoquen malestar al malalt oncològic avançat i que sovint estan provocats per l'anèmia. El suport transfusional pot suposar un tractament efectiu per a la millora d'aquests símptomes en determinats malalts. La literatura de la que disposem fins avui ens posa en de manifest que són necessaris més estudis per determinar l'efectivitat de la transfusió de sang al malalt oncològic en situació pal·liativa i, en particular, per determinar quins pacients presenten majors probabilitats de respondre. Cal valorar en cada cas el potencial benefici simptomàtic de tractar versus evitar transfusions innecessàries.

En aquest treball ens centrarem en analitzar l'efectivitat clínica del suport transfusional en malalts amb càncer avançat amb anèmia. Tot i la complexitat dels malalts i la multifactorialitat dels símptomes, amb el present estudi s'espera obtenir uns resultats que permetin elaborar una guia de pràctica clínica per orientar les decisions de transfusió en el malalt amb càncer avançat en situació de final de vida ingressats a una UCP.

2. HIPÒTESI _____

La transfusió d'hematies proporciona benefici clínic en determinats malalts amb càncer avançat que presenten anèmia simptomàtica.

3. OBJECTIUS

3.1. Objectiu principal

Avaluar l'efectivitat de la transfusió d'hematies en l'astènia, la dispnea, la capacitat funcional i la millora clínica global en els malalts amb càncer avançat ingressats en una UCP.

3.2. Objectius secundaris

1. Descriure la freqüència i característiques dels malalts oncològics transfosos en una UCP.
2. Avaluar l'efectivitat de la transfusió d'hematies en les variables secundàries: delírium, somnolència diürna, alentiment mental, benestar, hemorràgia.
3. Analitzar els factors relacionats amb la resposta clínica i funcional.
4. Elaborar un arbre de decisió amb els factors que prediuen l'efectivitat del suport transfusional en l'astènia.

4. PACIENTS I MÈTODES

4.1. Disseny de l'estudi

Estudi observacional ambispectiu quasiexperimental realitzat en pacients amb malaltia oncològica o hematològica avançada ingressats en una Unitat de Cures Pal·liatives (UCP) durant 10 anys consecutius (2009- 2018).

L'estudi va ser de caràcter ambispectiu, és a dir, va constar d'una part retrospectiva i d'una altra prospectiva. Des de l'any 2016 en que es va iniciar l'estudi, es van recollir retrospectivament les dades des de l'1 de gener de 2009 al 31 de desembre de 2015, i es va iniciar una recollida de dades prospectiva de l'1 de gener de 2016 al 31 de desembre de 2018. En la part retrospectiva de l'estudi, els malalts es van detectar mitjançant el llistat de totes les transfusions realitzades a la UCP durant el període 2009-2015, informació aportada pel Servei de Transfusió del Parc de Salut Mar (PSMAR). A partir de 2016, es van recollir sistemàticament tots els malalts transfosos a la UCP de manera prospectiva, i després també es van corroborar les dades amb el llistat de transfusions d'aquest període.

S'entén per disseny quasiexperimental el que busca establir relacions causa-efecte d'una intervenció, però no hi ha aleatorietat en l'assignació dels individus als grups experimentals o de control, o bé no existeix grup control. El disseny més habitual d'aquest tipus d'investigació és l'estudi "abans-després", d'un sol grup o amb un grup control no equivalent. Es mesura i compara la variable resposta abans i després de l'exposició. En el present estudi la intervenció realitzada va consistir en la transfusió de concentrats d'hematies en els malalts amb síndrome anèmica i criteris de transfusió. Es van avaluar les variables abans i després de la transfusió en el mateix malalt.

La finalitat de l'estudi va ser avaluar l'efectivitat clínica i funcional del suport transfusional en els malalts oncològics ingressats a la UCP.

4.2. Àmbit d'estudi

L'estudi, unicèntric, es va realitzar a la UCP del PSMAR, i va comptar amb la col·laboració del Servei de transfusió del PSMAR. La UCP és una unitat d'hospitalització sociosanitària o d'atenció intermèdia on es realitza una atenció integral i activa a les persones amb malaltia avançada i terminal, la majoria amb diagnòstic oncològic (80%). L'objectiu és millorar la qualitat de vida de les persones en situació de final de vida i les seves famílies segons les seves necessitats, optimitzant el control de símptomes físics i emocionals, sempre prioritant el benestar i confort. L'atenció es basa en el treball interdisciplinari, de manera integrada entre l'equip mèdic, d'infermeria, treball social, psicòleg/a, i en coordinació amb altres professionals implicats com el psiquiatre, el servei de rehabilitació (metge rehabilitador, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional), el voluntariat i els musicoterapeutes.

La unitat disposa de 16 llits, amb una mitjana de 350 ingressos/any, una estada mitjana de 15 dies i una mortalitat durant l'ingrés del 70%. Cal esmentar que aquesta unitat va estar ubicada a l'Hospital de l'Esperança fins el 27 de juliol de 2016, data en que va ser traslladada al Centre Fòrum de l'Hospital del Mar, on està situada actualment. Malgrat el canvi d'ubicació, la unitat ha format part de la mateixa institució.

Durant tot el període d'estudi (2009-2018) es va mantenir la mateixa dinàmica de treball, un mateix perfil de malalts ingressats, un equip mèdic estable i amb coneixements especialitzats en cures pal·liatives. Cal esmentar que durant tot el període d'estudi l'equip de la unitat va estar format quasi sempre pels mateixos professionals. Concretament l'equip mèdic va ser el mateix. Dins d'aquest equip mèdic, la doctoranda hi va treballar sempre com a metgessa de la unitat, i aquest fet va facilitar l'homogeneïtat en la recollida de la informació i en la sistemàtica i forma en que es van elaborar els cursos clínics i tota la resta de la documentació clínica.

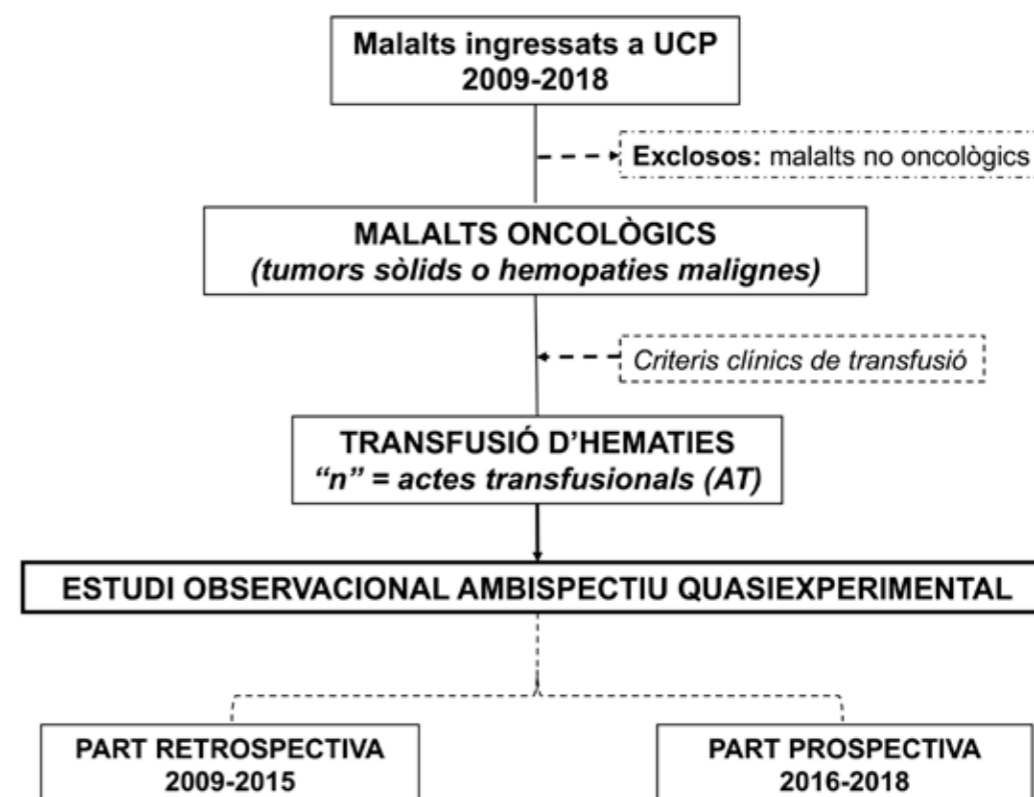
En tractar-se d'un disseny ambispectiu, aquests aspectes van ser rellevants per assegurar la fiabilitat de la recollida de dades retrospectiva, tenint en compte que a més a més es disposaven de dades completes de tots els actes transfusionals dels anys anteriors. El curs clínic informatitzat seguia la mateixa sistemàtica de registre a la història clínica que en la part prospectiva de l'estudi.

D'aquesta manera es va garantir l'homogeneïtat en l'àmbit de realització de l'estudi durant els 10 anys, tant en els dos centres on va estar ubicada la UCP com en la part retrospectiva i prospectiva.

4.3. Esquema de l'estudi

L'esquema de l'estudi es mostra a la figura 2.

Figura 2. Esquema de l'estudi



Es defineix acte transfusional (AT) com el procés complet de transfusió d'hemoderivats, des de l'inici de la infusió del primer concentrat fins el final del darrer concentrat. Pot englobar l'administració d'un o més concentrats d'hemoderivats, i pot durar més de 24 hores.

4.4.4. Criteris de transfusió

Seguint els criteris de decisió de la pràctica clínica habitual en el malalt oncològic avançat l'atenció pal·liativa (13,38,68), es va realitzar suport transfusional en malalts que presentaven síndrome anèmica i totes les següents característiques:

- Anèmia simptomàtica amb xifra d'Hb menor o igual a 8 g/dl, o bé anèmia amb xifra d'Hb entre 8-9 g/dl, en malalts amb símptomes relacionats amb l'anèmia potencialment millorables amb suport transfusional.
- IK > 20
- Supervivència (SV) esperada major d'una setmana.

La presa de decisions va ser individualitzada, tenint en compte el criteri clínic de l'equip mèdic i els desitjos del malalt.

Tal i com es detallarà a l'apartat d'ètica, la realització de l'estudi no va modificar en cap cas la pràctica clínica habitual de suport transfusional a la UCP.

4.4.5. Criteris de retirada durant el seguiment

- Actes transfusionals realitzats en malalts en els que no fos possible realitzar un mínim d'una avaluació posttransfusional (D2 no avaluable), per qualsevol motiu (èxitus, alta, trasllat a altres unitats d'hospitalització).
- En la part retrospectiva, els actes transfusionals en els que no es poguessin valorar les variables principals de manera objectiva en la història clínica informatitzada.
- En la part prospectiva, malalts transfosos que per a qualsevol motiu decidissin per voluntat pròpia no continuar amb l'estudi.

4.4.6. Criteris de finalització

- Actes transfusionals en els que es va completar tot el seguiment del malalt (D0, D2, D7, D14).
- Actes transfusionals en malalts en que es va poder avaluar D0 i D2, però que no poguessin continuar el seguiment per diferents motius (èxitus, alta o trasllat a un altre centre).
- Malalts que sota criteri clínic requerissin una nova transfusió abans de finalitzar el seguiment de 14 dies. Així doncs, finalitzava l'avaluació d'un AT i s'iniciava una valoració d'un altre AT.

4.5. Recopilació de dades

La recollida de dades, el registre al quadern de recollida de dades (QRD) (annex 4) i el traspàs de les dades al full de càlcul es va realitzar sempre pel mateix equip mèdic que havia atès els malalts, en el que estava inclosa la mateixa doctoranda. Tant en la part de l'estudi retrospectiu com en el prospectiu les variables registrades van ser homogènies i es van integrar en el mateix full de càlcul.

En el QRD es van registrar les variables demogràfiques, clíniques, analítiques i funcionals, en els quatre temps establerts (D0, D2, D7, D14). Les dades es van introduir a un full de càlcul de Microsoft Excel® (Windows).

La recollida de dades es portà a terme en dos fulls de càlcul d'Excel®:

1. Tots els pacients oncològics (es van excloure els no oncològics) ingressats a la UCP durant el període 2009-2018 (transfosos i no transfosos) (n= pacients). D'aquest full de càlcul es van obtenir les dades demogràfiques i clíniques bàsiques de tota la població, la freqüència transfusional, i les característiques dels malalts transfosos i no transfosos.

2. Tots els actes transfusionals realitzats en el període 2009-2018 (n=AT). D'aquest full de càlcul es van obtenir els resultats principals de l'estudi, corresponents a les característiques dels AT i la seva efectivitat.

A la part retrospectiva de l'estudi els AT es van identificar mitjançant el registre de transfusió d'hemoderivats del Banc de Sang del Parc de Salut Mar. A la part prospectiva, es van recollir sistemàticament les transfusions a mesura que es realitzaven, però a posteriori també es va comprovar el llistat amb el registre de transfusions d'hemoderivats del Banc de Sang.

La recollida de dades a la història clínica informatitzada es va realitzar a partir de:

- Els cursos clínics i informes mèdics (realitzats pel mateix equip mèdic, amb la mateixa sistemàtica),
- Les dades analítiques,
- El registre de medicaments administrats,
- La trajectòria d'infermeria.

Si alguna variable no estava reflectida a la història clínica, es registrava al QRD com a "no avaluable".

En la part prospectiva, es van combinar les dades recollides mitjançant l'aplicació directa de les escales i qüestionaris al pacient amb la revisió de la història clínica informatitzada.

4.6. Variables analitzades

El resum de les variables recollides es mostra a la **taula 3**.

4.6.1. Variables principals

Síntomes principals (D0,D2,D7,D14)

- **Astènia:** va ser la variable més important de l'estudi. Es va diagnosticar segons els criteris de *Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10)* que defineixen l'astènia (o fatiga) d'origen oncològic ("*fatiga relacionada con neoplasia (maligna)*") (annex 5.1). La intensitat es va avaluar mitjançant l'escala Likert 0-4 (0: no, 1: lleu, 2: moderada, 3: intensa, 4: greu). L'anàlisi de la variable es va realitzar de dues formes: com a variable quantitativa discreta i com a variable qualitativa ordinal.
- **Dispnea:** la intensitat es va avaluar mitjançant l'escala Likert 0-4, (0: no, 1: lleu, 2: moderada, 3: intensa, 4: greu). L'anàlisi de la variable es va realitzar de dues formes: com a variable quantitativa discreta i com a variable qualitativa ordinal.
- **Estat funcional** en el procés de la transfusió:
 - *Performance status (PS)* (D0, D2, D7, D14), mitjançant l'escala *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* (0-4) (annex 5.2). Variable qualitativa ordinal.
 - Capacitat per seure (D0, D2, D7, D14), mitjançant les categories: 0: No ho realitza; 1: Sí, amb ajuda per transferències; 2: Sí, sense ajuda (autònom). Variable qualitativa.
 - Capacitat per deambular (D0, D2, D7, D14), mitjançant les categories: 0: No ho realitza; 1: Sí, amb ajuda per transferències; 2: Sí, sense ajuda (autònom). Variable qualitativa.
- **Evolució clínica global:** estat clínic del pacient mitjançant la subescala d'Impressió Clínica Global (CGI-I), avaluada pel professional mèdic (annex 5.3, apartat de "Millora global") (69,70). Variable com qualitativa ordinal.

Es va aplicar a D2 i a D7. Inclou les següents categories: 1: Molt millor; 2: Moderadament millor; 3: Lleument millor; 4: Sense canvis; 5: Lleument pitjor; 6: Moderadament pitjor; 7: Molt pitjor; 0: No avaluat.

A la pràctica clínica habitual de cures pal·liatives tots els símptomes són avaluats i registrats sistemàticament de manera continuada (la seva presència i intensitat), de manera que en la part retrospectiva es va poder obtenir la informació de la història clínica informatitzada.

4.6.2. Variables secundàries

- **Variables socio-demogràfiques de tots els malalts oncològics** ingressats a UCP durant el període d'estudi (transfesos i no transfesos): edat, gènere, procedència, destinació i dies d'estada.
- **Variables funcionals dels malalts transfesos a l'ingrés i alta, mitjançant:**
 - **Índex de Karnofsky** a l'ingrés (annex 5.4).
 - **Índex de Barthel** a l'ingrés i a l'alta (en cas dels malalts que són donats d'alta a domicili o altres centres) (annex 5.5).
 - **ECOG (PS)** a l'ingrés i a l'alta (annex 5.2).
- **Variables clíniques dels malalts transfesos:**
 - **Neoplàsia:** tumor sòlid o hematològica.
 - **Localització** de la neoplàsia primària i **grau d'extensió** de la malaltia oncològica (localitzada, regional, disseminada).
 - **Comorbiditat**, mitjançant l'Índex de Comorbiditat de Charlson (annex 5.6). Es va registrar també de manera independent si el malalt presentava insuficiència cardíaca o malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC).
 - **Causa principal de l'anèmia:** malaltia hematològica maligna, hemorràgia (tumoral o no tumoral), infiltració medul·lar tumoral, carencial, mielosupressió

(per quimioteràpia o radioteràpia), insuficiència renal crònica, anèmia de trastorns crònics, desconeguda, multifactorial, altres.

- **Gravetat clínica aguda de l'anèmia:** "De lleu a greu", o bé "Extremadament greu", que indica potencial mort imminent si no es realitzés AT (per la rapidesa d'instauració i/o pel nivell d'Hb). La categoria "de lleu a greu" correspon als graus 2-3 dels nivells de gravetat de l'anèmia segons "Common Terminology Criteria for Adverse Events" (30,71), i la categoria "extremadament greu" es correspon al grau 4 de la classificació esmentada.
- **Avaluació d'altres símptomes** (no inclosos en variables principals sinó secundàries):
 - **Dolor (D0):** avaluada mitjançant l'escala Likert 0-4 (0: no, 1: lleu, 2: moderada, 3: intensa, 4: greu). No es va avaluar a D2-D14 i no es va incloure en l'anàlisi qualitativa perquè es considera que no té cap relació clínica amb l'efectivitat del suport transfusional.
 - **Variables relacionades amb l'estat mental:**
 - **Delírium (D0, D2, D7, D14)** (criteris DSM-V): sí (presència de delírium) / no (absència de criteris delírium). No es va avaluar la intensitat.
 - **Alentiment mental (D0, D2, D7, D14):** sí / no. No es va avaluar la intensitat.
 - **Somnolència diürna (D0, D2, D7, D14):** avaluada mitjançant l'escala Likert 0-4 (0: no, 1: lleu, 2: moderada, 3: intensa, 4: greu). L'anàlisi de la variable es va realitzar de dos formes: com a variable quantitativa discreta i com a variable qualitativa ordinal.
 - **Insomni (D0):** sí / no. No es va avaluar a D2-D14 i no es va incloure en l'anàlisi qualitativa perquè es considera que no té cap relació clínica amb l'efectivitat del suport transfusional.

- **Benestar global** (D0, D2, D7, D14): avaluada mitjançant una escala Likert 0-4, en la que 0 és no benestar i 4 és el màxim benestar. L'anàlisi de la variable es va realitzar de dos formes: com a variable quantitativa discreta i com a variable qualitativa ordinal.
- **Tractament rehabilitador** durant el període d'estudi: sí / no
- **Variables relacionades amb l'hemorràgia**
 - **Presència d'hemorràgia macroscòpica activa** en el període d'estudi (D0,D2,D7,D14): sí / no
 - **Origen** de l'hemorràgia: tumoral / no tumoral
 - **Tractament hemostàtic** per a l'hemorràgia: sí / no. Si la resposta és sí, quin tractament: radioteràpia hemostàtica; antifibrinolític (com a tractament únic); disminució o retirada de l'anticoagulació; vitamina K; adrenalina tòpica.
- **Procés intercurrent mèdic** en el període d'estudi, concomitant a l'AT:
 - **Presència:** sí / no
 - **Descripció:** infecció / oclusió intestinal/ insuficiència hepàtica / altres (camp obert)
 - **Possibilitat de tractament** del procés intercurrent: sí / no. Quin tractament emprat (camp obert).
 - **Resposta clínica al tractament** del procés intercurrent: sí, completa / sí, parcial / no

- **Fàrmacs concomitants:**
 - Fàrmacs potencialment relacionats amb el sagnat o l'anèmia (anticoagulants/antiagregants) (D0) (sí / no): heparina, acenocumarol o nous anticoagulants orals, warfarina, antiagregants.
 - Fàrmacs potencialment relacionats amb l'astènia (D0) (sí / no):
 - Dexametasona
 - Metilfenidat
 - Altres fàrmacs (D0) (sí / no):
 - Antidepressius
 - Opioides
 - Alternatives al suport transfusional pel tractament de l'anèmia administrats en els pacients ingressats a UCP en el període d'estudi: feroteràpia, agents estimulants de l'eritropoiesi
- **Variables analítiques** (valors en sang perifèrica):
 - Valor de la **xifra d'Hb** (g/dl) pre i posttransfusional (en la setmana posterior a AT) (si l'Hb posttransfusional és posterior a 7 dies, es considerarà desconeguda). L'analítica posttransfusional en els malalts inclosos a l'estudi no es realitzà sistemàticament, només si clínicament es considerava necessària en benefici del malalt, segons la pràctica clínica.
 - **Plaquetopènia** (< 150000 u/mcL): sí / no
 - **Temps de protrombina alterat** (< 80%): sí / no

- Variables relacionades amb la transfusió
 - Indicació principal per transfondre: astènia, dispnea, xifra d'Hb, altres
 - Nombre d'AT per malalt
 - Nombre de concentrats d'hematies per AT
 - AT previ: sí / no, millora clínica amb AT previ: sí / no
 - Temps entre AT (dies) si > 1 AT
 - Reaccions adverses transfusionals (sí / no) En cas afirmatiu, quina.
 - Transfusió de plaquetes en el mateix AT: sí / no
 - Temps de SV (dies) posttransfusional de tots els AT: temps entre la transfusió (dia en que s'inicia l'AT) i la mort del pacient
 - Temps de SV (dies) posttransfusional després de la darrera transfusió de cada malalt
 - Mortalitat (% èxits) als 7 (D7), 14 (D14) i 30 dies
- Altres variables relacionades amb valors, preferències i beneficis subjectius del malalt en situació de final de vida:
 - **Voluntat de viure** (manifestada explícitament): sí / no o no consta.
 - Existència de **Document de Voluntats Anticipades**: sí / no o no consta.

- **Millora subjectiva posttransfusional** per part del malalt (independentment de la millora funcional o de la millora dels símptomes): sí / no. A la part prospectiva de l'estudi es preguntava directament al pacient, i a la part retrospectiva es recollia si s'havia registrat a la història clínica.
- **Altres beneficis subjectius posttransfusionals**: millora d'algun aspecte qualitatiu, independentment de si existia millora en l'estat funcional o simptomàtica. Aquesta variable es recollia mitjançant pregunta oberta en la part prospectiva de l'estudi, i es recollia només si estava registrada en la part retrospectiva de l'estudi.

Taula 3. Esquema de les principals variables recollides

	D0	D2	D7	D14
ASTÈNIA ¹	0-4	0-4	0-4	0-4
DISPNEA ¹	0-4	0-4	0-4	0-4
PS (ECOG 0-4) ²	0-4	0-4	0-4	0-4
CAPACITAT DE SEURE	0 = No 1 = Sí, amb ajuda 2 = Sí, autònom	0 = No 1 = Sí, amb ajuda 2 = Sí, autònom	0 = No 1 = Sí, amb ajuda 2 = Sí, autònom	0 = No 1 = Sí, amb ajuda 2 = Sí, autònom
CAPACITAT DE DEAMBULAR	0 = No 1 = Sí, amb ajuda 2 = Sí, autònom	0 = No 1 = Sí, amb ajuda 2 = Sí, autònom	0 = No 1 = Sí, amb ajuda 2 = Sí, autònom	0 = No 1 = Sí, amb ajuda 2 = Sí, autònom
DELÍRIUM	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Sí / No
ALENTIMENT MENTAL	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Sí / No
SOMNOLÈNCIA DIÛRNA ¹	0-4	0-4	0-4	0-4
DOLOR ¹	0-4	-	-	-
INSOMNI	0-4	-	-	-
HEMORRÀGIA	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Sí / No
BENESTAR	0-4	0-4	0-4	0-4
CGI -I (0-7) ³	-	0-7	0-7	-

¹Escala Likert 0-4 (0: no, 1: lleu, 2: moderada, 3: intensa, 4: greu) ²Escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS), límits del 0 al 4 (0=asimptomàtic, 4=allitat el 100% del dia). ³CGI-I: escala d'Impressió Clínica Global, les categories són 1: Molt millor, 2: Moderadament millor; 3: Lleument millor; 4: Sense canvis; 5: Lleument pitjor; 6: Moderadament pitjor; 7: Molt pitjor; 0: No avaluat

4.7. Mesura de l'efectivitat clínica del suport transfusional

La mesura de l'efectivitat i resposta a les transfusions es va efectuar de la següent manera:

- 4.7.1. Mesura de l'efectivitat de l'AT en les variables avaluades.
- 4.7.2. Evolució i durada en el temps de l'efectivitat clínica.
- 4.7.3. Avaluació dels factors relacionats amb l'efectivitat clínica del suport transfusional als 7 dies post-AT (D7).
- 4.7.4. Anàlisi de les variables relacionades amb l'hemorràgia.
- 4.7.5. Anàlisi del subgrup d'AT realitzats en malalts amb xifra d'Hb > 8 g/dl.
- 4.7.6. Anàlisi d'aspectes relacionats amb la mortalitat. Comparació de les característiques basals del subgrup d'AT en malalts amb SV posttransfusional < 1 setmana vs ≥ 1 setmana.

Les avaluacions més rellevants pels objectius de l'estudi van ser les tres primeres (5.7.1, 5.7.2 i 5.7.3).

A continuació es detalla com es van realitzar les avaluacions per valorar els canvis posttransfusional en cada variable.

4.7.1. Mesura de l'efectivitat de l'AT

L'efectivitat clínica es va mesurar mitjançant els canvis posttransfusional. Es van avaluar les variables en els diferents temps (D0, D2, D7, D14), i posteriorment es van analitzar els canvis produïts en les variables a D2-D14 respecte D0.

Les valoracions més importants van ser a D2 i D7, i entre ells el període de temps més rellevant per valorar l'efectivitat clínica es va considerar el D7 (7 dies posttrans-

fusional). El temps D14 es va avaluar de forma només complementària, ja que per les característiques dels malalts ingressats a UCP s'esperaven moltes pèrdues per èxits.

Cal recordar que la mostra analitzada són els AT, no els malalts (si el malalt es transformava més d'una vegada, es va analitzar cada AT de manera independent). El fet que cada AT s'analitzés de manera independent té coherència clínica, doncs les característiques del malalt en situació de final de vida és molt dinàmica i variant en el temps. Un AT pot ser efectiu en un determinant moment cronològic, mentre pot no ser-ho en un altre moment amb altres circumstàncies biològiques en el mateix malalt.

Les variables que es van avaluar de forma quantitativa (intensitat del símptoma, sense incloure èxits ni NV) i qualitativa (freqüències i percentatges, èxits inclosos) van ser:

- Astènia
- Dispnea
- Somnolència diürna
- Benestar

Les variables que es van avaluar de forma exclusivament qualitativa van ser:

- Delírium
- Alentiment mental
- *Performance status*, capacitat de seure i de deambular
- Millora clínica global (CGI-I)
- Hemorràgia

Les variables resposta principals van:

- Canvi posttransfusional en els símptomes: astènia, dispnea.
- Canvi posttransfusional en la capacitat funcional: PS, que es va complementar amb la valoració de la capacitat de seure i de deambular.
- Millora clínica global (escala CGI-I) avaluada pel professional.

L'efectivitat es va avaluar mitjançant la comparació de les mitjanes de puntuació en les variables quantitatives, i mitjançant el percentatge de canvi en totes les variables. L'avaluació dels canvis es va categoritzar segons criteri clínic.

A la **taula 4** s'especifica com es van categoritzar els canvis qualitius en els diferents temps (D2, D7 i D14) respecte l'estat basal a D0. En els percentatges de millora en el símptoma no es van tenir en compte els AT en els que els malalts no presentaven el símptoma a D0 ni els que no eren avaluable a D0, donat que si el valor era nul o NV basament, no es podia avaluar si millorava o no posteriorment. És a dir, per a cada símptoma, la cohort de seguiment va ser els que presentaven el símptoma a D0. En l'hemorràgia, sí que la cohort van ser tots els AT per poder determinar si hi havia malalts que després de la transfusió es detectava hemorràgia que no hi era prèviament.

Taula 4. Categories dels canvis qualitius posttransfusionals (definició del canvi, respecte a D0)

VARIABLE	DEFINICIÓ	CANVI
Astènia (escala Likert 0-4)		
<i>Millora</i>	disminució de ≥ 1 punt	Favorable
<i>Igual</i>	diferència de 0 punts	
<i>Empitjora</i>	increment de ≥ 1 punt	Desfavorable
Èxitus		
<i>No valorable</i>	alta, un altre AT, no registrat o no avaluable	
Dispnea (escala Likert 0-4)		
<i>Millora</i>	disminució de ≥ 1 punt	Favorable
<i>Igual</i>	diferència de 0 punts	
<i>Empitjora</i>	increment de ≥ 1 punt	Desfavorable
Èxitus		
<i>No valorable</i>	alta, un altre AT, no registrat o no avaluable	
PERFORMANCE STATUS (ECOG 0-4)		
<i>Millora:</i>	disminució de ≥ 1 punt	
<i>Igual - en PS < 4 (estabilització funcional)</i>	PS igual al PS inicial (D0), quan el PS a D0 és diferent a 4 (es manté en PS 1, 2 ó 3)	Favorable
<i>Igual - en PS 4 (manté màxim deteriorament funcional)</i>	PS és igual al PS inicial (D0), quan aquest és PS 4	
<i>Empitjora</i>	increment ≥ 1 punt	Desfavorable
Èxitus		
<i>No valorable</i>	alta, un altre AT, no registrat o no avaluable	
Capacitat de seure o deambular (0-2)		
<i>Millora</i>	increment de ≥ 1 punt	
<i>Igual - Manté la capacitat (estabilització funcional)</i>	capacitat igual que a D0, quan la capacitat a D0 és 1 ó 2.	Favorable
<i>Igual - No millora (segueix sense seure)</i>	capacitat igual que la inicial (D0), quan aquesta és nul·la (0)	
<i>Empitjora</i>	disminució ≥ 1 punt	Desfavorable
Èxitus		
<i>No valorable</i>	alta, un altre AT, no registrat o no avaluable	
Delírium (presència: sí/no)		
<i>Millora (resolució)</i>	a D0 és "sí" i en el temps avaluat és "no"	Favorable
<i>No millora (segueix amb delírium)</i>	a D0 és "sí" i en el temps avaluat és "sí"	
Èxitus		Desfavorable
<i>No valorable</i>	alta, un altre AT, no registrat o no avaluable	
Alentiment mental (presència: sí/no)		
<i>Millora (resolució)</i>	a D0 és "sí" i en el temps avaluat és "no"	Favorable

<i>No millora (segueix amb alentiment)</i>	a D0 és "sí" i en el temps avaluat és "sí"	
Èxitus		Desfavorable
<i>No valorable (NV)</i>	alta, un altre AT, no registrat o no avaluable	
Somnolència diürna (escala Likert 0-4)		
<i>Millora</i>	disminució de ≥ 1 punt	Favorable
<i>Igual (no millora)</i>	diferència de 0 punts	
<i>Empitjora</i>	increment de ≥ 1 punt	Desfavorable
Èxitus		
<i>No valorable (NV)</i>	alta, un altre AT, no registrat o no avaluable	
Hemorràgia (presència sí/no)		
<i>Millora (resolució)</i>	a D0 és "sí" i en el temps avaluat és "no"	Favorable
<i>Es manté</i>	a D0 és "sí" i en el temps avaluat és "sí"	
<i>Empitjora</i>	a D0 és "no" i en el temps avaluat és "sí"	Desfavorable
<i>No hemorràgia</i>	a D0 és "no" i en el temps avaluat és "no"	
<i>No valorable</i>	alta, un altre AT, no registrat o no avaluable	
Benestar (escala Likert 0-4)		
<i>Millora</i>	increment de ≥ 1 punt	
<i>Es manté (benestar màxim)</i>	diferència de 0 punts quan el benestar a D0 = 4	Favorable
<i>No millora (segueix amb benestar ≤ 3)</i>	diferència de 0 punts quan a D0 el benestar a D0 no és 4	
<i>Empitjora</i>	disminució de ≥ 1 punt	Desfavorable
Èxitus		
<i>No valorable</i>	alta, un altre AT, no registrat o no avaluable	
Millora clínica global (escala CGI-I, 0-7)		
<i>Millor</i>	CGI-I = 1-3	Favorable
<i>Igual</i>	CGI-I = 4	
<i>Pitjor</i>	CGI-I = 5-7	Desfavorable
Èxitus		
<i>No valorable</i>	no registrat o no avaluable. CGI-I = 0	

Com s'observa a la **taula 4**, en les variables funcionals (PS, capacitat de sedestar i deambular) la categoria "es manté" (si estava en un bon nivell funcional) es va considerar un canvi favorable, donat que és un fet clínicament positiu.

4.7.2. Evolució en el temps de l'efectivitat clínica

Es van avaluar els canvis posttransfusionals durant el temps de seguiment de l'estudi (14 dies, D0-D14), per saber l'inici de la millora, el temps d'efectivitat màxima i la durada de l'efecte.

4.7.3. Factors associats amb l'efectivitat clínica del suport transfusional als 7 dies (D7)

Els factors relacionats amb la resposta clínica posttransfusional (D7) es van avaluar mitjançant una anàlisi bivariada entre cadascuna de les variables dependents i les independents, de la següent manera:

Variables dependents

- Principals:
 - Els canvis en l'astènia, la dispnea i en la millora clínica global (CGI-I), es van agrupar en 3 categories:
 - Millora (canvi favorable)
 - Igual (no millora) (*canvi desfavorable, però es va separar de la categoria "èxitus" a l'hora de cercar factors relacionats amb la resposta a la transfusió en aquestes variables principals*).
 - Empitjora o èxitus (canvis desfavorables)
 - Els canvis en les variables de la capacitat funcional (PS, capacitat de seure i capacitat de deambular) es van agrupar en dues categories:
 - millora o es manté (canvis favorables)
 - no millora, empitjora o èxitus (canvis desfavorables)

- Secundàries:
 - Els canvis en el delírium, alentiment mental i somnolència diürna es van agrupar en dues categories:
 - millora (canvi favorable)
 - no millora, empitjora o èxitus (canvis desfavorables)

Variables independents:

- Edat
- Gènere
- PS a D0
- Hb a D0 (pretransfusional)
- Increment d'Hb posttransfusional: valor numèric i categoritzat en ≥ 2 g/dl vs < 2 g/dl
- Localització tumoral i grau d'extensió de la malaltia
- Neoplàsia primària hematològica maligna vs tumor sòlid
- Causa de l'anèmia
- Administració de corticoides, antidepressius i opioides
- RHB
- Presència de procés intercurrent i descripció
- Efectivitat de transfusió prèvia (millora clínica)

L'anàlisi bivariada no va incloure els NV ni els AT en els que els malalts no presentaven el símptoma (per exemple els que no van presentar dispnea en cap moment), per tant la N total no sempre va ser de 241.

4.7.4. Variables relacionades amb l'evolució de l'hemorràgia

En aquest apartat es realitza una anàlisi descriptiva de l'evolució del subgrup de malalts que van presentar hemorràgia durant el període de seguiment, així com els factors relacionats amb els canvis en l'hemorràgia posttransfusional. Els malalts que no van presentar hemorràgia en cap moment del seguiment es van excloure d'aquesta anàlisi.

4.7.5. Anàlisi del subgrup d'AT realitzats en malalts amb xifra d'hemoglobina > 8 g/dl

Donat que és poc habitual en la pràctica clínica transfondre malalts amb Hb entre 8-9 g/dl, es va considerar oportú avaluar si el comportament en la millora de l'astènia era diferent que en els malalts transfosos amb Hb \leq 8 g/dl.

4.7.6. Aspectes relacionats amb la mortalitat. Comparació de les característiques basals del subgrup d'AT en malalts amb supervivència posttransfusional < 1 setmana vs \geq 1 setmana

Es va registrar la SV posttransfusional (dies) i el percentatge d'èxits en els diferents temps (D2-D14). Es van avaluar les diferències en les característiques basals del subgrup de malalts amb SV \geq 7 dies vs els que van sobreviure < 7 dies (èxits a D7) després de la transfusió.

4.8. Anàlisi estadística

Las variables categòriques es van descriure mitjançant freqüències i percentatges, i les variables quantitatives amb la mitjana i desviació estàndard, o mediana i percentil 25 ó 75 segons la distribució de la variable. Per comparar variables categòriques independents es va utilitzar el test Chi-square o el test exacte de Fisher, i el test de McNemar per dades aparellades. Per comparar les variables quantitatives independents es va utilitzar test T de Student per dades independents o el test no paramètric U de Mann-Whitney. En el cas de variables aparellades el test de T de Student o el test de Wilcoxon.

Per a la construcció de l'arbre de decisió es va utilitzar la rutina de classificació continguda en el paquet RPART (*Recursive Partitioning and Regression Trees*) en R.

Es van considerar estadísticament significatius valors de p menors de 0,05. Per l'anàlisi estadística es va utilitzar el software STATA versió 15.1 (College Station, TX: Stata-Corp LLC) i el R versió 3.4.2.

4.9. Consideracions ètiques sobre la metodologia

- La realització del present estudi no va perjudicar el malalt ni va alterar la pràctica clínica habitual de l'equip responsable del pacient.
- No es va aplicar als pacients cap intervenció, ja sigui diagnòstica o terapèutica, que no fos habitual de la pràctica clínica.
- La decisió d'administrar suport transfusional es va basar en l'experiència clínica, les guies clíniques i els estudis publicats. Tant en la part prospectiva com en la retrospectiva de la investigació, l'assignació d'un pacient per realitzar suport transfusional va estar determinada per la pràctica clínica habitual.
- L'estudi es va realitzar seguint les normes de Bones Pràctiques Clíniques (BPC).
- No va existir conflicte d'interessos per part de la indústria farmacèutica ni pel Banc de Sang i Teixits (BST).
- La privacitat dels subjectes va ser protegida i tota la informació obtinguda va ser tractada de manera confidencial, segons compliment de la Llei Orgànica 3/2018, del 6 de desembre, de "Protecció de dades de caràcter personal i garanties dels drets digitals".
- Tots els malalts van rebre informació sobre la transfusió, amb beneficis i riscos potencials i les possibles alternatives al tractament. Van signar el consentiment informat abans de rebre l'AT. En cas d'incompetència o incapacitació del malalt, va signar el familiar de primer grau i/o representant legal.
- En la part prospectiva de l'estudi, es va informar de la realització de l'estudi verbalment i per escrit als pacients i posteriorment van signar el consentiment informat per a la participació a l'estudi (annexes 2 i 3). En cas d'incompetència o incapacitació del malalt, es va informar al familiar de primer grau i/o representant legal.

- En la part retrospectiva de l'estudi no va ser possible el consentiment informat, i tampoc es va poder demanar el consentiment *a posteriori* donat que la majoria de pacients havent mort en el moment de realitzar l'estudi.
- El present projecte va estar d'acord amb els principis ètics de protecció de drets i dignitat de l'ésser humà, tal com consta en la Declaració de Hèlsinki de l'Associació Mèdica Mundial, les recomanacions de la OMS i el codi deontològic, segons la normativa vigent.
- Es va obtenir l'aprovació del CEIC del Parc de Salut Mar (annex 6).

4.10. Definicions

Acte transfusional: procés complet de transfusió d'hemoderivats, des de l'inici de la infusió del primer concentrat fins el final del darrer concentrat. En el present estudi, ens referim a la transfusió exclusivament d'hematies, no d'altres hemoderivats. Pot englobar l'administració d'un o més concentrats d'hematies, i pot durar més de 24 hores. A la literatura es pot trobar aquest terme també com "*transfusion event*" o "*transfusion episode*".

Anèmia greu: anèmia greu quan la xifra d'hemoglobina en la mostra de sang perifèrica és menor o igual a 8 g/dl

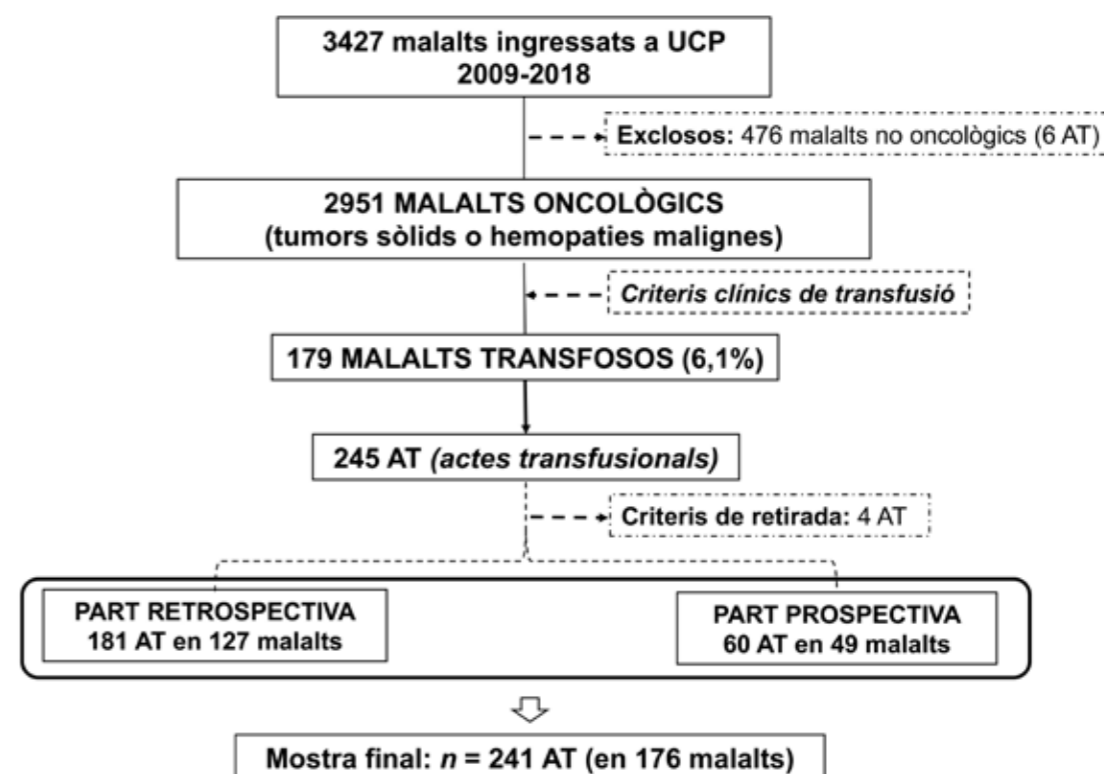
Anèmia simptomàtica: a criteri clínic els símptomes s'associen amb l'anèmia.

Anèmia potencialment tributària de suport transfusional: anèmia greu amb xifra d'Hb ≤ 8 g/dl i també a anèmia simptomàtica amb xifra d'Hb entre 8-9 g/dl en malalts en que es considera que els símptomes d'astènia poden estar relacionats amb l'anèmia i poden millorar amb transfusió d'hematies.

5. RESULTATS

Dels 3427 malalts que van ingressar a UCP durant el període d'estudi (2009-2018), 2951 (86,1%) van ser oncològics. Es van excloure de l'estudi els 476 malalts no oncològics (13,9%). Dels 2951 malalts oncològics, 179 (6,1%) es van transfondre, i van rebre un total de 245 AT. Els 6 AT realitzats en els malalts no oncològics es van excloure de l'estudi. La **figura 4** mostra el diagrama de flux.

Figura 4. Diagrama de flux dels malalts inclosos a l'estudi



Dels 245 AT, 4 AT realitzats en 4 malalts van complir criteris de retirada (no es van incloure a l'anàlisi), per no ser avaluables a D2 (alta a domicili < 24h post-AT). Dels 4 malalts, 3 havien rebut un AT (per tant quedaven els 3 exclusos de l'anàlisi). El quart malalt havia rebut 2 AT, dels quals un es va analitzar i l'altre es va excloure de l'anàlisi. Cal recordar que cada AT es va analitzar de manera independent (la mostra són els AT, no els malalts), per tant el criteri de retirada va ser per AT i no per malalt.

Finalment es van incloure 241 AT en 176 malalts, 181 AT (75,1%) de la part retrospectiva i 60 AT de la part prospectiva (24,9%) de l'estudi.

5.1. Descripció de tots els malalts oncològics ingressats a la UCP durant el període d'estudi (transfosos i no transfosos)

A la taula 5 es mostren les característiques de tots els malalts oncològics ingressats a la UCP durant el període d'estudi, comparant els malalts transfosos i els no transfosos.

Taula 5. Característiques dels malalts oncològics ingressats a la UCP en els 10 anys de període d'estudi (n=ingressos).

	MALALTS ONCOLÒGICS NO TRANSFOSOS (n = 2760 ingressos)	MALALTS ONCOLÒGICS TRANSFOSOS (n = 191 ingressos)	MALALTS ONCOLÒGICS (total) (n = 2951 ingressos)	p
Edat *	73,1 (12,5)	70,8 (14,0)	72,9 (12,6)	0.013
Gènere **				0.873
Dona	1013 (36,7%)	69 (36,1%)	1082 (36,7%)	
Home	1747 (63,3%)	122 (63,9%)	1869 (63,3%)	
Índex Karnofsky ***¹	30,0 (30,0; 40,0)	40,0 (30,0; 40,0)	30,0 (30,0; 40,0)	<0.001
Temps estada (dies) *	15,2 (15,4)	29,5 (22,3)	16,1 (16,3)	<0.001
Diagnòstic oncològic **				<0.001
Hematològic	173 (6,3%)	37 (19,4%)	210 (7,1%)	
Tumor sòlid	2587 (93,7%)	154 (80,6%)	2741 (92,9%)	
Tumor primari **				<0.001
Pulmó i pleura	720 (26,1%)	22 (11,6%)	742 (25,2%)	
Colorectal	364 (13,2%)	22 (11,6%)	386 (13,1%)	
Hepatobiliar	260 (9,4%)	9 (4,7%)	269 (9,1%)	
Gastroesofàgic	198 (7,2%)	22 (11,6%)	220 (7,5%)	
Hematològic	173 (6,3%)	37 (19,5%)	210 (7,1%)	
Urològic	173 (6,3%)	18 (9,5%)	191 (6,5%)	
Pàncrees	170 (6,2%)	12 (6,3%)	182 (6,2%)	
Ginecològic	128 (4,6%)	20 (10,5%)	148 (5,0%)	
Mama	145 (5,3%)	5 (2,6%)	150 (5,1%)	
Pròstata	82 (3,0%)	11 (5,8%)	93 (3,2%)	
Parts toves	14 (0,5%)	3 (1,6%)	17 (0,6%)	
Altres	330 (12,0%)	9 (4,7%)	339 (11,5%)	

Extensió **				0.624
Disseminada	2250 (81,7%)	160 (84,2%)	2410 (81,8%)	
Regional	406 (14,7%)	26 (13,7%)	432 (14,7%)	
Local	87 (3,2%)	3 (1,6%)	90 (3,1%)	
Desconegut	12 (0,4%)	1 (0,5%)	13 (0,4%)	
Procedència **				<0.001
Domicili	519 (18,8%)	35 (18,3%)	554 (18,8%)	
Servei oncologia	1179 (42,7%)	75 (39,3%)	1254 (42,5%)	
Servei urgències	547 (19,8%)	28 (14,7%)	575 (19,5%)	
Servei digestiu	133 (4,8%)	5 (2,6%)	138 (4,7%)	
Servei hematologia	90 (3,3%)	27 (14,1%)	117 (4,0%)	
Altres	291 (10,6%)	21 (11,0%)	312 (10,6%)	
Destinació **				<0.001
Èxitus	2195 (79,5%)	114 (59,7%)	2309 (78,2%)	
Domicili	370 (13,4%)	50 (26,2%)	420 (14,2%)	
Altres	195 (7,1%)	27 (14,1%)	222 (7,5%)	
Èxitus durant l'ingrés **				<0.001
Si	2195 (79,5%)	114 (59,7%)	2309 (78,2%)	
No	565 (20,5%)	77 (40,3%)	642 (21,8%)	

* mitjana (desviació estàndard) ** n(%) *** mediana (Q1;Q3)
¹ Límits de l'escala avaluats del 10 al 100 (10=moribund, 100=asimptomàtic)
 Nota: en aquesta taula la "n" són ingressos (no malalts ni AT). Si un malalt es transfonia més d'una vegada en un sol ingrés, es va comptabilitzar com un, i si es transfonia en diferents ingressos es va comptabilitzar com el nombre d'ingressos. Per aquest motiu la "n" de malalts transfosos d'aquesta taula (n=191 ingressos) no es correspon amb la taula de característiques dels malalts transfosos (n=176) del següent apartat.

Les diferències estadísticament significatives entre els ingressos dels malalts transfosos vs els no transfosos van ser:

- Millor estat funcional a l'ingrés (mediana IK 40 vs IK 30) (p < 0,001)
- Temps d'estada més llarg (mitjana 29,5 vs 15,2 dies) (p < 0,001)
- Major proporció de malalts hematològics (19,5% vs 6,3%) (p < 0,001)
- Menor mortalitat a l'ingrés (59,7% vs 79,5%) (p < 0,001)
- Major proporció d'altres a domicili (26,2% vs 13,4%) (p < 0,001)

No hi ha va haver diferències significatives en l'edat ni en el gènere.

5.2. Descripció de la mostra final estudiada i dels actes transfusionals realitzats

La mostra final va ser de 241 AT realitzats en 176 malalts ingressats a la UCP durant el període d'estudi, amb una edat mitjana de 69,6 anys, 65,1% homes, i un estat funcional pretransfusional de PS3 en el 46,9% i de PS4 en el 46,1%.

Les **taules 6** descriuen les característiques dels malalts de tots els AT: la **taula 6A**, les variables sociodemogràfiques i funcionals, la **taula 6B** les variables clíniques, i la **taula 6C** les variables relacionades amb els processos intercurrents.

Taules 6. Característiques dels malalts (n=176) de tots els actes transfusionals (n=241 AT) (la "n" són els AT, hi ha malalts que han rebut més d'1 AT)

Taula 6A. Variables sociodemogràfiques i funcionals	Actes transfusionals (n = 241)
Edat *	69,6 (14,7)
Gènere **	
Dona	84 (34,9%)
Home	157 (65,1%)
PS a l'ingrés *** 1	3,0 (3,0; 4,0)
1 **	2 (0,8%)
2 **	27 (11,2%)
3 **	133 (55,2%)
4 **	79 (32,8%)
Índex de Karnofsky a l'ingrés*** 2	40,0 (30,0; 40,0)
Índex de Barthel (IB) a l'ingrés *** 3	37,0 (24,0; 57,0)
Grau de dependència a l'ingrés (segons IB)*	
Lleu (IB 61-99)	48 (20,3%)
Moderada (IB 41-60)	60 (25,3%)
Severa (IB 21-40)	83 (35,0%)
Total (IB 0-10)	46 (19,4%)
Temps de SV posttransfusional (dies) de tots els AT 2	
Mitjana (DS) *	51,4 (66,8)
Mediana (Q1,Q3) ***	24,0 (11,0; 65,0)
Temps de SV posttransfusional després de la darrera transfusió de cada malalt (dies) (n =145 AT) 2	
Mitjana (DS)	46,7 (72,6)
Mediana (Q1,Q3)	19,0 (7,0; 52,0)
Mortalitat en diferents temps **	
7 dies post-AT (D7)	35 (14,5%)
14 dies post-AT (D14)	71 (29,5%)
30 dies post-AT	136 (56,4%)
* mitjana (desviació estàndard) ** n(%) *** mediana (Q1;Q3)	
1. Escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) , límits del 0 al 4 (0=asimptomàtic, 4=allitat el 100% del dia). 2. Índex de Karnofsky, límits de l'escala avaluats del 10 al 100 (10=moribund, 100=asimptomàtic). 3. Índex de Barthel, límits del 0 al 100 (0=dependència para a totes les activitats bàsiques de la vida diària; 100=independent per a totes).	
2. Temps de SV posttransfusió, tant si va ser èxitus durant l'ingrés com si ho va ser posterior a l'alta.	
Nota: la "n" són els AT. Hi ha malalts que han rebut més d'1 AT	

Taula 6B. Variables clíniques	Actes transfusionals (n = 241)
Neoplàsia **	
Tumor sòlid	183 (75,9%)
Hematològica	58 (24,1%)
Localització tumor primari **	
Colorectal	23 (9,5%)
Gastroesofàgic	25 (10,4%)
Ginecològic	25 (10,4%)
Hematològic	58 (24,1%)
Hepatobiliar	10 (4,1%)
Mama	6 (2,5%)
Pàncrees	12 (5,0%)
Pròstata	15 (6,2%)
Pulmó	25 (10,4%)
Ronyó i vies urinàries	19 (7,9%)
Parts toves	9 (3,7%)
Cerebral	1 (0,4%)
Altres	13 (5,4%)
Extensió tumoral **	
Localitzat	2 (0,8%)
Regional	32 (13,3%)
Disseminat	206 (85,8%)
Comorbiditat	
Índex de comorbiditat de Charlson * ¹	5,9 (2,1)
Insuficiència cardíaca	27 (11,2%)
Malaltia pulmonar obstructiva crònica	41 (17,0%)
Deteriorament cognitiu	28 (11,6%)
Quimioteràpia els 3 mesos previs a la transfusió **	100 (41,5%)
Radioteràpia els 3 mesos previs a la transfusió **	37 (15,4%)
Causa de l'anèmia **	
Malaltia hematològica maligna	54 (22,5%)
Hemorràgia	84 (34,8%)
Infiltració de moll d'os	37 (15,4%)
Multifactorial (pot incloure hemorràgia)	38 (15,8%)
Trastorns crònics	12 (5,0%)
Quimioteràpia	10 (4,2%)
Anèmia hemolítica microangiopàtica	2 (0,8%)
Carencial	1 (0,4%)
Ferropènica	1 (0,4%)

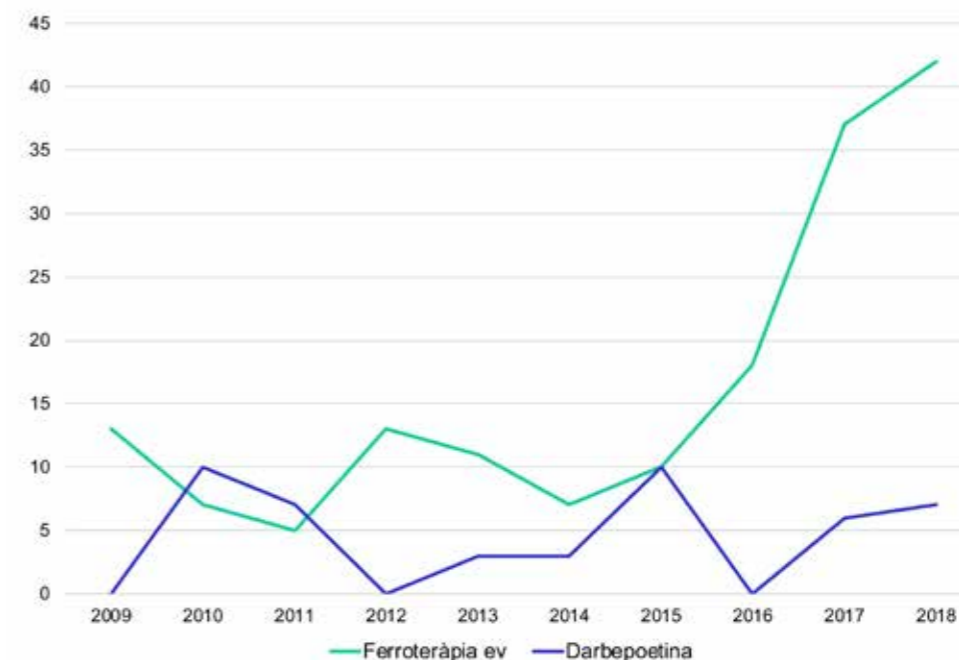
Insuficiència renal crònica	1 (0,4%)
Gravetat clínica aguda de l'anèmia **	
De lleu a greu (mort imminent no esperada si no transfusió)	142 (58,9%)
Extremadament greu (mort imminent si no transfusió)	99 (41,1%)
Fàrmacs concomitants	
Fàrmacs anticoagulants o antiagregants **	
Antiagregants	9 (3,8%)
Anticoagulants clàssics	12 (5,0%)
Enoxaparina	36 (14,9%)
Nous anticoagulants orals	1 (0,4%)
No	183 (75,9%)
Fàrmacs per millorar astènia **	
Corticoides	48 (19,9%)
Metilfenidat	1 (0,4%)
No	192 (79,7%)
Opioides **	163 (67,9%)
Antidepressius **	70 (29,0%)
RHB **	108 (44,8%)
Variables analítiques	
Hb pretransfusional (g/dl) ***	7,2 (6,4; 7,7)
Temps de protrombina alterat (<80%) **	9 (3,7%)
Plaquetopènia (<150000 u/mL)**	71 (29,5%)
Voluntat de viure ** (avaluat en n=171 malalts)	
Sí	163 (95,3%)
No	8 (4,7%)
Document voluntats anticipades **	
SI	5 (2,1%)
No (o no consta)	236 (97,9%)

* mitjana (desviació estàndard) ** n(%) *** mediana (Q1;Q3)
¹ Índex de Comorbiditat de Charlson, 1= comorbiditat baixa, ≥2 comorbiditat elevada alta.
² La categoria "De lleu a greu" correspon als graus 2-3 dels nivells de gravetat de l'anèmia segons "Common Terminology Criteria for Adverse Events" (30,71), i la categoria "Extremadament greu" es correspon al grau 4.

Taula 6C. Variables relacionades amb el procés intercurrent	
Procés intercurrent	n (%)
Sí	103 (42,9%)
No	137 (57,1%)
Descripció del procés intercurrent (n=103)	
Infecció	55 (53,4%)
Oclusió intestinal	12 (11,7%)
Insuficiència hepàtica	7 (6,8%)
Trastorns metabòlics	4 (3,9%)
Insuficiència respiratòria greu	4 (3,9%)
Insuficiència renal greu	3 (2,9%)
Insuficiència cardíaca	3 (2,9%)
Fractures	3 (2,9%)
Altres	12 (11,7%)
Possibilitat de tractament del procés intercurrent (n=103)	
No tractable	43 (41,8%)
Potencialment tractable	60 (58,2%)
Tractament realitzat pel procés intercurrent (n=60)	
Antibioteràpia	52 (86,8%)
Fluïdoteràpia	4 (6,6%)
Altres	4 (6,6%)
Resposta clínica al tractament del procés intercurrent (n=60)	
Sí, completa	40 (66,7%)
Sí, parcial	11 (18,3%)
No	9 (15,0%)

Amb el suport del servei de Farmàcia del Parc de Salut Mar es van determinar el nombre d'unitats d'agents estimulats de l'eritropoiesi i de ferroteràpia endovenosa realitzats en tots els malalts ingressats a UCP durant el període d'estudi (inclou malalts no transfosos i no oncològics) (**figura 5**). Tots els casos d'agents estimulats de l'eritropoiesi van ser de darbepoetina alfa, i les de ferroteràpia endovenosa van ser de ferro sacarosa excepte en un cas que va ser de carboximaltosa.

Figura 5. Nombre d'unitats administrades per any de tractament amb ferroteràpia endovenosa i agents estimulants de l'eritropoiesi en tots els malalts ingressats a la UCP durant el període d'estudi.



Les variables transfusionals es descriuen a la **taula 7**. La principal indicació per transfondre va ser l'astènia (86,7%) i el 70,1% de malalts havien rebut transfusió prèvia. La mitjana de concentrats d'hematies per AT va ser de 2,0.

Taula 7. Variables transfusionals

Variabls transfusionals	Actes transfusionals (n = 241)
Indicació principal per transfondre **	
Astènia	209 (86,7%)
Dispnea	1 (0,4%)
Xifra d'Hb	61 (25,3%)
Toxicitat quimioteràpia	3 (1,2%)
Transfusió prèvia **	
Sí	169 (70,1%)
No	72 (29,9%)
Millora clínica amb transfusió prèvia (n=169) **	
Sí	133 (78,7%)
No	34 (20,1%)
Desconegut	2 (1,2%)
Temps entre transfusions (si >1AT) (dies) ***	15,0 (8,0; 33,0)
Reacció adversa transfusional **	
Reacció transfusional febril lleu no-hemolítica	5 (2,1%)
Complicació aguda greu posttransfusional ¹	3 (1,2%)
Edema agut de pulmó per sobrecàrrega circulatòria	1 (0,4%)
Hemorràgia massiva tumoral	2 (0,8%)
No	233 (96,7%)
Transfusió de plaquetes **	
Sí (dels 71 malalts amb plaquetopènia)	20 (8,3%)
No	221 (91,7%)
Nombre de transfusions (AT) per malalt * (figura 6)	1,4 (0,9)
Min, Max	1,0; 8,0
Nombre de concentrats d'hematies per acte transfusional *	2,0 (0,5)
Min, Max	0,5; 4,0

Es van detectar complicacions agudes greus posttransfusionals en 3 casos (1,2%): 1 edema agut de pulmó per sobrecàrrega de volum circulatori, i 2 hemorràgies agudes greus posttransfusional. Els 3 malalts van morir en < 72h. Tots 3 estaven en situació de final de vida, per tant la mort no es va considerar atribuïble a l'AT. Hi va haver 5 casos de reaccions adverses lleus (síndromes febrils).

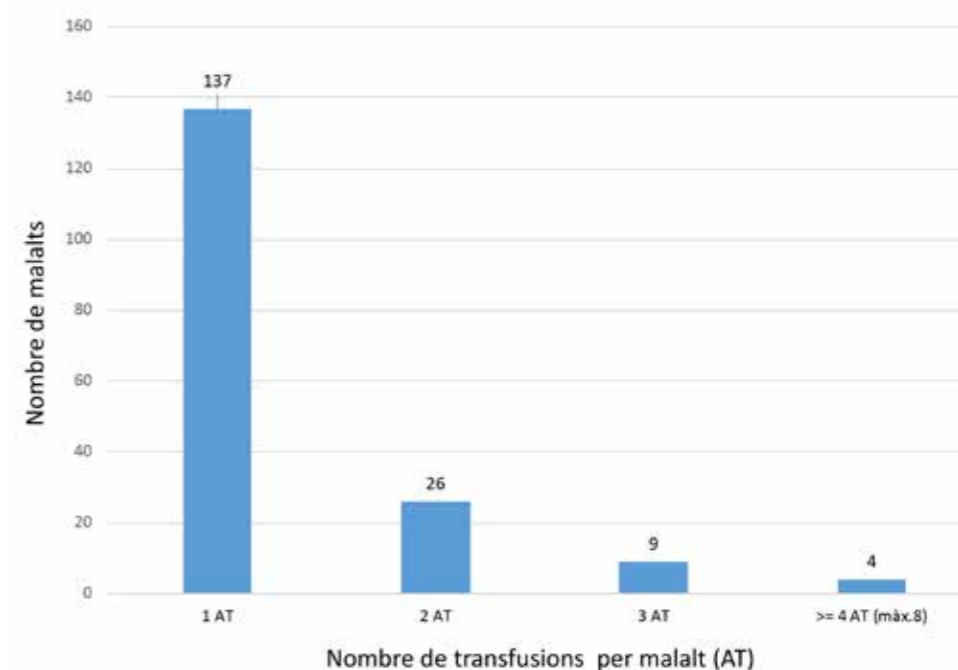
La distribució de transfusions (AT) durant els anys del període d'estudi es mostra a la taula 8.

Taula 8. Nombre de transfusions (AT) per any durant tot el període d'estudi.

Any	Nombre d'ingressos	Nombre de transfusions
2009	284	15
2010	302	26
2011	316	25
2012	321	28
2013	327	32
2014	333	20
2015	272	35
2016	275	26
2017	264	17
2018	257	17
TOTAL	2951	241

La figura 6 mostra el nombre de transfusions per malalt.

Figura 6. Nombre de transfusions (AT) per malalt (241 transfusions, 176 malalts).

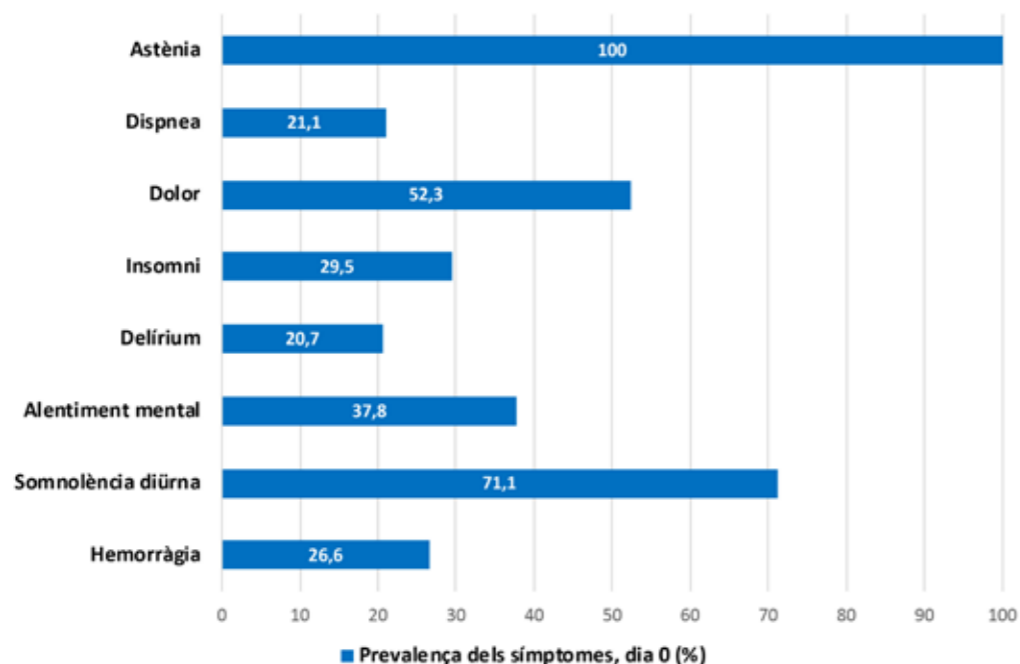


Com es pot observar, 137 (77,8%) van rebre 1 AT, 26 (14,8%) en van rebre 2, 9 (5,1%) en van rebre 3 i 4(2,3%) en van rebre \leq 4. AT

La mitjana d'AT per malalt va ser de 1,4 (0,9), amb un mínim de 1 AT i un màxim de 8 AT per malalt.

La prevalença dels símptomes en els malalts abans de la transfusió es mostra a la **figura 7**. Destaca que el 100% dels malalts presentaven astènia i el 21,1% dispnea.

Figura 7. Prevalença pretransfusional dels símptomes (D0) en els malalts en els que es va avaluar.



Les característiques basals dels malalts pretransfusional (D0), tant dels símptomes (freqüència i intensitat) com de l'estat funcional, es descriuen a la **taula 9**.

Taula 9. Variables relacionades amb els símptomes (freqüència i intensitat) i l'estat funcional basal, abans de l'acte transfusional (D0)

	Actes transfusionals (n = 241)
SÍMPTOMES BASALS (D0)	
Astènia **	214 (100%)
Intensitat (0-4) * ¹	3,4 (0,6)
Dispnea **	51 (21,1%)
Intensitat (0-4) * ¹	2,0 (1,0)
Dolor **	126 (52,3%)
Intensitat (0-4) * ¹	1,8 (0,8)
Insomni **	71 (29,5%)
Intensitat (0-4) * ¹	1,7 (0,7)
Delírium **²	50 (20,7%)
Alentiment mental (avaluats n=156) **²	59 (37,8%)
Somnolència diürna (avaluats n=90) **	64 (71,1%)
Intensitat (0-4) * ¹	2,8 (0,6)
Hemorràgia **²	64 (26,6%)
CAPACITAT FUNCIONAL BASAL (D0)	
PS **³	
0	0 (0,0%)
1	3 (1,2%)
2	14 (5,8%)
3	113 (46,9%)
4	111 (46,1%)
Capacitat de seure **	
Sí, autònom	38 (15,8%)
Sí, amb ajuda per transferències	113 (46,9%)
No	90 (37,3%)
Capacitat de deambular **	
Sí, autònom	20 (8,3%)
Sí, amb ajuda	90 (37,3%)
No	131 (54,4%)

* Mitjana (desviació estàndard) ** N(%)

¹Intensitat entre els AT que presentaven el símptoma a D0

²Com s'especifica a pacients i mètodes, no es va avaluar la intensitat en el delírium, l'alentiment mental i l'hemorràgia, només la presència del símptoma (sí / no)

³Escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS), límits del 0 al 4 (0=asimptomàtic, 4=allitat el 100% del dia).

5.3. Descripció de les variables en els diferents temps avaluats (D0,D2,D7,D14)

5.3.1. Avaluació quantitativa

L'evolució de la intensitat de les variables en els diferents temps es descriu a la **taula 10**. L'anàlisi quantitativa no inclou els èxits ni els no valorables, només els AT avaluable.

Taula 10. Descripció de la mitjana d'intensitat dels símptomes en els diferents temps

Avaluació quantitativa	D0	D2	D7	D14
Astènia (0-4) *	3,4 (0,6)	2,9 (1,0)	2,6 (1,3)	2,5 (1,4)
Dispnea (0-4)*	2,0 (1,0)	2,0 (1,3)	1,7 (1,4)	1,6 (1,5)
Somnolència diürna (0-4) *	2,8 (0,6)	2,3 (0,9)	1,8 (0,9)	1,5 (0,8)
Benestar (0-4) *	1,5 (0,7)	2,0 (1,1)	2,3 (1,2)	2,5 (1,1)

* mitjana (desviació estàndard)
 Nota 1: D0: basal (pre-AT); D2: 24-48h post-AT; D7: 7dies post-AT; D14:14 dies post-AT.
 Nota 2: La mitjana d'intensitat només inclou els que presentaven el símptoma a D0 (astènia n=241, dispnea n=51, somnolència diürna n=64).
 Nota 3: No s'inclouen els èxits (n=35 a D7, n=71 a D14) ni els NV. Els NV per cada variable i en cada temps es descriuen a la taula 11 de l'avaluació qualitativa.
 Nota 4: La puntuació del benestar va en sentit contrari que la puntuació dels símptomes, de manera que a menor puntuació, menor benestar.

5.3.2. Avaluació qualitativa

La **taula 11** reflexa els valors de les variables qualitatives en els diferents temps. A diferència de l'avaluació quantitativa, la qualitativa té en compte tota la mostra, i per tant inclou els èxits, tal i com s'expressa en la taula.

Taula 11. Anàlisi descriptiva de les variables qualitatives en els diferents temps (D0, D2, D7, D14), en tots els actes transfusionals.

Avaluació qualitativa	D0 (n=241)	D2 (n=241)	D7 (n=241)	D14 (n=241)
Astènia (intensitat, 0-4) * (figura 8.1)				
0	0 (0,0%)	3 (1,2%)	11 (4,6%)	9 (3,7%)
1	2 (0,8%)	18 (7,5%)	34 (14,1%)	20 (8,3%)
2	14 (5,8%)	63 (26,1%)	43 (17,8%)	19 (7,9%)
3	107 (44,4%)	58 (24,1%)	34 (14,1%)	17 (7,1%)
4	118 (49,0%)	99 (41,1%)	63 (26,1%)	37 (15,4%)
Èxitus	0 (0%)	0 (0%)	35 (14,5%)	71 (29,5%)
No valorable	0 (0%)	0 (0%)	21 (8,7%)	68 (28,2%)
Dispnea (intensitat, 0-4)* (figura 8.2)				
0	190 (78,8%)	187 (77,6%)	155 (64,3%)	85 (35,3%)
1	20 (8,3%)	23 (9,5%)	9 (3,7%)	6 (2,5%)
2	15 (6,2%)	12 (5%)	7 (2,9%)	3 (1,2%)
3	11 (4,6%)	9 (3,7%)	8 (3,3%)	3 (1,2%)
4	5 (2,1%)	10 (4,1%)	6 (2,5%)	3 (1,2%)
Èxitus	0 (0%)	0 (0%)	35 (14,5%)	71 (29,5%)
No valorable	0 (0%)	0 (0%)	21 (8,7%)	71 (29,5%)
PS *				
0	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
1	3 (1,2%)	4 (1,7%)	13 (5,4%)	10 (4,1%)
2	14 (5,8%)	73 (30,3%)	60 (24,9%)	32 (13,3%)
3	113 (46,9%)	69 (28,6%)	44 (18,3%)	21 (8,7%)
4	111 (46,1%)	95 (39,4%)	67 (27,8%)	39 (16,2%)
Èxitus	0 (0%)	0 (0%)	35 (14,5%)	71 (29,5%)
No valorable	0 (0%)	0 (0%)	22 (9,1%)	68 (28,2%)
Capacitat seure*				
Sí, autònom	38 (15,8%)	83 (34,4%)	82 (34,0%)	45 (18,7%)
Sí, amb ajuda	113 (46,9%)	71 (29,5%)	38 (15,8%)	15 (6,2%)
No	90 (37,3%)	87 (36,1%)	65 (27,0%)	42 (17,4%)
Èxitus	0 (0%)	0 (0%)	35 (14,5%)	71 (29,5%)
No valorable	0 (0%)	0 (0%)	21 (8,7%)	68 (28,2%)

Capacitat deambular*				
Sí, autònom	20 (8,3%)	55 (22,8%)	71 (29,5%)	39 (16,2%)
Sí, amb ajuda	90 (37,3%)	78 (32,4%)	36 (14,9%)	19 (7,9%)
No	131 (54,4%)	108 (44,8%)	77 (32,0%)	44 (18,3%)
Èxitus	0 (0%)	0 (0%)	35 (14,5%)	71 (29,5%)
No valorable	0 (0%)	0 (0%)	22 (9,1%)	68 (28,2%)
Delírium *				
No	191 (79,3%)	199 (82,6%)	154 (63,9%)	88 (36,5%)
Si	50 (20,7%)	41 (17%)	34 (14,1%)	17 (7,1%)
Èxitus	0 (0%)	0 (0%)	35 (14,5%)	71 (29,5%)
No valorable	0 (0%)	1 (0,4%)	18 (7,5%)	65 (27,0)
Alentiment mental *				
No	97 (40,2%)	123 (51,0%)	107 (44,4%)	64 (26,6%)
Si	59 (24,5%)	33 (13,7%)	17 (7,1%)	11 (4,6%)
Èxitus	0 (0%)	0 (0%)	35 (14,5%)	71 (29,5%)
No valorable	85 (35,3%)	85 (35,3%)	82 (34,0%)	95 (39,4%)
Somnolència diürna (intensitat, 0-4)*				
0	25 (10,4%)	28 (11,6%)	27 (11,2%)	19 (7,9%)
1	3 (1,2%)	6 (2,5%)	11 (4,6%)	2 (0,8%)
2	9 (3,7%)	29 (12,0%)	19 (7,9%)	5 (2,1%)
3	47 (19,5%)	21 (8,7%)	11 (4,6%)	1 (0,4%)
4	5 (2,1%)	6 (2,5%)	0 (0%)	0 (0%)
Èxitus	0 (0%)	0 (0%)	35 (14,5%)	71 (29,5%)
No valorable	152 (63,1%)	151 (62,7)	138 (57,3%)	143 (59,3%)
Benestar (0-4)*				
0	16 (6,6%)	20 (8,3%)	15 (6,2%)	2 (0,8%)
1	80 (33,2%)	46 (19,1%)	32 (13,3%)	20 (8,3%)
2	102 (42,3%)	76 (31,5%)	32 (13,3%)	20 (8,3%)
3	17 (7,1%)	57 (23,6%)	58 (24,1%)	27 (11,2%)
4	1 (0,4%)	17 (7,1%)	28 (11,6%)	23 (9,5%)
Èxitus	0 (0%)	0 (0%)	35 (14,5%)	71 (29,5%)
No valorable	25 (10,4%)	25 (10,4%)	41 (17,0%)	78 (32,4%)

* n(%)

Nota 1: D0: basal (pre-AT); D2: 24-48h post-AT; D7: 7dies post-AT; D14: 14 dies post-AT

Nota 2: entre els no valorables (NV), s'inclouen els que han rebut una altra AT (7 a D7, 30 a D14) i els que han estat donats d'alta (11 a D7, 36 a D14). El nombre de NV en les variables "Alentiment mental" i "Somnolència diürna" és molt elevat perquè no es va poder avaluar en l'anàlisi retrospectiva. L'hemorràgia i la seva evolució s'analitza en un apartat diferenciat.

Les figures 8 mostren l'evolució de la intensitat de l'astènia i la dispnea.

Figura 8.1. Evolució de la intensitat de l'astènia com a variable qualitativa (rang 0-4) de D0-D14

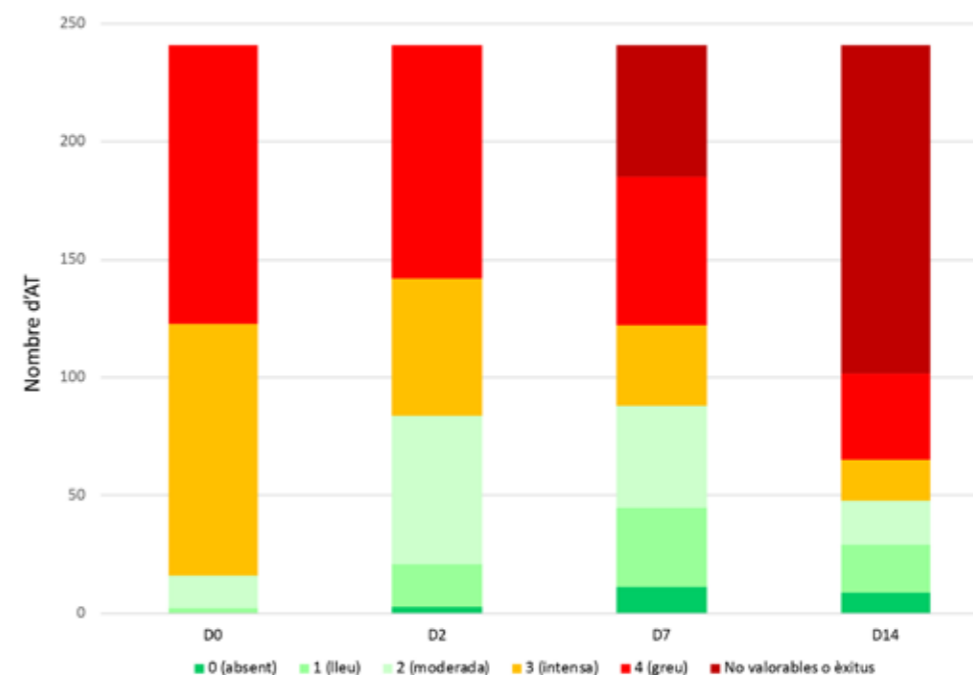
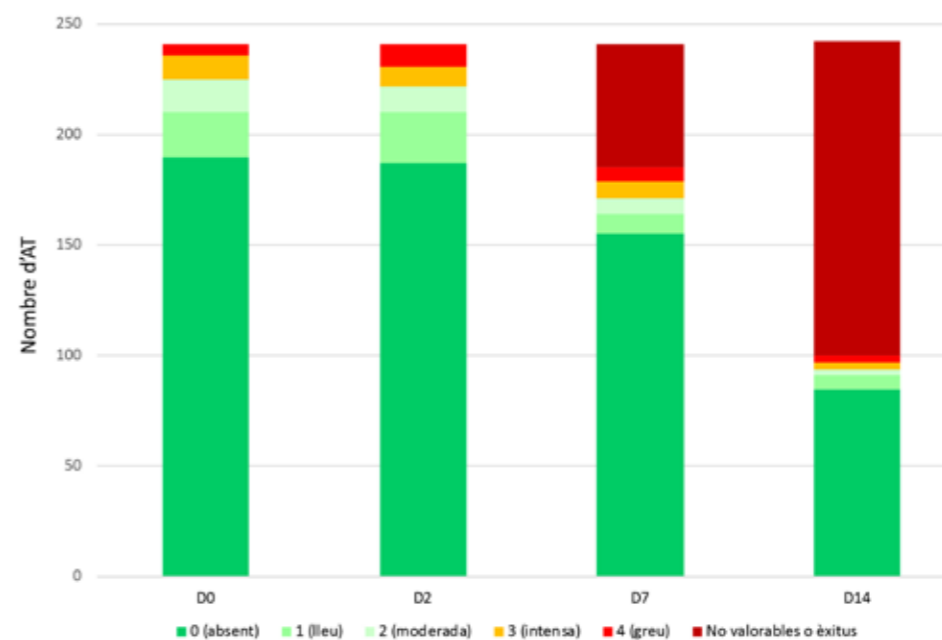


Figura 8.2. Evolució de la intensitat de la dispnea com a variable qualitativa (rang 0-4) de D0-D14



5.4. Efectivitat clínica de la transfusió d'hematies

5.4.1. Millora simptomàtica i funcional

Avaluació quantitativa

En les **figures 12** es mostra la mitjana de la intensitat de l'astènia, la dispnea, la somnolència diürna i el benestar, i el grau de significació estadística de les diferències de la puntuació d'intensitat en cada temps (D2, D7, D14) respecte a D0.

A destacar, les mitjanes de la intensitat de l'astènia i la somnolència diürna a D2, D7 i D14 van ser significativament menors ($p < 0,001$) que a D0, i la mitjana del benestar a D2, D7 i D14 va ser significativament superior ($p < 0,001$) que a D0. En canvi, les mitjanes d'intensitat de la dispnea a D2, D7 i D14 no van ser significativament menors que a D0. La variable xifra d'Hb s'avalua en un apartat diferenciat (5.4.3).

Figura 12.1. Evolució de la intensitat de l'astènia (mitjana d'intensitat, rang 0-4) (D0-D14)

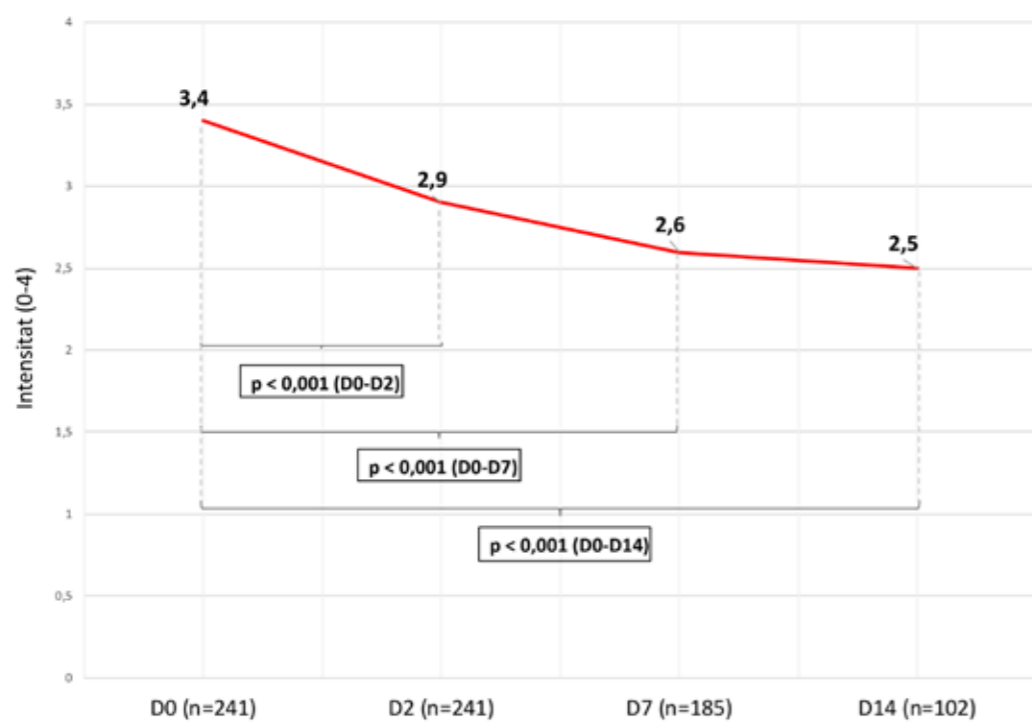


Figura 12.2. Evolució de la intensitat de la dispnea (mitjana d'intensitat, rang 0-4) (D0-D14)

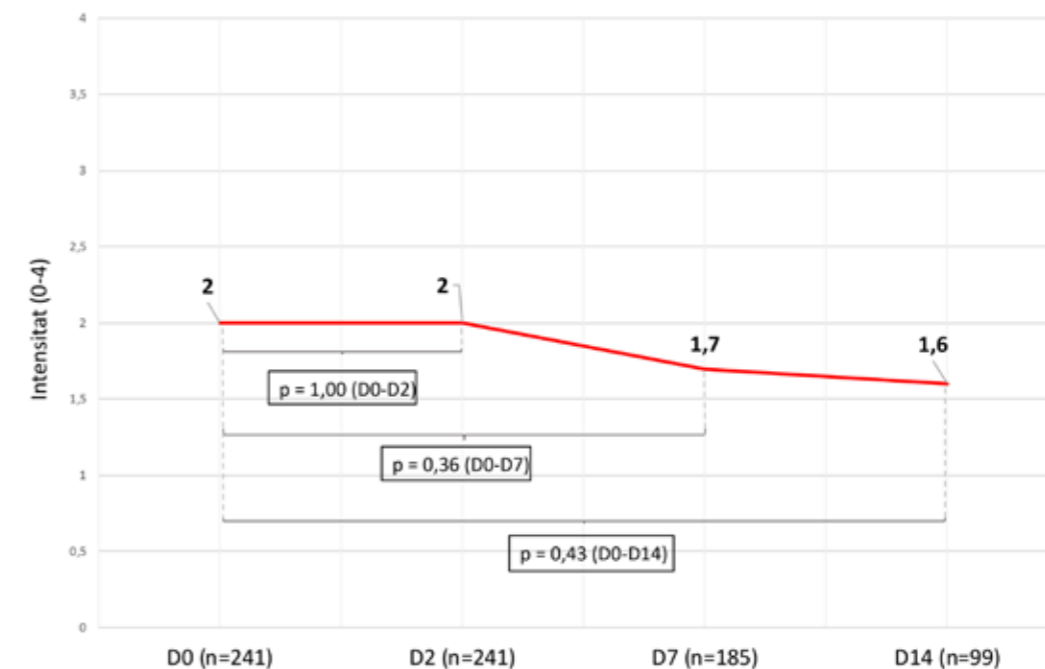


Figura 12.3. Evolució de la intensitat de la somnolència diürna (mitjana d'intensitat, rang 0-4), evolució D0-D14

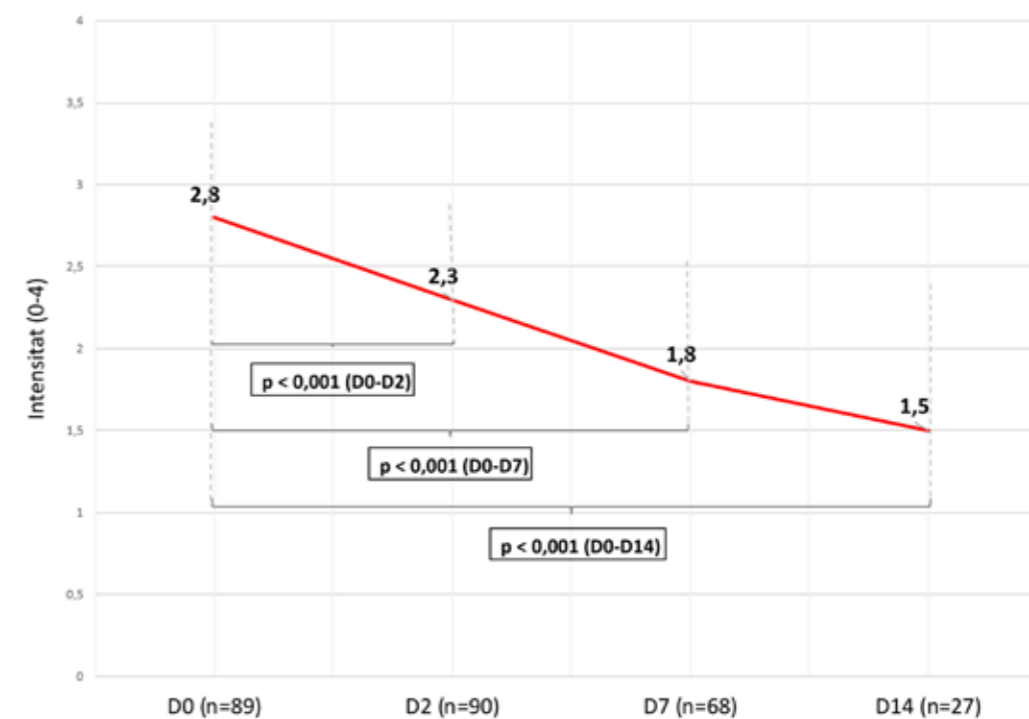
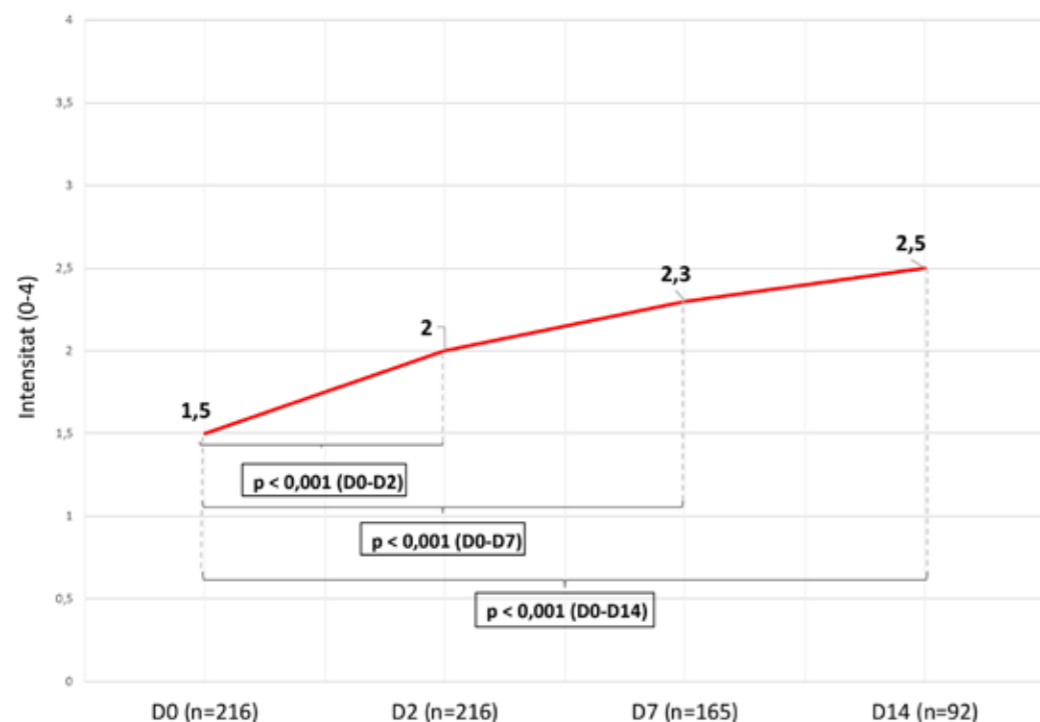


Figura 12.4. Evolució de la intensitat del benestar (mitjana d'intensitat, rang 0-4), evolució D0-D14



Avaluació qualitativa

Els canvis qualitius es van valorar a D2, D7 i D14 respecte a l'estat basal pre-AT (D0), i es van categoritzar tal i com s'especifica a l'apartat 4.7.

La millora clínica global i l'evolució de l'hemorràgia es valoren en apartats diferenciats (apartats 5.4.2 i 5.6, respectivament).

A la **taula 12** s'indiquen els canvis posttransfusionals en les variables principals. En els percentatges de millora en el símptoma només es tenen en compte els AT dels malalts que presentaven el símptoma basalment (D0) (correspondria a una cohort per símptoma), no els dels que no el presentaven a D0 ni els que no eren avaluable a D0.

Taula 12. Canvis qualitius posttransfusionals en les variables principals

Variables principals	D2 (canvi respecte D0)	D7 (canvi respecte D0)	D14 (canvi respecte D0)	CANVI
ASTÈNIA (intensitat 0-4) Avaluables a D0: 241 (100%) Sí astènia: n=241 (100%) No astènia n=0 (0%)	n = 241	n = 241	n = 241	
Millora	108 (44,8%)	112 (46,5%)	88 (36,5%)	Favorable
Igual	115 (47,7%)	68 (28,2%)	37 (15,3%)	Desfavorable
Empitjora	18 (7,5%)	23 (9,5%)	40 (16,6%)	
Èxitus	0 (0,0%)	35 (14,5%)	71 (29,5%)	
No valorable	0 (0,0%)	3 (1,2%)	5 (2,1%)	
DISPNEA (intensitat 0-4) Avaluables a D0: 241 (100%) Sí dispnea n=51 (21,2%) No dispnea n=190 (78,8%)	n = 51	n = 51	n = 51	
Millora	10 (19,6%)	14 (27,4%)	10 (19,6%)	Favorable
Igual	31 (60,8%)	11 (21,6%)	6 (11,8%)	Desfavorable
Empitjora	10 (19,6%)	24 (47,1%)	25 (49,0%)	
Èxitus	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
No valorable	0 (0,0%)	2 (3,9%)	10 (19,6%)	
PS (ECOG 0-4) Avaluables a D0: 241 (100%)	n = 241	n = 241	n = 241	
Millora	91 (37,8%)	95 (39,4%)	48 (19,9%)	Favorable
Igual, en PS < 4 (es manté)	55 (22,8%)	35 (14,5%)	12 (5,0%)	Desfavorable
Igual, en PS 4	79 (32,8%)	51 (21,2%)	28 (11,6%)	
Empitjora	16 (6,6%)	22 (9,1%)	15 (6,2%)	
Èxitus	0 (0,0%)	35 (14,5%)	71 (29,5%)	
No valorable	0 (0,0%)	3 (1,2%)	68 (27,8%)	
CAPACITAT DE SEURE Avaluables a D0: 241 (100%)	n = 241	n = 241	n = 241	
Millora	74 (30,7%)	83 (34,4%)	45 (18,6%)	Favorable
Manté la capacitat seure	77 (32,0%)	53 (22,0%)	13 (5,4%)	

No millora (segueix sense seure)	64 (26,6%)	41 (17,0%)	26 (10,8%)	Desfavorable
Empitjora	26 (10,8%)	27 (11,2%)	19 (7,9%)	
Èxitus	0 (0,0%)	35 (14,5%)	71 (29,5%)	
No valorable	0 (0,0%)	2 (0,8%)	67 (27,8%)	
CAPACITAT DE DEAMBULAR Avaluables a D0: 241 (100%)	n = 241	n = 241	n = 241	
Millora	69 (28,6%)	80 (33,2%)	41 (17,0%)	Favorable
Manté la capacitat deambular	62 (25,7%)	42 (17,4%)	14 (5,8%)	
No millora (segueix sense deambular)	96 (39,8%)	65 (27,0%)	34 (14,1%)	Desfavorable
Empitjora o	14 (5,8%)	17 (7,1%)	13 (5,4%)	
Èxitus	0 (0,0%)	35 (14,5%)	71 (29,5%)	
No valorable	0 (0,0%)	2 (0,8%)	68 (28,2%)	
Nota 1: D0: basal (pre-AT); D2: 24-48h post-AT; D7: 7 dies post-AT; D14: 14 dies post-AT Nota 2: El % de canvi (millora, igual o empitjora) dels símptomes només tenen en compte el que presenten el símptoma a D0.				

L'astènia estava present en el moment basal (D0) en el 100% (241) de les transfusions realitzades, i el 44,8% va millorar a D2, el 46,5% a D7, i el 36,5% a D14.

La dispnea estava present a D0 en el 21,2% (51) dels AT realitzats, i el 19,6% dels malalts transfosos van millorar a D2, el 27,4% a D7 i el 13,7% a D14.

Es va analitzar l'efectivitat en la dispnea en el subgrup de malalts amb insuficiència cardíaca i MPOC. Dels 51 AT, 11 (21,6%) presentaven insuficiència cardíaca i 13 (25,5%) MPOC. En l'anàlisi del subgrup de malalts oncològics amb dispnea i insuficiència cardíaca (n=11), es va observar que la dispnea a D2 va millorar en 4 casos (36,4%), es va mantenir igual en 5 (45,5%) i va empitjorar en 2 (18,2%). A D7, va millorar en 5 (45,5%) i va empitjorar en 6 (54,5%). La presència d'insuficiència cardíaca en la mostra del present estudi no es va associar a una millora de la dispnea (respecte el malalts sense insuficiència cardíaca) ni a D2 (p = 0,11) ni a D7 (p = 0,27).

En l'anàlisi del subgrup de malalts amb dispnea i MPOC (n=13), es va observar que la dispnea a D2 va millorar en 2 casos (15,4%) i es va mantenir igual en 11 (84,6%). A D7, va millorar en 3 (23,1%), es va mantenir igual en 5 (38,5%), va empitjorar en 4

(30,7%) i en 1 va ser NV (7,7%). La presència de MPOC tampoc es va associar a una millora de la dispnea (respecte el malalts sense MPOC) ni a D2 (p = 0,65) ni a D7 (p = 0,68) després de l'AT.

En les variables funcionals, el percentatge de malalts que van millorar el PS va ser de 37,8% a D2 i 39,4% a D7, i 19,9% a D14, amb percentatges similars amb la capacitat de seure i deambular (aquests percentatges no inclouen els malalts que van mantenir l'estat funcional previ, només els que el van millorar).

La **taula 13** mostra els canvis a D2, D7 i D14 en les variables secundàries (delírium, alentiment mental, somnolència diürna, benestar global).

Taula 13. Canvis qualitius posttransfusionals en les variables secundàries

Variables secundàries	D2 (canvi respecte D0)	D7 (canvi respecte D0)	D14 (canvi respecte D0)	CANVI
DELÍRIUM (presència: sí/no) Avaluables a D0: 241 (100%) Sí delírium n=50 (20,7%) No delírium n=191 (79,2%)	n = 50	n = 50	n = 50	
Millora (resolució)	14 (28,0%)	14 (28,0%)	9 (18,0%)	Favorable
Igual	36 (72,0%)	25 (50,0%)	12 (24,0%)	Desfavorable
Èxitus	0 (0,0%)	0 (0,0%)	19 (38,0%)	
No valorable	0 (0,0%)	11 (22,0%)	10 (20,0%)	
ALENTIMENT MENTAL (presència: sí/no) Avaluables a D0 n=156 (64,7%): Sí alentiment n=59 (37,8%) No alentiment n=97 (62,2%). No avaluables a D0 n=85 (35,3%)	n = 59	n = 59	n = 59	
Millora (resolució)	28 (47,5%)	26 (44,1%)	12 (20,3%)	Favorable
Igual	31 (52,5%)	16 (27,1%)	9 (15,2%)	Desfavorable
Èxitus	0 (0,0%)	12 (20,3%)	21 (35,6%)	
No valorable	0 (0,0%)	5 (8,5%)	17 (28,9%)	
SOMNOLÈNCIA DIÛRNA (intensitat 0-4) Avaluables a D0: n=90 (37,3%): Sí somnolència n=64 (71,1%) No somnolència n=26 (28,9%) No avaluables a D0 n=151 (62,7%)	n = 64	n = 64	n = 64	
Millora	31 (48,4%)	32 (50,0%)	9 (14,1%)	Favorable
Igual	29 (45,3%)	11 (17,2%)	0 (0,0%)	Desfavorable
Empitjora	4 (6,3%)	1 (1,6%)	0 (0,0%)	
Èxitus	0 (0,0%)	15 (23,4%)	25 (39,1%)	
No valorable	0 (0,0%)	5 (7,8%)	30 (46,8%)	
BENESTAR GLOBAL (0-4) Avaluables a D0: n= 216 (89,6%) No avaluables a D0 n=25 (10,4%)	n = 216	n = 216	n = 216	
Millora	96 (44,5%)	89 (41,3%)	56 (25,9%)	Favorable
Es manté (benestar màxim)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	Desfavorable
No millora (segueix amb mateix benestar ≤ 3)	96 (44,5%)	53 (24,5%)	23 (10,7%)	
Empitjora	23 (10,6%)	22 (10,2%)	13 (6,0%)	
Èxitus	0 (0,0%)	32 (14,8%)	65 (30,1%)	
No valorable	0 (0,0%)	19 (8,8%)	59 (27,3%)	

Nota 1: D0: basal (pre-AT); D2: 24-48h post-AT; D7: 7dies post-AT; D14:14 dies post-AT
Nota 2: El % de canvi (millora, igual o empitjora) dels símptomes només tenen en compte el que presenten el símptoma a D0

Les figures 13 indiquen els percentatges dels canvis posttransfusionals agrupats en les categories: favorable, desfavorable i NV. De la mateixa manera que en la taula 13, estan exclosos els malalts NV i els que no presentaven el símptoma en el moment basal (D0). Tal i com s'especifica a l'apartat 4.7, en les variables funcionals (PS, capacitat de seure i de deambular) el fet de mantenir un bon estat funcional previ també es considerarà un resultat favorable.

Figures 13. Canvi favorable i desfavorable (%) en les variables (respecte a D0) en els diferents temps (D2,D7,D14 respecte D0) (no inclou els NV o els que no presentaven el símptoma a D0)

Figura 13.1. Canvi favorable i desfavorable (%) en les variables a D2 (respecte a D0) (n=AT)

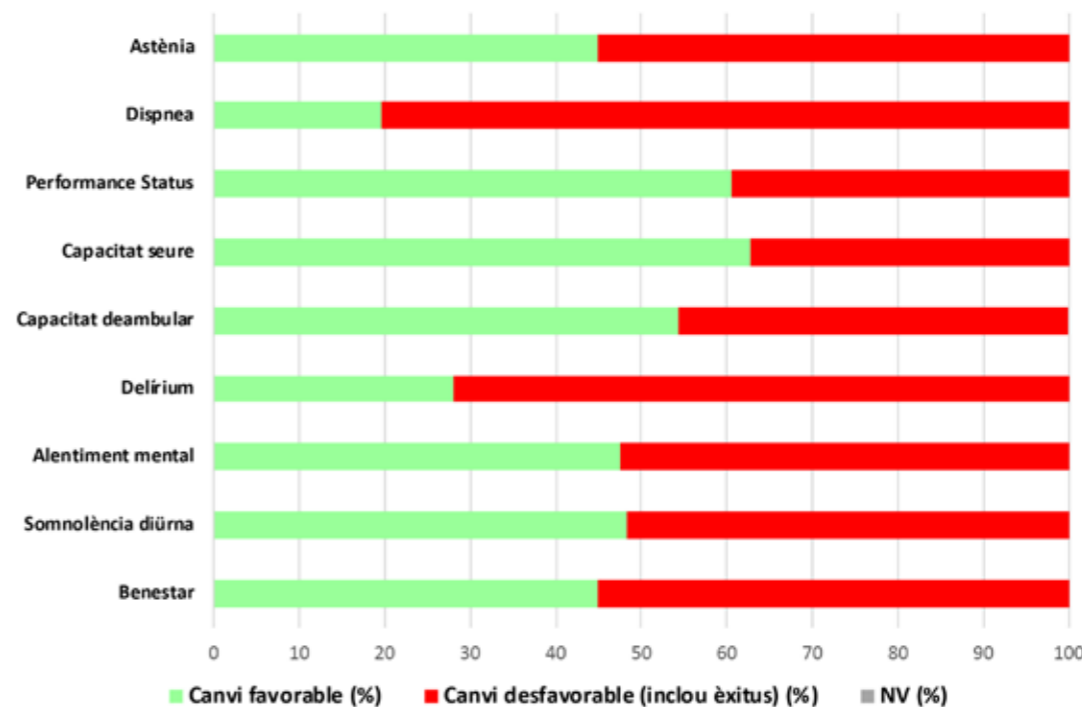


Figura 13.2. Canvi favorable i desfavorable (%) en les variables a D7 (respecte a D0) (n=AT)

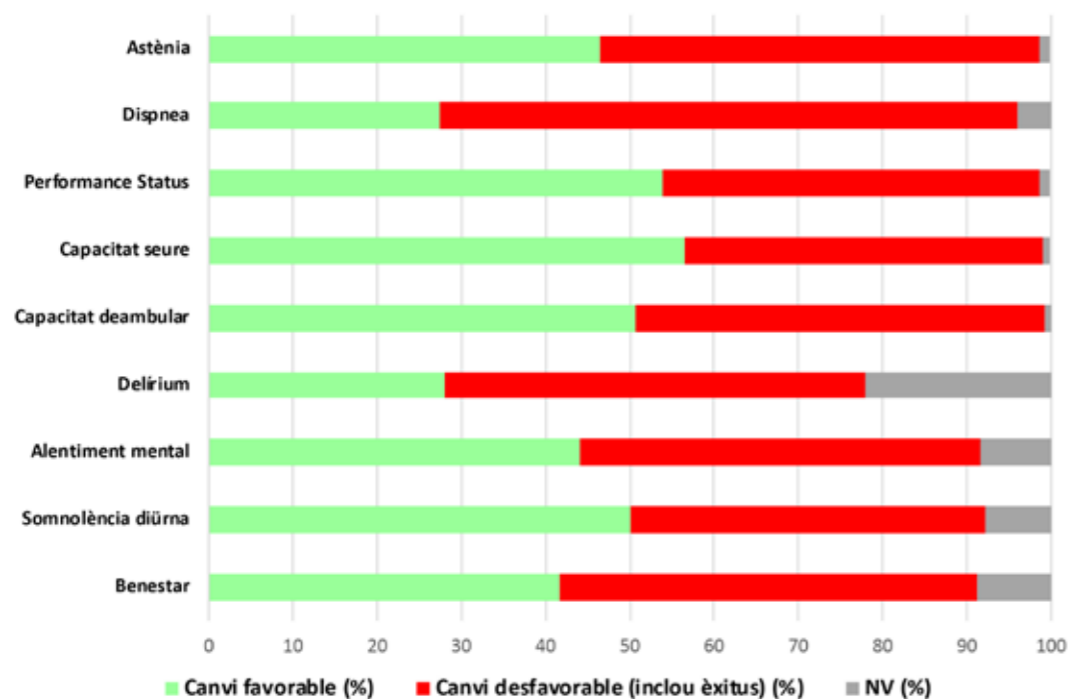
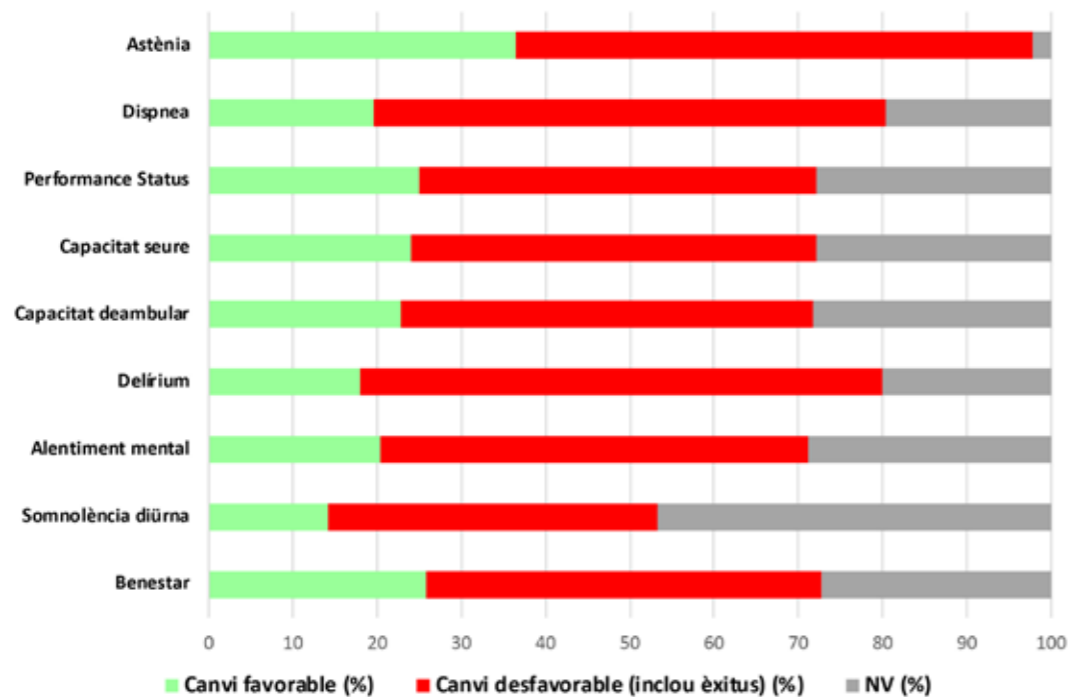


Figura 13.3. Canvi favorable i desfavorable (%) en les variables a D14 (respecte a D0) (n=AT)



5.4.2. Millora clínica global

En el 49,8% dels AT els malalts van presentar millora clínica global (escala CGI-I) a D2 i el 51,9% a D7. La **taula 14** descriu els resultats de la CGI-I en les 7 categories, que s'agrupen en 3 categories a la **taula 15** (els èxits estan inclosos a la categoria "molt pitjor") i **figura 14**.

Taula 14. Canvi qualitatiu clínic posttransfusional mitjançant l'escala d'Impressió Clínica Global (CGI-I), respecte D0.

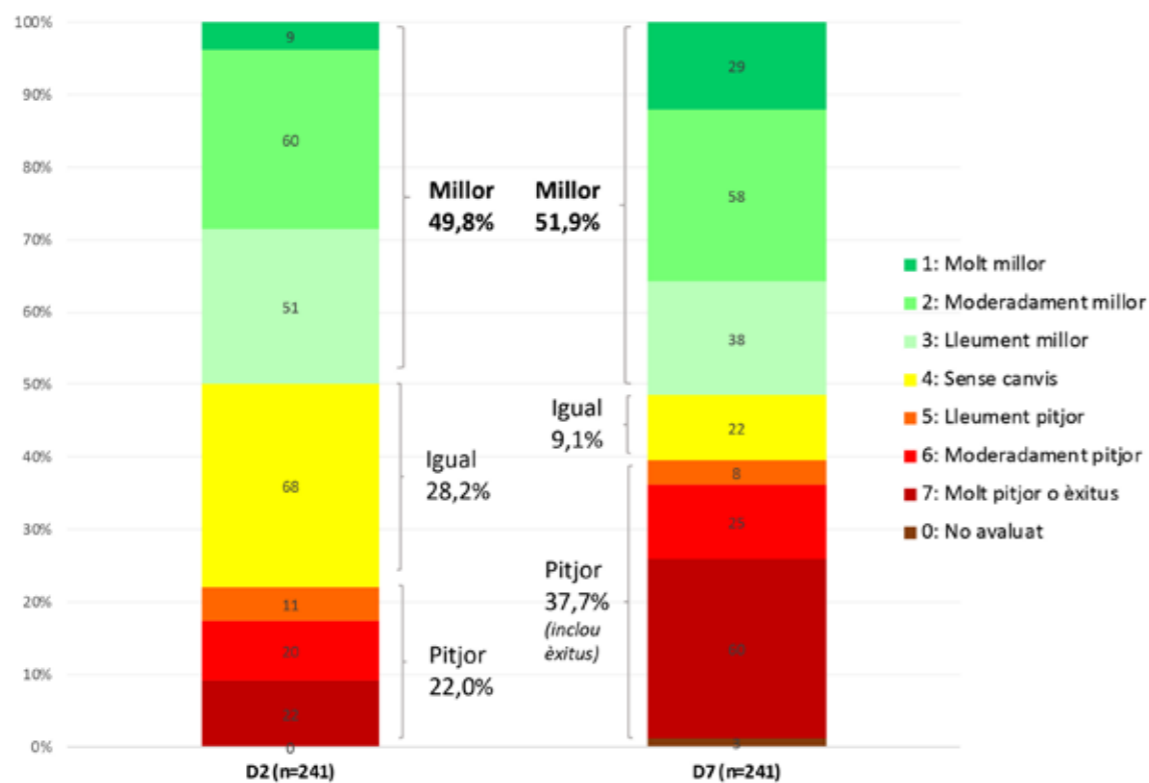
Impressió clínica global (Escala CGI-I)*	D2 (n=241)	D7 (n=241)
1: Molt millor	9 (3,7%)	29 (12,0%)
2: Moderadament millor	60 (24,9%)	58 (24,1%)
3: Lleument millor	51 (21,2%)	38 (15,8%)
4: Sense canvis	68 (28,2%)	22 (9,1%)
5: Lleument pitjor	11 (4,6%)	8 (3,3%)
6: Moderadament pitjor	20 (8,3%)	25 (10,4%)
7: Molt pitjor	22 (9,1%)	60 (24,9%)
0: No avaluat	0 (0%)	3 (1,2%)

* n(%). Nota: Els èxits a D7 (n=35) estan inclosos a la categoria de "molt pitjor". A D2 no hi havia èxits.

Taula 15. Avaluació de la millora mitjançant l'escala d'Impressió Clínica Global (CGI-I), agrupant categories.

Millora clínica global (Escala CGI-I)*	D2 (n=241)	D7 (n=241)
Millor (CGI-I = 1-3)	120 (49,8%)	125 (51,9%)
Igual (CGI-I = 4)	68 (28,2%)	22 (9,1%)
Pitjor (CGI-I = 5-7)	53 (22,0%)	91 (37,7%)
No avaluat (CGI-I = 0)	0 (0%)	3 (1,2%)

Figura 14. Canvi qualitatiu segons l'escala d'impressió clínica global (CGI-I) a D2 i D7 respecte a D0



5.4.3. Millora de la xifra d'hemoglobina

A la **taula 16** es descriuen els canvis en la xifra d'Hb, tot i que no era un objectiu de l'estudi (l'objectiu va ser la millora clínica, no analítica). Donat que no era necessari per l'estudi realitzar analítica posttransfusional per determinar el nivell d'Hb, es va disposar de la xifra d'Hb en 167 AT (69,3%).

Taula 16. Canvis quantitius en la xifra d'Hb amb el suport transfusional (Nota: es va disposar d'analítica posttransfusional en el 69,3% (n=167) de tots els AT)

	Hb pretransfusional (g/dl)	Hb posttransfusional (g/dl)	Nombre de concentrats d'hematies per AT	Increment Hb (g/dl)
	N=241 AT	N=167 AT	N= 241 AT)	N=167 AT
Mitjana (DS)	6,9 (0,94)	9,0 (1,7)	2,0 (0,5)	2,1 (1,5)
Mín; Màx	3,6; 9,0	3,4; 14,1	0,5; 4,0	-3,1; 6,9
	p<0,001			

5.4.4. Comparació de la millora de l'astènia del subgrup d'AT en malalts amb Hb pretransfusional > 8 g/dl versus ≤ 8 g/dl

De les 241 AT, 14 (5,8%) es van realitzar en malalts amb Hb pretransfusional > 8 g/dl. La **taula 17** mostra les diferències entre la millora de l'astènia a D7 entre el subgrup d'AT realitzats en malalts amb xifra d'Hb pretransfusional > 8g/dl (94,5%) vs ≤ 8 g/dl (5,5%). A la taula no s'inclouen els AT en els que l'astènia era NV a D7 (1 NV en subgrup > 8 g/dl i 2 NV en ≤ 8 g/dl).

Com es pot observar, en el subgrup de Hb ≤ 8g/dl la millora va ser superior (48,0%) que en el subgrup d'Hb > 8 g/dl (30,8%), tot i que diferència no va ser estadísticament significativa.

Taula 17. Taula comparativa de la millora de l'astènia a D7 entre el subgrup d'AT en malalts amb Hb pretransfusional > 8 g/dl versus ≤ 8 g/dl

	Canvi en l'astènia a D7 (N=238 AT) (astènia NV a D2: N=3)	
	Millora	No millora (igual, pitjor o èxitus)
Hb pretransfusional ≤ 8 g/dl (n=225)	108 (48,0%)	117 (52,0%)
Hb pretransfusional > 8 g/dl (n=13)	4 (30,8%)	9 (69,2%)
	p = 0,226	

5.4.5. Comparació de les característiques basals dels malalts segons el temps de supervivència

En 206 (85,5%) dels 241 AT, els malalts van tenir una supervivència > 1 setmana (7dies), i en 35 (14,5%) ≤ 1 setmana. La **taula 18** mostra les principals diferències entre els dos grups de supervivència. Hi va haver diferències estadísticament significatives en les característiques basals (D0) en l'astènia, PS i capacitat de seure i deambular. No es van trobar diferències significatives en els símptomes de l'estat mental ni en la dispnea.

Les característiques basals (D0) dels malalts que van sobreviure ≤ 1 setmana van ser: el 82,9% presentaven astènia 4/4 (vs 43,2% els que van sobreviure > 1 setmana) (p < 0,001), el 80,0% tenien un PS4 (vs 39,8%) (p < 0,001), el 60,0% no sedestaven (vs 33,5%) (p < 0,05) i el 85,7% no deambulaven (vs 49,0%) (p < 0,001).

Taula 18. Diferències de les característiques basals dels malalts segons el temps de SV posttransfusional.

	SV posttransfusional > 1 setmana N=206	SV posttransfusional ≤ 1 setmana (èxitus a D7) N=35	p
Edat *	70,0 (14,3)	67,4 (16,3)	0,327
Gènere **			0,052
Dona	77 (37,4%)	7 (20,0%)	
Home	129 (62,6%)	28 (80,0%)	
Astènia (intensitat, 0-4) a D0 **			<0,001
1	2 (0,9%)	0 (0,0%)	
2	14 (6,8%)	0 (0,0%)	
3	101 (49,1%)	6 (17,1%)	
4	89 (43,2%)	29 (82,9%)	
PS (PS) a D0 **			<0,001
1	3 (1,5%)	0 (0,0%)	
2	14 (6,8%)	0 (0,0%)	
3	107 (51,9%)	7 (20,0%)	
4	82 (39,8%)	31 (80,0%)	
Capacitat de seure a D0**			0,004
Sí, autònom	37 (18,0%)	1 (2,9%)	
Sí, amb ajuda	100 (48,5%)	13 (37,1%)	
No	69 (33,5%)	21 (60,0%)	
Capacitat de deambular a D0**			<0,001
Sí, autònom	20 (9,7%)	0 (0,0%)	
Sí, amb ajuda	85 (41,3%)	5 (14,3%)	
No	101 (49,0%)	30 (85,7%)	
* mitjana (desviació estàndard)			
** N(%)			

5.4.6. Altres beneficis subjectius posttransfusionals

Les **taules 19** recullen el resultat de les preguntes obertes que es van registrar sobre altres beneficis del suport transfusional, independentment de si millorava o no l'estat funcional o els símptomes. Destaca que en 99 AT (41,1%) els malalts van valorar positivament la possibilitat d'allargar el temps de SV, per tancar aspectes vitals o per altres desitjos personals. Per altra banda, en el 56,9% d'AT els malalts van percebre millora subjectiva del benestar posttransfusional.

Taula 19A. Millora subjectiva del malalt

MILLORA SUBJECTIVA DESPRÉS DE LA TRANSFUSIÓ	
Sí	137 (56,9%)
No	102 (42,3%)
No valorable	2 (0,8%)

Taula 19B. Altres beneficis de la transfusió expressats pels malalts, independentment de la millora funcional o simptomàtica

ALTRES BENEFICIS SUBJECTIUS DE LA TRANSFUSIÓ (independentment de la millora funcional o simptomàtica)	
	N = 241 AT
Temps: allargar potencialment la SV (per tancament d'aspectes vitals o altres desitjos Personals)	n = 99 (41,1%) (n=142 no valorats)
Possibilitat de retorn a domicili (desitjat pel malalt)	61 (25,3%)
Possibilitat de continuar tractament oncoespecífic	10 (4,2%)

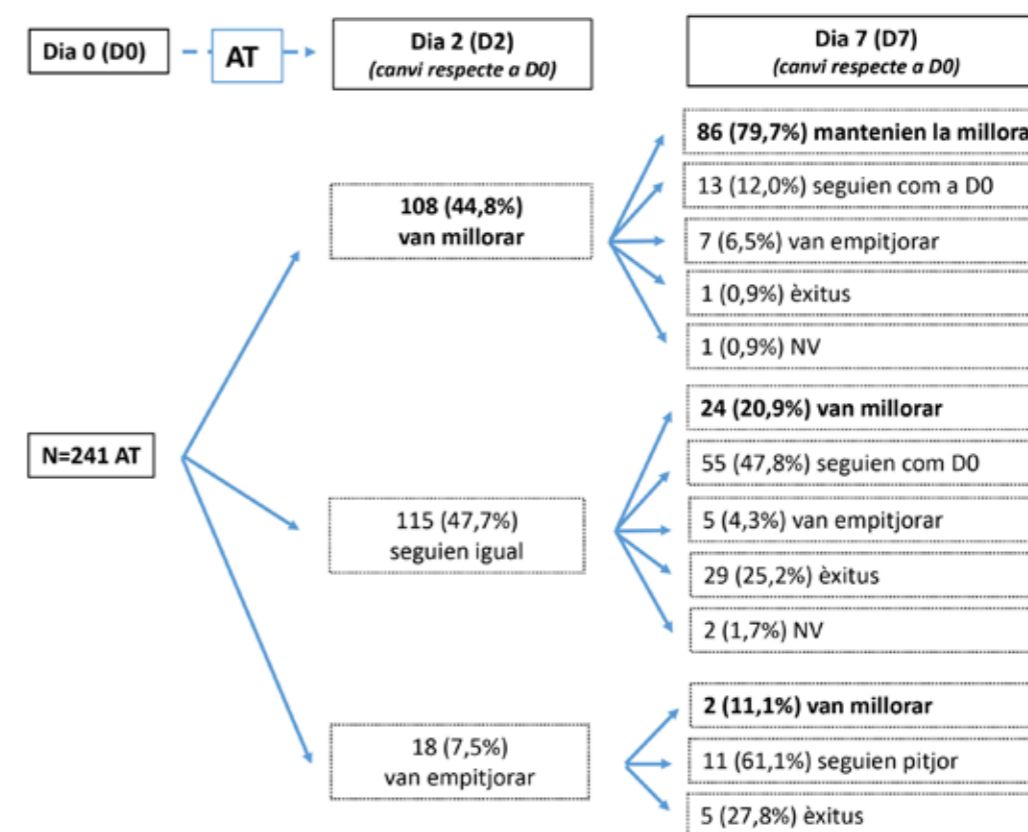
5.5. Evolució en el temps de la resposta clínica al suport transfusional

5.5.1. Astènia

• Canvis en l'astènia a D7 respecte a D2:

La **figura 15** descriu els canvis en el grau d'astènia en els diferents períodes de temps. Es descriu la variació a D2, i posteriorment l'evolució a D7 segons el canvi que es va produir a D2.

Figura 15. Variacions del grau d'astènia a D7 segons l'estat a D2.



Nota: Les diferències en l'astènia entre D2 i D7 van ser estadísticament significatives ($p < 0,001$).

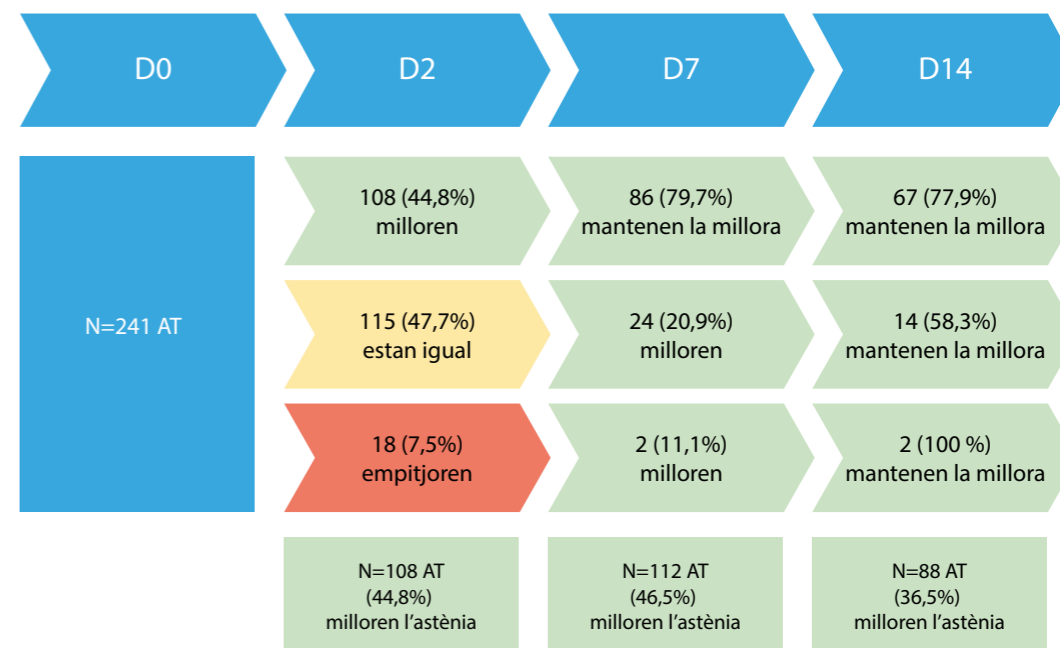
Cal destacar que el 79,7% dels AT en els que els malalts havien millorat a D2 mantenien la millora a D7. Per altra banda, dels 115 malalts que tenien el mateix grau d'astènia a D2 que a D0, el 20,9% va millorar a D7, i dels 18 que havien empitjorat a D2, el 11,1% van millorar a D7. En total, dels 241 AT, en 112 (46,5%) els malalts van millorar l'astènia a D7. Les diferències en l'astènia entre D2 i D7 van ser estadísticament significatives ($p < 0,001$).

• **Variacions de l'astènia a D14 respecte a D7:**

- Dels 112 AT en que els malalts havien millorat l'astènia a D7: **83 (74,1%) mantenen la millora a D14**, 10 (8,9%) tornaven a estar igual que a D0, 18 (16,1%) van empitjorar respecte a D0, 1 (0,9%) NV.
- Dels 68 AT en que tenien el mateix grau d'astènia a D7 que a D2, l'evolució a D14 va ser: 5 (7,3%) van millorar, 26 (38,3%) seguien igual, 17 (25,0%) van empitjorar, 19 èxits (27,9%) i 1 (1,5%) NV.
- Dels 58 AT en que els malalts havien empitjorat a D7: 1 (1,7%) va tornar al mateix grau d'astènia que a D0, 8 (13,8%) seguien pitjor, 49 èxits (84,5%).
- Globalment, de les 241 AT, l'astènia va millorar en 88 AT (36,5%) a D14.

A la **figura 16** es representa l'evolució dels AT en els que va millorar l'astènia durant tot el seguiment. Cal destacar que dels 112 AT en que els malalts van millorar a D7, 86 (76,8%) ja havien millorat a D2.

Figura 16. Evolució en el temps dels pacients que milloren l'ASTÈNIA segons l'estat a D2



* Nota: D0: basal (pre-AT); D2: 24-48h post-AT; D7: 7dies post-AT; D14:14 dies post-AT.

5.5.2. Performance Status (PS)

• Canvis a D7 respecte a D2

- Dels 146 AT en ens que els malalts havien millorat o mantenien l'estat funcional (PS < 4) a D2 (60,6%), 124 (84,9%) van continuar millorant o mantenint-te a D7. Per altra banda, 20 (13,7%) van empitjorar o seguir en PS 4, i 2 (1,4%) van ser NV.
- Dels 79 AT en que els malalts no havien millorat a D2, 6 (2,5%) van millorar a D7.
- El total d'AT en els que els malalts que van millorar o mantenir l'estat funcional (PS < 4) a D7 van ser 130.

• Canvis a D14 respecte a D7

- Dels 130 AT en els que els malalts havien millorat o mantenien l'estat funcional (PS < 4) a D7, 60 (46,1%) mantenien la millora a D14. De la resta, 15 (25,0%) van tornar a empitjorar, i 55 (42,3%) van ser NV.

5.5.3. Millora clínica global (CGI-I)

• Canvis a D7 respecte a D2

Dels 120 (49,8%) que havien millorat a D2, l'evolució a D7 va ser: 105 (87,5%) mantenien la millora a D7, 5 (4,2%) havien tornat a l'estat de D0, i 8 (6,6%) van empitjorar.

Expressat d'una altra manera, dels 124 AT que van millorar a D7, 105 (84,6%) ja havien millorat a D2.

5.6. Anàlisi dels AT dels malalts que van presentar hemorràgia

En 94 (39,0%) dels 241 AT es va objectivar hemorràgia durant el temps avaluat (D0-D14). En 64 (68,1%) els malalts ja sagnaven abans de la transfusió (D0) i en 30 (31,9%) el sagnat va ser posterior (24 a D2, 5 a D7 i 1 a D14).

5.6.1. Evolució de l'hemorràgia

La **figura 17** descriu l'evolució de l'hemorràgia en els AT en que els malalts presentaven hemorràgia basal (D0) i la figura 18 la dels malalts sense hemorràgia a D0.

Figura 17. Evolució cronològica del sagnat posttransfusional en AT de malalts amb hemorràgia basal (D0)

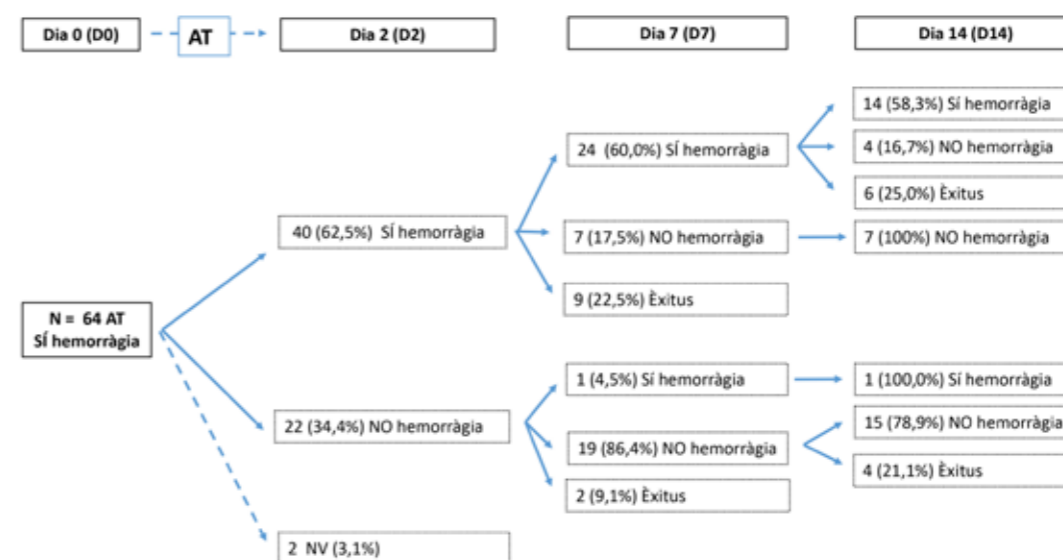
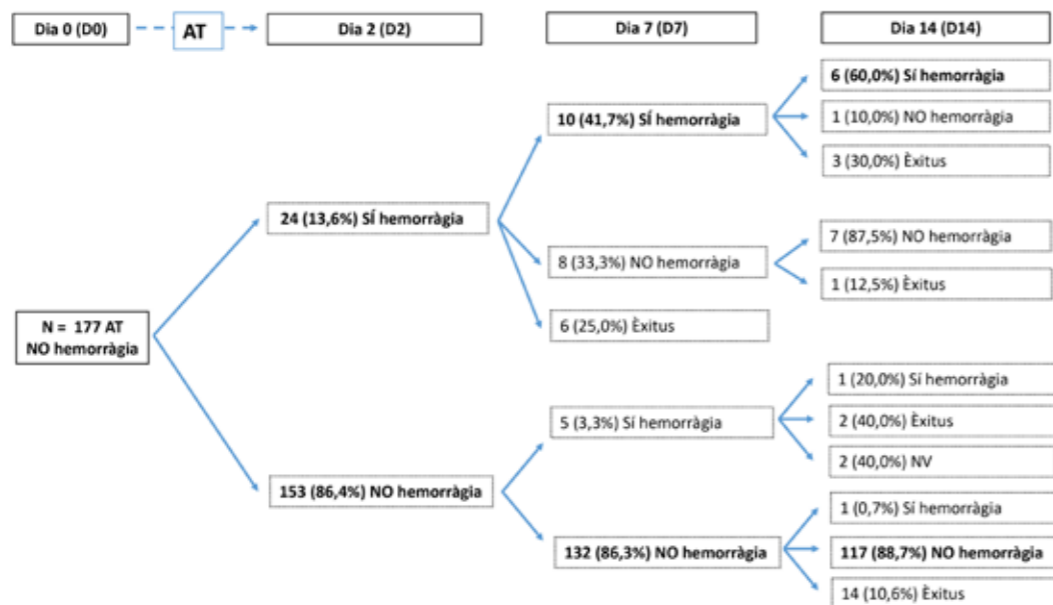
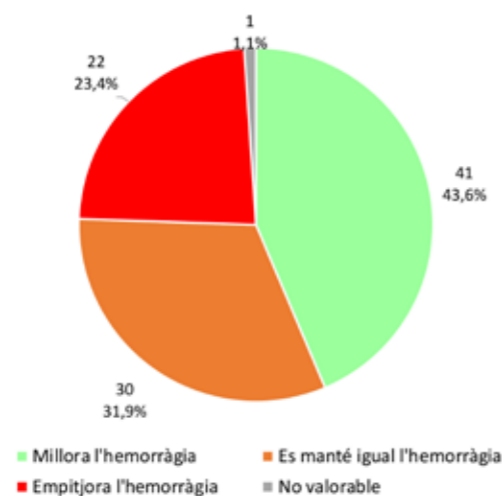


Figura 18. Evolució cronològica del sagnat posttransfusional en els AT dels malalts sense hemorràgia basal (D0)



La **figura 19** mostra els canvis globals posttransfusional en els 94 AT que van presentar hemorràgia en algun moment del temps avaluat. Dels 22 malalts que van empitjorar l'hemorràgia, 21 (95,5%) corresponien a malalts que no sagnaven a D0 i sí van sagnar posttransfusió.

Figura 19. Evolució de l'hemorràgia posttransfusional (D2-D14) en els AT en que els malalts van presentar hemorràgia en el temps avaluat (n=94 AT).



5.6.2. Mortalitat en els malalts amb hemorràgia

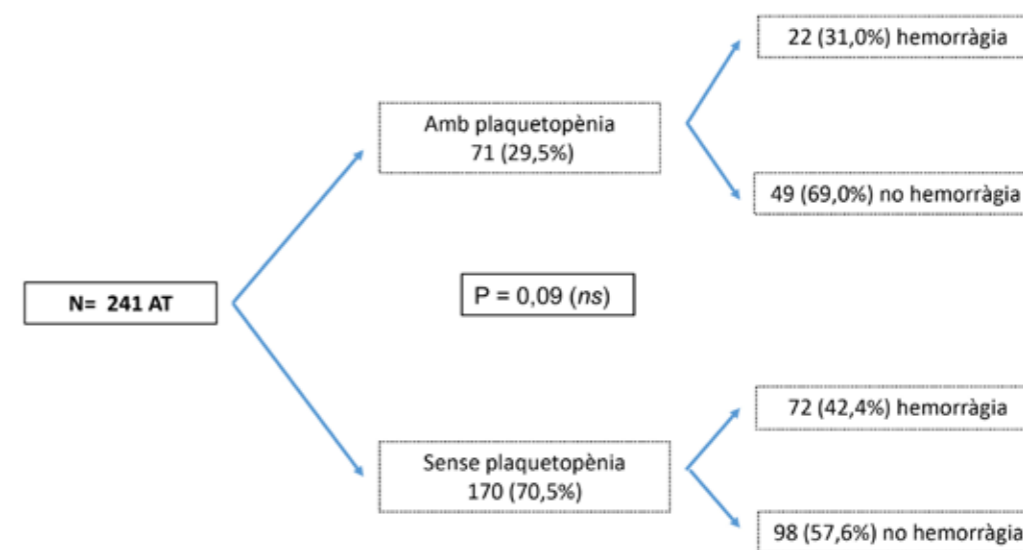
Dels 94 malalts que van presentar hemorràgia, 33 (35,1%) havien estat èxits a les 2 setmanes (D14).

La mortalitat abans de les 2 setmanes (D14) es va relacionar amb el fet de millorar l'hemorràgia vs mantenir-se o empitjorar. Dels 41 AT en que en els malalts van millorar l'hemorràgia durant el període de seguiment (D2-D14), en 34 (82,9%) estaven vius el D14 i en 7 (17,1%) havien estat èxits, mentre que dels 52 AT en que es va mantenir o empitjorar l'hemorràgia, en 26 (50,0%) estaven vius i en 26 (50,0%) havien estat èxits abans del D14 ($p = 0,001$). En 1 AT l'evolució de l'hemorràgia no va ser valorable.

5.6.3. Relació entre plaquetopènia i hemorràgia

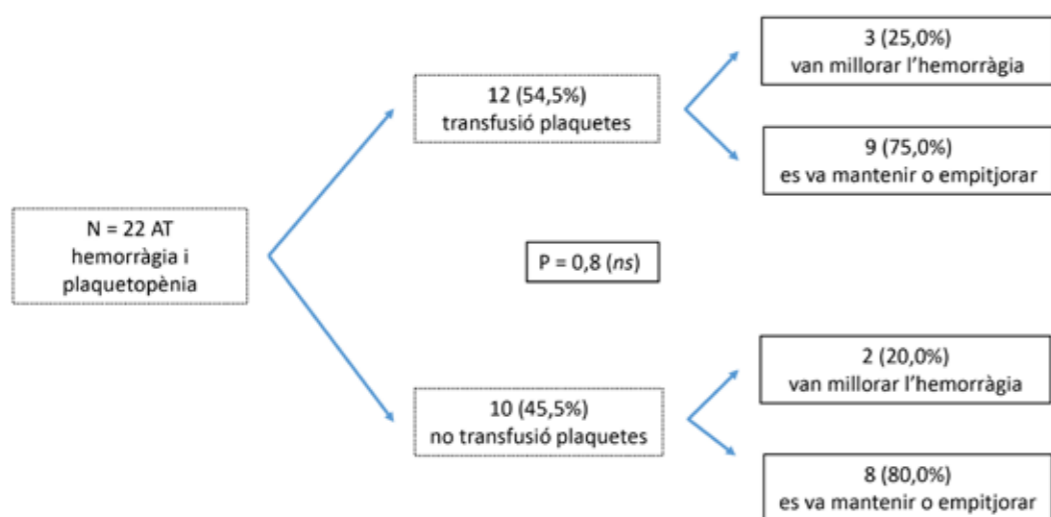
No es va trobar relació significativa entre la plaquetopènia i el fet d'haver presentat hemorràgia ($p = ns$) (**figura 20**).

Figura 20. Relació entre la plaquetopènia i el fet de presentar hemorràgia en el procés transfusional (D0-D14)



Entre els 94 que van presentar hemorràgia, 22 (23,4%) presentaven plaquetopènia i 72 (76,6%) no. Dels 22 amb plaquetopènia, en 5 (22,7%) va millorar l'hemorràgia i en 17 (77,3%) es va mantenir o empitjorar ($p = 0,027$). No es va objectivar relació significativa entre el fet de transfondre plaquetes en els pacients amb plaquetopènia i la millora de l'hemorràgia (**figura 21**) ($p=0,8$).

Figura 21. Relació entre transfusió de plaquetes i evolució de l'hemorràgia en els AT en malalts amb plaquetopènia



En resum, es va objectivar que en la mostra del present estudi, el fet de presentar plaquetopènia no es va relacionar amb l'hemorràgia, i el fet de transfondre plaquetes als malalts amb plaquetopènia no es van relacionat amb la millora de l'hemorràgia.

5.6.4. Descripció de la mostra de pacients amb hemorràgia i factors relacionats amb la millora de l'hemorràgia després de la transfusió

Del total d'AT amb hemorràgia, en 70 (75,0%) l'hemorràgia va ser d'origen tumoral. Les neoplàsies primàries més freqüents van ser les del tub digestiu (41,5%) i les hematològiques (22,8%).

La **taula 20** mostra les característiques dels malalts que van presentar hemorràgia i les diferències segons si van millorar l'hemorràgia o aquesta es va mantenir o empitjorar (D2,D7). En 1 AT l'evolució posterior de l'hemorràgia no va ser valorable (NV), motiu pel qual en aquesta taula la mostra són 93 AT enlloc de 94 AT.

Taula 20. Diferències entre els malalts que van millorar l'hemorràgia dels que es va mantenir o empitjorar.

	Tots els AT amb hemorràgia n = 93 AT	MILLORA l'hemorràgia n = 41 AT	ES MANTÉ O EMPITJORA l'hemorràgia n = 52 AT	p
Edat *	68,6 (16,6)	71,9 (16,0)	65,9 (16,8)	0,132
Gènere **				0,138
Dona	37 (100,0%)	20 (54,1%)	17 (45,9%)	
Home	56 (100,0%)	21 (37,5%)	35 (62,5%)	
Localització tumoral **				0,029
Ginecològic	13 (100,0%)	6 (46,2%)	7 (53,8%)	
Hematològic	16 (100,0%)	3 (18,8%)	13 (81,3%)	
Pulmó	4 (100,0%)	4 (100,0%)	0 (0,0%)	
Tub digestiu	28 (100,0%)	10 (35,7%)	18 (64,3%)	
Vies urinàries i pròstata	10 (100,0%)	5 (50,0%)	5 (50,0%)	
Altres	22 (100,0%)	13 (59,1%)	9 (40,9%)	
Èxitus durant l'ingrés **	67 (100,0%)	20 (29,9%)	47 (70,1%)	<0,001
Temps de SV post-AT **				<0,001
< 1 setmana	21 (100,0%)	5 (23,8%)	16 (76,2%)	
1-4 setmanes	31 (100,0%)	8 (25,8%)	23 (74,2%)	
> 4s	41 (100,0%)	28 (68,3%)	13 (31,7%)	
Causa d'èxitus anèmia **				<0,001
Sí	20 (100,0%)	3 (15,0%)	17 (85,0%)	
Possible	6 (100,0%)	0 (0,0%)	6 (100,0%)	
No	65 (100,0%)	36 (55,4%)	29 (44,6%)	
Desconegut	2 (100,0%)	2 (100,0%)	0 (0,0%)	
Origen de l'hemorràgia **				0,1
Tumoral	69 (100,0%)	34 (49,3%)	35 (50,7%)	
No tumoral	24 (100,0%)	7 (29,2%)	17 (70,8%)	
Fàrmacs anticoagulants o antiagregants **				0,016

Antiagregants	2 (100,0%)	2 (100,0%)	0 (0,0%)	
Anticoagulants orals	5 (100,0%)	4 (80,0%)	1 (20,0%)	
Enoxaparina	18 (100,0%)	11 (61,1%)	7 (38,9%)	
No	68 (100,0%)	24 (35,3%)	44 (64,7%)	
Variables analítiques				
Hb pre-AT (g/dl) *	6,67 (1,10)	6,84 (1,02)	6,53 (1,14)	0,092
Hb post-AT (g/dl) * ¹	8,73 (1,89)	9,52 (1,34)	7,74 (2,02)	0,001
Increment Hb (g/dl) *	2,08 (1,74)	2,77 (1,33)	1,21 (1,82)	<0,001
Nº CCHH transfosos	2,02 (0,55)	2,02 (0,57)	2,02 (0,54)	0,996
Temps protrombina alterat (<80%)**	2 (100,0%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)	0,502
Plaquetopènia (<150000 u/mcL)**	22 (100,0%)	5 (22,7%)	17 (77,3%)	0,027
Canvi en l'astènia a D7 **				<0,001
Millora	35 (100,0%)	28 (80,0%)	7 (20,0%)	
Igual (no millora)	30 (100,0%)	7 (23,3%)	23 (76,7%)	
Empitjora o èxitus	27 (100,0%)	5 (18,5%)	22 (81,5%)	
No valorable	1 (100,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
Tractament hemostàtic (figura 22)				<0,001
Sí	52 (100,0%)	32 (61,5%)	20 (38,5%)	
No	41 (100,0%)	9 (22,0%)	32 (78,0%)	
Tractament hemostàtic (figura 23)				<0,001
Radioteràpia ²	17 (100,0%)	14 (82,4%)	3 (17,6%)	
Antifibrinolític (com a únic tractament)	20 (100,0%)	7 (35,0%)	13 (65,0%)	
Disminuir o retirar anticoagulació	13 (100,0%)	10 (76,9%)	3 (23,1%)	
Cap tractament	43 (100,0%)	10 (23,3%)	33 (76,7%)	

* mitjana (desviació estàndard) ** n(%)

¹ Hb post-AT avaluada en 61 AT (34 dels que van millorar, i 27 dels que es va mantenir o empitjorar).

² La categoria "radioteràpia" inclou els 10 AT (58,8%) en que es va realitzar només RDT (100% van millorar l'hemorràgia) i els 7 (41,2%) en que es va realitzar RDT associada a antifibrinolítics (70% van millorar l'hemorràgia). Es va agrupar en "Radioteràpia" perquè es va considerar el tractament principal.

Com es pot observar, els factors relacionats de manera estadísticament significativa amb la millora de l'hemorràgia posttransfusional van ser:

- Localització del tumor primari (pulmó o altres vs hematològic i tub digestiu) (p = 0,029).
- Estar prenent fàrmacs anticoagulants o antiagregants (vs no prendre'n) (p = 0,016) (aquesta millora s'explica pel fet de que en la majoria d'aquests casos es va fer la intervenció de retirar els anticoagulants).
- Realitzar tractament hemostàtic (vs no realitzar-ne) (p < 0,001).
- Que el tractament fos la RDT o bé retirar / disminuir els anticoagulants (vs cap tractament o antifibrinolític com a únic tractament) (p < 0,001).

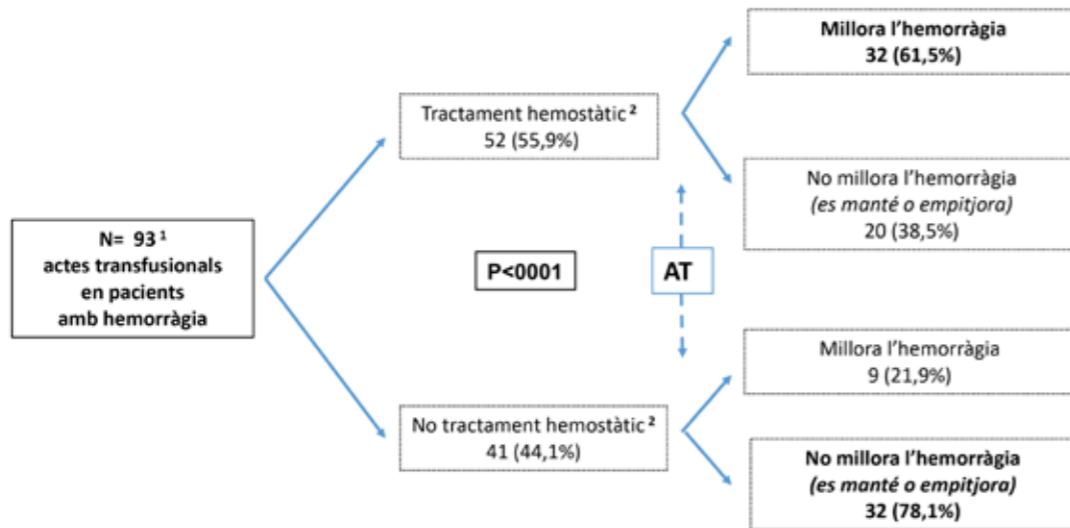
La millora de l'astènia a D7 va ser significativament superior en els malalts que van millorar l'hemorràgia (80,0% vs 20,0%) (p < 0,001).

La mortalitat a l'ingrés va ser menor en el grup que va millorar l'hemorràgia (29,9% vs 70,1%) (p < 0,001).

La diferència en el temps de SV també va ser estadísticament significativa, de manera que el percentatge de malalts amb SV > 4 setmanes va ser superior en els que van millorar l'hemorràgia (68,3% vs 31,7%) (p < 0,001).

Les **figures 22 i 23** destaquen les diferències estadísticament significatives en l'evolució de l'hemorràgia segons el tractament realitzat. Tot i que la mostra no va ser aleatoritzada ni amb grup control, ressalta l'eficàcia de la radioteràpia hemostàtica i de retirar l'anticoagulació.

Figura 22. Evolució de l'hemorràgia després del suport transfusional, segons si es va realitzar o no tractament hemostàtic

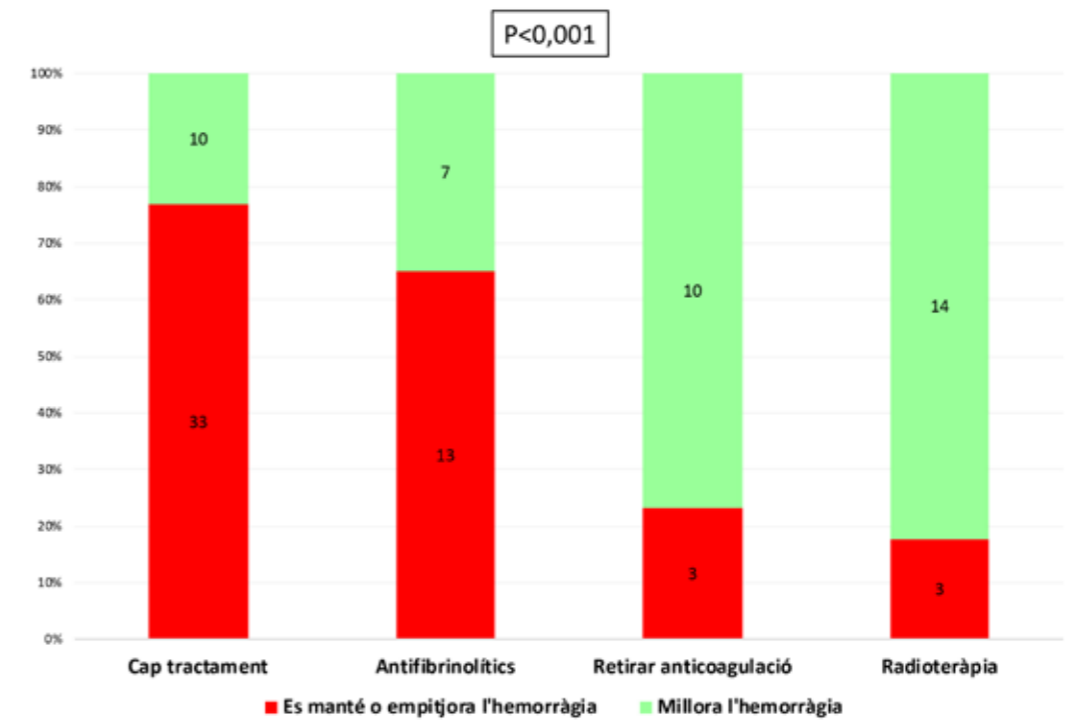


¹ La mostra total dels AT dels malalts que van presentar hemorràgia van ser 94, però es va excloure de l'anàlisi 1 AT en que l'evolució de l'hemorràgia va ser NV. La mostra final va ser n=93 AT.

² Tractament amb finalitat hemostàtica: radioteràpia, antifibrinolítics, adrenalina tòpica, retirada o disminució de tractament anticoagulant.

Nota: Es tracta d'una anàlisi descriptiva, la distribució no és aleatòria ni hi ha grup control.

Figura 23. Evolució de l'hemorràgia posttransfusional (D2,D7) segons el tractament hemostàtic realitzat (n=AT)



5.7. Factors relacionats amb la resposta clínica al suport transfusional

Els factors relacionats amb la resposta clínica i funcional al suport transfusional el dia 7 (D7) es descriuen a les **taules 21** (anàlisi bivariada entre les variables resposta (dependents) i les variables independents).

5.7.1. Factors relacionats amb la millora de l'astènia

La millora de l'astènia a D7 va estar relacionada amb els següents factors (taula 20.1):

- Millor PS inicial (PS3 vs PS 4) ($p < 0,001$)
- Malaltia no disseminada (vs disseminada) ($p = 0,006$)
- Causa de l'anèmia QT (vs no QT) ($p = 0,019$)
- No presentar cap procés intercurrent o bé que aquest fos una infecció (vs presentar procés intercurrent que fos oclusió intestinal o insuficiència hepàtica) ($p = 0,003$)
- Millora clínica amb la transfusió prèvia (vs no millora) ($p < 0,001$)
- Realitzar RHB (vs no RHB) ($p < 0,001$)
- Major increment d'Hb amb la transfusió (≥ 2 g/dl vs < 2 g/dl) ($p < 0,001$)

Taula 21.1. Anàlisi bivariada de l'astènia a D7 respecte a D0.

ASTÈNIA (D7-D0)					
	MILLORA	IGUAL	EMPITJORA o ÈXITUS	Total	p
	(N = 112)	(N = 68)	(N = 58)	(N = 238)	
Edat *	70,59 (14,15)	68,79 (15,44)	69,38 (14,79)	69,78 (14,64)	0,709
Gènere **					0,548
Dona	43 (51,8%)	21 (25,3%)	19 (22,9%)	84 (100,0%)	
Home	69 (44,5%)	47 (30,3%)	39 (25,2%)	157 (100,0%)	
PS a D0***	3,0 (3,0; 4,0)	4,0 (3,0; 4,0)	4,0 (3,0; 4,0)	3,0 (3,0; 4,0)	<0,001
Hb (g/dl) pretransfusional *	7,07 (0,80)	6,88 (1,03)	6,87 (1,05)	6,97 (0,94)	0,296
Increment Hb (g/dl) *	2,51 (1,19)	1,79 (1,67)	0,63 (1,61)	2,06 (1,53)	<0,001
≥ 2 g/dl**	63 (71,6%)	20 (22,7%)	5 (5,7%)	88 (100,0%)	0,001
< 2 g/dl **	34 (44,7%)	25 (32,9%)	17 (22,4%)	76 (100,0%)	
Localització tumoral **					0,069
Ginecològic	15 (60,0%)	4 (16,0%)	6 (24,0%)	25 (100,0%)	
Hematològica	23 (39,7%)	15 (25,9%)	20 (34,5%)	58 (100,0%)	
Pulmó	14 (60,9%)	5 (21,7%)	4 (17,4%)	23 (100,0%)	
Tub digestiu	20 (41,7%)	15 (31,3%)	13 (27,1%)	48 (100,0%)	
Via urinària i pròstata	12 (35,3%)	17 (50,0%)	5 (14,7%)	34 (100,0%)	
Altres	28 (56,0%)	12 (24,0%)	10 (20,0%)	50 (100,0%)	
Malaltia disseminada **					0,006
Sí	88 (43,1%)	62 (30,4%)	54 (26,5%)	206 (100,0%)	
No	24 (72,7%)	6 (18,2%)	4 (9,1%)	34 (100,0%)	
Causa d'anèmia quimioteràpia **					0,019
Sí	9 (90,0%)	1 (10,0%)	0 (0,0%)	10 (100,0%)	
No	103 (45,2%)	67 (29,4%)	58 (25,4%)	228 (100,0%)	
Corticoides **					0,762
Sí	20 (42,6%)	14 (29,8%)	13 (27,7%)	47 (100,0%)	
No	92 (48,2%)	54 (28,3%)	45 (23,6%)	191 (100,0%)	
RHB **					<0,001
Sí	65 (60,7%)	27 (25,2%)	15 (14,0%)	107 (100,0%)	
No	47 (35,9%)	41 (31,3%)	43 (32,8%)	131 (100,0%)	
Procés intercurrent**					0,003
Infecció	31 (56,4%)	13 (23,6%)	11 (20,0%)	55 (100,0%)	
Oclusió intestinal	1 (8,3%)	4 (33,3%)	7 (58,3%)	12 (100,0%)	
Insuficiència hepàtica	1 (14,3%)	4 (57,1%)	2 (28,6%)	7 (100,0%)	
Altres	7 (24,1%)	12 (41,4%)	10 (34,5%)	30 (100,0%)	
Cap	72 (53,3%)	35 (25,9%)	28 (20,7%)	137 (100,0%)	
Millora clínica amb transfusió prèvia **					<0,001
Sí	79 (60,3%)	31 (23,7%)	21 (16,0%)	131 (100,0%)	
No	1 (2,9%)	14 (41,2%)	19 (55,9%)	34 (100,0%)	

Nota: La mostra (n) són els AT (no els malalts). A l'anàlisi bivariada no s'inclouen els NV a D7 (n=3), per tant N total =238. En la categoria "empitjora" a D7 estan inclosos els èxits (n=35).
* mitjana (desviació estàndard) ** n(%) *** mediana (Q1;Q3)

5.7.2. Factors relacionats amb la millora de la dispnea

Els únics factors relacionats amb la millora de la dispnea (taula 21.2) van ser:

- Malaltia disseminada (vs no disseminada) (p=0,034)
- Millora clínica amb la transfusió prèvia (vs no millora) (p=0,020)

Taula 21.2. Anàlisi bivariada de la dispnea a D7 respecte a D0.

DISPNEA (D7-D0)					
	MILLORA	IGUAL	EMPITJORA o ÈXITUS	Total	p
	(N = 14)	(N = 11)	(N = 49)	(N = 74)	
Edat *	76,71 (11,40)	68,09 (16,76)	69,53 (14,97)	70,68 (14,76)	0,228
Gènere **					0,357
Dona	1 (6,7%)	2 (13,3%)	12 (80,0%)	15 (100,0%)	
Home	13 (22,0%)	9 (15,3%)	37 (62,7%)	59 (100,0%)	
PS a D0***	4,0 (3,0; 4,0)	4,0 (3,0; 4,0)	4,0 (3,0; 4,0)	4,0 (3,0; 4,0)	0,293
Hb (g/dl) pretransfusional *	6,39 (1,06)	7,24 (0,62)	6,84 (1,11)	6,82 (1,06)	0,135
Increment Hb (g/dl) *	2,52 (1,26)	1,53 (1,89)	1,28 (1,83)	1,73 (1,73)	0,157
≥ 2 g/dl**	8 (47,1%)	3 (17,6%)	6 (35,3%)	17 (100,0%)	0,181
< 2 g/dl **	4 (19,0%)	6 (28,6%)	11 (52,4%)	21 (100,0%)	
Localització tumoral **					0,496
Ginecològic	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)	
Hematològic	3 (12,5%)	2 (8,3%)	19 (79,2%)	24 (100,0%)	
Pulmó	2 (16,7%)	4 (33,3%)	6 (50,0%)	12 (100,0%)	
Tub digestiu	2 (12,5%)	3 (18,8%)	11 (68,8%)	16 (100,0%)	
Via urinària i pròstata	3 (37,5%)	1 (12,5%)	4 (50,0%)	8 (100,0%)	
Altres	4 (30,8%)	1 (7,7%)	8 (61,5%)	13 (100,0%)	
Malaltia disseminada **					0,034
Sí	10 (15,6%)	8 (12,5%)	46 (71,9%)	64 (100,0%)	
No	4 (40,0%)	3 (30,0%)	3 (30,0%)	10 (100,0%)	
Causa d'anèmia quimioteràpia **					0,114
Sí	13 (17,8%)	11 (15,1%)	49 (67,1%)	73 (100,0%)	
No	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
Corticoides **					0,735
Sí	2 (16,7%)	1 (8,3%)	9 (75,0%)	12 (100,0%)	

No	12 (19,4%)	10 (16,1%)	40 (64,5%)	62 (100,0%)	
RHB **					0,404
Sí	6 (28,6%)	3 (14,3%)	12 (57,1%)	53 (100,0%)	
No	8 (15,1%)	8 (15,1%)	37 (69,8%)	133 (100,0%)	
Procés intercurrent**					0,343
Infecció	8 (36,4%)	4 (18,2%)	10 (45,5%)	22 (100,0%)	
Oclusió intestinal	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)	
Insuficiència hepàtica	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)	2 (100,0%)	
Altres	1 (6,2%)	3 (18,8%)	12 (75,0%)	16 (100,0%)	
Cap	5 (15,2%)	4 (12,1%)	24 (72,7%)	33 (100,0%)	
Millora clínica amb transfusió prèvia **					0,02
Sí	10 (30,3%)	5 (15,2%)	18 (54,5%)	33 (100,0%)	
No	0 (0,0%)	4 (19,0%)	17 (81,0%)	21 (100,0%)	

Nota: La mostra (n) són els AT (no els malalts). No s'inclouen els NV a D7 (n=21) ni els que es mantenen sense dispnea a D7 (n=146). En la categoria "empitjora" a D7 estan inclosos els èxits (n=35).
* mitjana (desviació estàndard) ** n(%) *** mediana (Q1;Q3)

5.7.3. Factors relacionats amb la millora de la capacitat funcional

A les taules 21.3, 21.4, 21.5 es mostren els factors relacionats amb la millora de la capacitat funcional (PS, capacitat de deambular i capacitat de seure), que van ser els mateixos que amb l'astènia. En el cas de la capacitat de seure, l'increment d'Hb numèric es va relacionar amb la millora de l'astènia (p = 0,004) i l'Hb categoritzada (< 2 g/dl vs ≥ 2 g/dl) també, encara que li falta poc per arribar a obtenir significació estadística (p = 0,054).

Taula 21.3. Anàlisi bivariada del Performance Status (PS) a D7 respecte a D0.

PERFORMANCE STATUS (PS) (D7-D0)				
	MILLORA o ES MANTÉ (PS<4)	EMPITJORA, NO MILLORA (PS=4) o ÈXITUS	Total	p
	(N = 130)	(N = 108)	(N = 238)	
Edat *	70,94 (14,40)	68,22 (14,97)	69,71 (14,69)	0,156
Gènere *				0,203
Dona	50 (60,2%)	33 (39,8%)	84 (100,0%)	
Home	80 (51,6%)	75 (48,4%)	157 (100,0%)	
PS a D0 ***	3,0 (3,0; 3,0)	4,0 (3,0; 4,0)	3,0 (3,0; 4,0)	<0,001
Hb (g/dl) pretransfusional *	7,09 (0,86)	6,82 (1,00)	6,97 (0,94)	0,026
Increment Hb (g/dl) *	2,28 (1,30)	1,53 (1,79)	2,04 (1,51)	0,003
≥ 2 g/dl**	65 (74,7%)	22 (25,3%)	87 (100,0%)	0,041
< 2 g/dl**	46 (59,7%)	31 (40,3%)	77 (100,0%)	
Localització tumoral **				0,105
Ginecològic	17 (70,8%)	7 (29,2%)	25 (100,0%)	
Hematològic	32 (55,2%)	26 (44,8%)	58 (100,0%)	
Pulmó	17 (70,8%)	7 (29,2%)	25 (100,0%)	
Tub digestiu	21 (43,8%)	27 (56,3%)	48 (100,0%)	
Via urinària i pròstata	18 (52,9%)	16 (47,1%)	34 (100,0%)	
Altres	25 (50,0%)	25 (50,0%)	50 (100,0%)	
Corticoides **				0,693
Sí	25 (52,1%)	23 (47,9%)	48 (100,0%)	
No	105 (55,3%)	85 (44,7%)	190 (100,0%)	
RHB **				0,001
Sí	72 (66,7%)	36 (33,3%)	108 (100,0%)	
No	58 (44,6%)	72 (55,4%)	130 (100,0%)	
Malaltia disseminada **				0,003
Sí	104 (51,0%)	100 (49,0%)	206 (100,0%)	
No	26 (78,8%)	7 (21,2%)	34 (100,0%)	
Causa de l'anèmia quimioteràpia **				0,022
Sí	9 (90,0%)	1 (10,0%)	10 (100,0%)	
No	121 (53,1%)	107 (46,9%)	228 (100,0%)	
Procés intercurrent**				0,001
Infecció	33 (60,0%)	22 (40,0%)	55 (100,0%)	
Oclusió intestinal	3 (25,0%)	9 (75,0%)	12 (100,0%)	
Insuficiència hepàtica	1 (14,3%)	6 (85,7%)	7 (100,0%)	
Altres	9 (31,0%)	20 (69,0%)	30 (100,0%)	
Cap	84 (62,2%)	51 (37,8%)	137 (100,0%)	
Millora clínica amb transfusió prèvia **				<0,001
Sí	92 (70,8%)	38 (29,2%)	133 (100,0%)	
No	2 (5,9%)	32 (94,1%)	34 (100,0%)	

Nota: La mostra (n) són els AT (no els malalts). No s'inclouen els NV a D7 (n=3). En la categoria "empitjora" a D7 estan inclosos els èxits (n=35).

* mitjana (desviació estàndard) ** n(%) *** mediana (Q1;Q3)

Taula 21.4. Anàlisi bivariada de la capacitat de deambular a D7 respecte a D0.

CAPACITAT DE DEAMBULAR (D7-D0)				
	MILLORA o ES MANTÉ (PS<4)	EMPITJORA, NO MILLORA (PS=4) o ÈXITUS	Total	p
	(N = 122)	(N = 117)	(N = 239)	
Edat *	71,11 (14,14)	68,23 (15,10)	69,70 (14,66)	0,129
Gènere **				0,054
Dona	50 (59,5%)	34 (40,5%)	84 (100,0%)	
Home	72 (46,5%)	83 (53,5%)	157 (100,0%)	
PS D0 ***	3,0 (3,0; 3,0)	4,0 (3,0; 4,0)	3,0 (3,0; 4,0)	<0,001
Hb (g/dl) pretransfusional *	7,11 (0,83)	6,82 (1,02)	6,97 (0,93)	0,017
Increment Hb (g/dl) *	2,35 (1,32)	1,54 (1,73)	2,06 (1,53)	0,001
≥ 2 g/dl**	63 (71,6%)	25 (28,4%)	88 (100,0%)	0,023
< 2 g/dl **	42 (54,5%)	35 (45,5%)	77 (100,0%)	
Localització tumoral **				0,049
Ginecològic	18 (72,0%)	7 (28,0%)	25 (100,0%)	
Hematològic	31 (53,4%)	27 (46,6%)	58 (100,0%)	
Pulmó	16 (66,7%)	8 (33,3%)	25 (100,0%)	
Tub digestiu	18 (37,5%)	30 (62,5%)	48 (100,0%)	
Via urinària i pròstata	16 (47,1%)	18 (52,9%)	34 (100,0%)	
Altres	23 (46,0%)	27 (54,0%)	50 (100,0%)	
Malaltia disseminada **				0,022
Sí	99 (48,3%)	106 (51,7%)	206 (100,0%)	
No	23 (69,7%)	10 (30,3%)	34 (100,0%)	
Causa de l'anèmia quimioteràpia**				0,012
Sí	9 (90,0%)	1 (10,0%)	10 (100,0%)	
No	113 (49,3%)	116 (50,7%)	229 (100,0%)	
Corticoides **				0,628
Sí	23 (47,9%)	25 (52,1%)	48 (100,0%)	
No	99 (51,8%)	92 (48,2%)	193 (100,0%)	
RHB **				<0,001
Sí	69 (63,9%)	39 (36,1%)	108 (100,0%)	
No	53 (40,5%)	78 (59,5%)	131 (100,0%)	
Procés intercurrent**				0,001
Infecció	29 (52,7%)	26 (47,3%)	55 (100,0%)	
Oclusió intestinal	4 (33,3%)	8 (66,7%)	12 (100,0%)	
Insuficiència hepàtica	1 (14,3%)	6 (85,7%)	7 (100,0%)	
Altres	7 (24,1%)	22 (75,9%)	30 (100,0%)	
Cap	81 (59,6%)	55 (40,4%)	137 (100,0%)	
Millora clínica amb transfusió prèvia **				<0,001
Sí	89 (67,9%)	42 (32,1%)	133 (100,0%)	
No	1 (2,9%)	33 (97,1%)	34 (100,0%)	

Nota: La mostra (n) són els AT (no els malalts). No s'inclouen els NV a D7 (n=2). En la categoria "empitjora" a D7 estan inclosos els èxits (n=35).

* mitjana (desviació estàndard) ** n(%) *** mediana (Q1;Q3)

Taula 21.5. Anàlisi bivariada de la capacitat de seure a D7 respecte a D0.

	CAPACITAT DE SEURE (D7-D0)			p
	MILLORA o ES MANTÉ (PS<4)	EMPITJORA, NO MILLORA (PS=4) o ÈXITUS	Total	
	(N = 136)	(N = 103)	(N = 239)	
Edat *	70,58 (14,30)	68,54 (15,12)	69,70 (14,66)	0,288
Gènere **				0,25
Dona	52 (61,9%)	32 (38,1%)	84 (100,0%)	
Home	84 (54,2%)	71 (45,8%)	157 (100,0%)	
PS a D0 ***	3,0 (3,0; 3,5)	4,0 (3,0; 4,0)	3,0 (3,0; 4,0)	<0,001
Hb (g/dl) pretransfusional *	7,06 (0,85)	6,84 (1,03)	6,97 (0,93)	0,072
Increment Hb (g/dl) *	2,28 (1,33)	1,55 (1,81)	2,06 (1,53)	0,004
≥ 2 g/dl**	67 (76,1%)	21 (23,9%)	88 (100,0%)	0,054
< 2 g/dl **	48 (62,3%)	29 (37,7%)	77 (100,0%)	
Localització tumoral **				0,288
Ginecològic	18 (72,0%)	7 (28,0%)	25 (100,0%)	
Hematològic	33 (56,9%)	25 (43,1%)	58 (100,0%)	
Pulmó	17 (70,8%)	7 (29,2%)	25 (100,0%)	
Tub digestiu	23 (47,9%)	25 (52,1%)	48 (100,0%)	
Via urinària i pròstata	18 (52,9%)	16 (47,1%)	34 (100,0%)	
Altres	27 (54,0%)	23 (46,0%)	50 (100,0%)	
Malaltia disseminada **				0,002
Sí	109 (53,2%)	96 (46,8%)	206 (100,0%)	
No	27 (81,8%)	6 (18,2%)	34 (100,0%)	
Causa de l'anèmia quimioteràpia**				0,031
Sí	9 (90,0%)	1 (10,0%)	10 (100,0%)	
No	127 (55,5%)	102 (44,5%)	229 (100,0%)	
Corticoides **				0,668
Sí	26 (54,2%)	22 (45,8%)	48 (100,0%)	
No	110 (57,6%)	81 (42,4%)	191 (100,0%)	
RHB **				0,001
Sí	74 (68,5%)	34 (31,5%)	108 (100,0%)	
No	62 (47,3%)	69 (52,7%)	131 (100,0%)	
Procés intercurrent **				0,006
Sí	48 (47,1%)	54 (52,9%)	103 (100,0%)	
No	88 (64,7%)	48 (35,3%)	137 (100,0%)	
Descripció del procés intercurrent **				0,001
Infecció	34 (61,8%)	21 (38,2%)	55 (100,0%)	
Oclusió intestinal	4 (33,3%)	8 (66,7%)	12 (100,0%)	
Insuficiència hepàtica	1 (14,3%)	6 (85,7%)	7 (100,0%)	
Altres	9 (31,0%)	20 (69,0%)	30 (100,0%)	
Cap	88 (64,7%)	48 (35,3%)	137 (100,0%)	
Millora clínica amb transfusió prèvia **				<0,001
Sí	96 (73,3%)	35 (26,7%)	133 (100,0%)	
No	2 (5,9%)	32 (94,1%)	34 (100,0%)	

Nota: La mostra (n) són els AT (no els malalts). No s'inclouen els NV a D7 (n=2). En la categoria "empitjora" a D7 estan inclosos els èxits (n=35).
* mitjana (desviació estàndard) ** n(%) *** mediana (Q1;Q3)

5.7.4. Factors relacionats amb la millora clínica global

La millora clínica global (canvi en CGI-I) avaluada pel professional, s'analitza a la **taula 21.6**.

Els factors que es van relacionar amb la millora clínica de manera estadísticament significativa van ser:

- PS 3 a D0 (vs PS 4) (p < 0,001)
- Major increment d'Hb (≥ 2 g/dl vs < 2 g/dl) (p = 0,004)
- Localització tumoral ginecològica i pulmonar (vs les altres categories) (p = 0,003)
- Realitzar RHB (vs no RHB) (p < 0,001)
- No haver presentat cap procés intercurrent o bé que aquest fos infecció (vs oclusió intestinal o insuficiència hepàtica) (p < 0,001)
- Millora clínica amb la transfusió prèvia (vs no millora) (p < 0,001)

Taula 21.6. Anàlisi bivariada de la millora clínica global (escala CGI-I) a D7 respecte a D0.

CGI-I (escala de millora clínica global) (D7-D0)	MILLORA	IGUAL	EMPITJORA o ÈXITUS	Total	p
	(N = 125)	(N = 22)	(N = 91)	(N = 238)	
Edat *	70,99 (13,93)	63,00 (16,39)	69,41 (14,97)	69,65 (14,68)	0,061
Gènere **					0,575
Dona	47 (56,6%)	8 (9,6%)	28 (33,7%)	84 (100,0%)	
Home	78 (50,3%)	14 (9,0%)	63 (40,6%)	157 (100,0%)	
PS a D0***	3,0 (3,0; 4,0)	3,0 (3,0; 4,0)	4,0 (3,0; 4,0)	3,0 (3,0; 4,0)	<0,001
Hb (g/dl) pretransfusional *	7,05 (0,80)	7,48 (0,97)	6,73 (1,04)	6,97 (0,94)	0,001
Increment Hb (g/dl) *	2,36 (1,29)	1,58 (1,41)	1,53 (1,90)	2,06 (1,53)	0,004
≥ 2 g/dl**	64 (71,9%)	9 (10,1%)	16 (18,0%)	90 (100,0%)	0,031
< 2 g/dl **	41 (53,9%)	8 (10,5%)	27 (35,5%)	76 (100,0%)	
Localització tumoral **					0,031
Ginecològic	17 (68,0%)	2 (8,0%)	6 (24,0%)	25 (100,0%)	
Hematològic	30 (52,6%)	2 (3,5%)	25 (43,9%)	58 (100,0%)	
Pulmó	17 (73,9%)	0 (0,0%)	6 (26,1%)	25 (100,0%)	
Tub digestiu	19 (39,6%)	4 (8,3%)	25 (52,1%)	48 (100,0%)	
Via urinària i pròstata	16 (47,1%)	5 (14,7%)	13 (38,2%)	34 (100,0%)	
Altres	26 (51,0%)	9 (17,6%)	16 (31,4%)	51 (100,0%)	
Malaltia disseminada **					0,145
Sí	102 (50,2%)	19 (9,4%)	82 (40,4%)	206 (100,0%)	
No	23 (67,6%)	3 (8,8%)	8 (23,5%)	34 (100,0%)	
Causa d'anèmia quimioteràpia **					0,051
Sí	9 (90,0%)	0 (0,0%)	1 (10,0%)	10 (100,0%)	
No	116 (50,9%)	22 (9,6%)	90 (39,5%)	228 (100,0%)	
Corticoides **					0,542
Sí	22 (46,8%)	6 (12,8%)	19 (40,4%)	47 (100,0%)	
No	103 (53,9%)	16 (8,4%)	72 (37,7%)	193 (100,0%)	
RHB **					<0,001
Sí	68 (64,2%)	13 (12,3%)	25 (23,6%)	68 (64,2%)	
No	57 (43,2%)	9 (6,8%)	66 (50,0%)	132 (100,0%)	
Procés intercurrent**					<0,001
Infecció	30 (55,6%)	8 (14,8%)	16 (29,6%)	55 (100,0%)	
Oclusió intestinal	2 (16,7%)	2 (16,7%)	8 (66,7%)	12 (100,0%)	
Insuficiència hepàtica	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7 (100,0%)	7 (100,0%)	
Altres	9 (31,0%)	2 (6,9%)	18 (62,1%)	30 (100,0%)	
Cap	84 (61,8%)	10 (7,4%)	42 (30,9%)	137 (100,0%)	
Millora clínica amb transfusió prèvia **					<0,001
Sí	92 (70,2%)	11 (8,4%)	28 (21,4%)	133 (100,0%)	
No	1 (2,9%)	1 (2,9%)	32 (94,1%)	34 (100,0%)	

Nota: La mostra (n) són els AT (no els malalts). No s'inclouen els NV a D7 (n=3). En la categoria "empitjora" a D7 estan inclosos els èxits (n=35).
* mitjana (desviació estàndard) ** n(%) *** mediana (Q1;Q3)

Per altra banda, la millora de les variables dependents descrites prèviament (astènia, dispnea, capacitat funcional, millora clínica global) no es va relacionar (p=ns) amb cap dels següents factors:

- Edat
- Gènere
- Valor de l'Hb pretransfusional
- Neoplàsia primària hematològica maligna (vs tumor sòlid)
- Causa de l'anèmia
- Tractament amb antidepressius i opioides

5.7.5. Factors relacionats amb la millora de les variables mentals

La millora de les variables de l'estat mental (delírium, alentiment mental, somnolència diürna), no es va relacionar de manera estadísticament significativa amb cap de les variables independents.

5.7.6. Resum dels factors relacionats amb la millora de les principals variables resposta

A la **taula 22** es recullen els factors que es van relacionar amb la millora de les variables resposta principals a D7. No es recull la dispnea donat que els resultats de la resposta a la transfusió difereixen molt de les altres variables, com s'ha exposat prèviament.

Taula 22. Variables independents que es relacionen de manera estadísticament significativa ($p < 0,05$) amb la millora de les variables resposta principals.

		Variables resposta principals (dependents)			
		Astènia	PS	Deambulació	Millora clínica global (CGI-I)
Variables independents	Millora clínica amb transfusió prèvia	Sí	Sí	Sí	Sí
	PS3 basal (D0)	Sí	Sí	Sí	Sí
	Increment Hb				
	Numèric	Sí	Sí	Sí	Sí
	Categoritzat $\geq 0 < 2$ g/dl	Sí	Sí	Sí	Sí
	Malaltia no disseminada	Sí	Sí	Sí	No
	Procés intercurrent (cap o infecció, vs oclusió o insuficiència hepàtica)	Sí	Sí	Sí	Sí
	Causa anèmia: QT vs altres	Sí	Sí	Sí	No
	RHB	Sí	Sí	Sí	Sí

Com a resultat a destacar (**taula 23**), els factors que es van relacionar de manera significativa amb la millora de les variables resposta principals (astènia, PS, deambulació i la millora clínica global (CGI-I)) als 7 dies de la transfusió van ser:

- millora clínica amb la transfusió prèvia (vs no millora)
- PS 3 basal (vs PS 4)
- procés intercurrent: cap o infecció (vs oclusió intestinal i insuficiència hepàtica)
- increment d'Hb ≥ 2 g/dl (vs < 2 g/dl)
- realitzar RHB (vs no RHB)

Taula 23. Factors relacionats de manera significativa amb la millora posttransfusional (D7) de l'astènia, la capacitat funcional (PS, capacitat de deambular), i la millora clínica global (CGI-I) en el malalt oncològic avançat.

	Factors relacionats de manera significativa amb la resposta a la transfusió (dia 7) en l'astènia, la capacitat funcional, i la millora clínica global	
	MILLORA	NO MILLORA
Millora clínica amb transfusió prèvia	Sí	No
PS pretransfusional	PS 3	PS 4
Procés intercurrent	<ul style="list-style-type: none"> • Cap procés intercurrent • Infecció 	<ul style="list-style-type: none"> • Oclusió intestinal • Insuficiència hepàtica
Increment d'Hb amb l'acte transfusional	≥ 2 g/dl	< 2 g/dl
RHB	Sí	No

5.8. Elaboració d'un arbre de decisió amb els factors que prediuen la millora de l'astènia

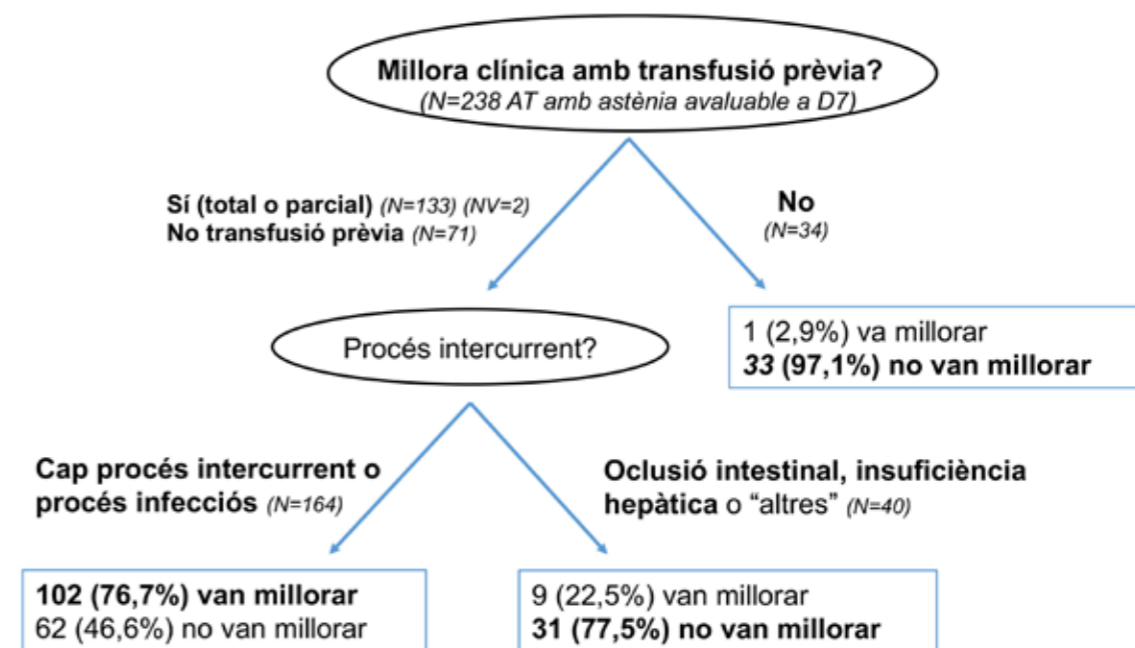
En l'apartat anterior es van obtenir els factors que millor predeien la resposta a la transfusió d'hematies, tant en l'astènia com en les altres variables dependents. En aquest apartat, l'objectiu va ser, a partir dels resultats obtinguts, elaborar un arbre de decisió amb els factors amb major poder predictiu per a la millora o la no millora de l'astènia amb el suport transfusional. La construcció de l'arbre de decisió es basa en un mètode estadístic.

L'arbre de decisió és un mètode estadístic utilitzat en diferents disciplines com a model de predicció (72). Per a la construcció de l'arbre de decisió es va utilitzar el paquet *Recursive Partitioning and Regression Trees* o RPART, com s'ha esmentat a l'apartat d'anàlisi estadística. L'objectiu és obtenir una funció que permeti predir, per una variable dependent (astènia en la tesi actual), la variable independent amb major valor predictiu i que millor separi les dades en grups per a la presa de decisions. Una vegada trobada aquesta variable es busquen altres variables independents que millorin de nou la separació de les dades dels grups anteriors, de manera que es va creant l'algoritme. El resultat del procés és una sèrie de bifurcacions que té l'aparença d'arbre. L'avantatge és que dóna un conjunt de pautes a partir de les quals es poden prendre decisions en situacions d'incertesa, amb bons resultats de predicció per a molts tipus de dades.

Així doncs, es va construir estadísticament un arbre de decisió amb els factors que tenien major poder predictiu per a la millora (i no millora) de l'astènia als 7 dies post-transfusió (D7).

L'algoritme amb major valor predictiu es mostra a la **figura 24**.

Figura 24. Arbre de decisió amb els factors amb major poder predictiu per a la millora de l'ASTÈNIA a D7



La **taula 24** indica els valors predictius i sensibilitat / especificitat de l'arbre de decisió. El valor predictiu positiu se sol referir en estadística al valor predictiu per a la "malaltia", per tant en l'anàlisi actual és predictiu de la "no millora". De la mateixa manera, el valor predictiu negatiu se sol referir al valor predictiu de la "salut o no malaltia", que en l'anàlisi actual correspon a la "millora".

Taula 24. Valor predictiu i sensibilitat/especificitat de l'arbre de decisió.

	Valor (%)	IC (95%)
Sensibilitat (detecció dels AT que milloren)	50,8	41,7-59,9
Especificitat (detecció dels AT que "no milloren")	91,1	85,3-96,8
Valor predictiu positiu (predicció de "no millora")	86,5	78,0-94,9
Valor predictiu negatiu (predicció de "millora")	62,2	54,5-69,9

L'arbre de decisió obtingut, per tant, té les següents característiques estadístiques de valor de predicció:

- El valor predictiu positiu (**predicció de “no millora”**) és del **86,5%**, és a dir, l'algoritme prediu correctament que no millorarà l'astènia en 64 de 74 AT.
- El valor predictiu negatiu (predicció de millora) és del 62,2%, és a dir, prediu correctament que millorarà l'astènia en 102 de 164 AT.
- **L'especificitat és del 91,1%** (detecció de 102 dels 112 que no milloren)
- La sensibilitat és del 50,8% (detecció de 64 dels 126 que milloren).

En resum, els factors amb **major valor predictiu** van ser per detectar els malalts amb elevada probabilitat de “no millorar” l'astènia a D7, i aquests van ser:

- no millora clínica amb la transfusió prèvia (primer node de l'algoritme)
- procés intercurrent: insuficiència hepàtica o oclusió intestinal (segon node de l'algoritme).

No es va realitzar procés de validació de l'arbre de decisió, aquest objectiu ultrapassava el de la present tesi.

6. DISCUSSIÓ

El malalt oncològic avançat en situació pal·liativa presenta símptomes canviants i multifactorials. Per assolir un bon control de símptomes és necessari un diagnòstic etiològic. L'astènia és el símptoma més freqüent, de difícil tractament i està relacionada amb un impacte negatiu en la qualitat de vida i el sofriment (11,12). La dispnea també és un símptoma complex i prevalent.

L'anèmia és una causa potencialment reversible de d'astènia i la dispnea. La transfusió d'hematies és la teràpia més habitual de l'anèmia en pacients amb càncer avançat, tot i que cal considerar que la sang és un bé escàs i presenta trets diferencials als tractaments amb fàrmacs. És essencial investigar per donar un ús òptim de la sang, amb una indicació apropiada.

En els malalts pal·liatius amb anèmia, és essencial preveure en quina proporció respondran al suport transfusional, la durada de temps de la resposta, si hi ha factors relacionats amb la resposta, i si existeixen alternatives al suport transfusional potencialment efectives (36).

Els resultats que cal destacar del present estudi i que li donen rellevància científica són els referents a la millora simptomàtica de l'astènia i millora clínica global, els del temps de durada del benefici, i, sobretot, el que diferencia el present treball amb els anteriors publicats, és l'avaluació dels factors que s'associen amb l'efectivitat de la transfusió.

El present treball posa de manifest que el suport transfusional és un tractament efectiu per l'astènia, la capacitat funcional, la somnolència diürna, el benestar i la millora clínica global en els malalts amb càncer avançat ingressats en una UCP. La mitjana d'intensitat de l'astènia i de la somnolència diürna van disminuir de manera estadísticament significativa i el de benestar es va incrementar (D2, D7, D14). Després d'una setmana de la transfusió (D7), en el 46,5% de malalts va millorar l'astènia, en el 39,4% la capacitat funcional (PS), en el 44,1% l'alentiment mental, el 50,0% la somnolència diürna, en el 41,3% el benestar global i el 51,8% presentaven una millora clínica global avaluada pel professional. El 56,9% de malalts van referir una millora

subjectiva posttransfusional. En relació a la dispnea, la millora de la mostra estudiada va resultar més limitada (27,4% a la setmana) però va ser un símptoma poc prevalent en els malalts inclosos.

Pel que fa al període de temps de resposta, en la majoria de símptomes la millora ja es detectava a les 24-48h (D2), i l'efectivitat màxima es donava després d'1 setmana (D7). A les 2 setmanes (D14) l'efectivitat davallava, però era més difícil de determinar degut a que hi havia molts malalts no avaluable. A D2, tots els malalts van poder ser avaluats i no hi havia cap èxitus (donat que un criteri d'exclusió era que no es pogués avaluar D2 per èxitus o altres causes). A D7, el percentatge de pèrdues va ser raonable (14,5% per èxitus i 8,7% NV per altres causes) i va permetre treure conclusions destacables. A D14, com sol passar en les mostres de malalts pal·liatius, el percentatge de defuncions va ser elevat (29,5%), i també el de NV per altres causes (28,2%). Per tant, els resultats de l'avaluació de l'efectivitat a les 2 setmanes (D14) són més reservats, donat que només van poder ser avaluats al voltant d'un 40% dels AT. Tanmateix, es va considerar interessant analitzar-los i mostrar les dades dels que sí que es van poder valorar a D14.

Un aspecte rellevant i escassament descrit a la literatura és l'estudi detallat dels factors relacionats amb la resposta clínica posttransfusional, que permeten donar eines per a la presa de decisions. L'efectivitat va ser més elevada en els malalts amb millor estat funcional basal, sense determinats processos intercurrents (oclusió intestinal o insuficiència hepàtica) i amb bona resposta clínica a la transfusió prèvia. També va ser més efectiu si l'increment d'Hb produït per la transfusió era > 2 g/dl i si el malalt realitzava tractament rehabilitador. Tots aquests factors van ser estadísticament significatius, a més a més de clínicament rellevants per prendre decisions en la pràctica clínica diària.

A la **taula 25** (pàgines 140 i 141), a la que se'n farà referència en la present discussió, es comparen les característiques, metodologia i resultats dels estudis publicats que avaluen l'efectivitat del suport transfusional d'hematies en malalts oncològics avançats (s'inclou la present tesi, pendent de publicació). La taula no inclou revisions, només articles originals.

6.1. Característiques de tots els malalts oncològics ingressats a la UCP (transfosos i no transfosos). Freqüència transfusional.

Entre tots els malalts oncològics avançats ingressats a la UCP durant els 10 anys de període d'estudi, el 6,06% va rebre suport transfusional. Aquesta freqüència és concordant amb la literatura, on les dades oscil·len al voltant del 7% (29), tot i que varien entre el 5,0% i el 17,5% (62). Brown E et al. (76), en un estudi observacional multicèntric realitzat al Regne Unit, van objectivar que dels 2460 malalts oncològics ingressats en els *hospices* durant el període d'estudi, 140 (5,7%) pacients amb anèmia es van transfondre per pal·liar l'astènia o la dispnea. Chin-Yee et al. (67), en un estudi retrospectiu realitzat entre 2014 i 2018 en interconsultes a cures pal·liatives de malalts ingressats a un hospital d'aguts terciari, van objectivar que la freqüència de la transfusió entre els 6980 malalts (oncològics i no oncològics) va ser d'un 12,7%. Aquesta freqüència és superior a la del present treball, però l'entorn no és comparable (malalts oncològics ingressats a una UCP), i es transfonen malalts amb una xifra pretransfusional molt superior a la nostra i a les guies, com s'analitza a l'apartat 6.3.7. En un estudi Canadenc retrospectiu (2015-2017) publicat recentment (63), crida l'atenció que només el 0,9% i 1,4% dels malalts ingressats en les 2 UCP avaluades havien rebut transfusió, però aquesta és inferior a l'habitual.

La variabilitat de transfusions entre els estudis posa de manifest que la pràctica transfusional difereix molt entre centres i no està estandarditzada. La freqüència sol ser superior en hospitals d'aguts i molt inferior en centres sociosanitaris poc medicalitzats o a domicili (59). També pot estar influenciada per la percepció dels professionals, les característiques de malalt oncològic ingressat (si es tracta d'una unitat exclusiva de final de vida o si també realitza atenció pal·liativa precoç), de la disponibilitat de recursos professionals humans i de la facilitat o no en transfondre en el centre. La tendència actual en l'atenció pal·liativa precoç és oferir totes les mesures necessàries per al control de símptomes, entre les que hi ha la possibilitat de suport transfusional (63,79,80).

En referència a les diferències objectivades entre els malalts transfosos i no transfosos, es important recordar que es tracta d'una anàlisi descriptiva, que el fet de transfondre o no transfondre depenia del criteri clínic de transfusió, i que per motius ètics

Taula 25. Taula comparativa de les característiques, metodologia i resultats dels estudis d'efectivitat del suport transfusional d'hematies en el malalt oncològic avançat (en ordre cronològic de publicació).

	Disseny estudi	Pacients i entorn	Síntomes avaluats	Estat funcional avaluat	Mesura efectivitat i temps d'avaluació
Sciortino AD et al (73), 1993	Observacional prospectiu	N=24 malalts oncològics avançats a domicili	No símptomes concrets	Pre-AT: Index Karnofsky	- Qualitat vida percebuda pel malalt i pel professional (D0, D1, D7)
Gleeson C et al (74), 1995	Observacional prospectiu multicèntric	N=91 malalts oncològics pal·liatius ingressats (hospice o hospital)	- Astènia - Dispnea - Benestar	Grau de dependència (1-9), de normal a moribund	- Escala analògica visual (EVA) 0-10 en astènia, dispnea, benestar, i estat funcional (1-9) a D0, D2, D14. - Pregunta subjectiva de millora post-AT al malalt.
Monti M et al (65), 1996	Observacional retrospectiu	N=31 malalts ingressats a UCP	- Dispnea - Astènia	Pre-AT: - Performance Status (PS) - Estat cognitiu (Short Portable Mental State Questionnaire (SPMSQ) de Pfeiffer	- Millora subjectiva de benestar (si/no), D1 - Mesura d'intensitat símptomes: escala Likert 0-3 (no s'avalua post-AT, per tant no s'avalua l'efectivitat en els símptomes)
Tanneberger et al (75), 2004	Observacional unicèntric (no especifica si retro o prospectiu)	N=112 malalts oncològics pal·liatius efectivitat de l'AT avaluada en N=101	- Paràmetres Health-related quality of life (HRQOL) (no s'especifica cap escala de mesura): - Benestar físic - Benestar psicològic - Energia - Astènia/fatiga - Dispnea	No avaluat	- Health-related quality of life (HRQOL): % de malalts que van millorar i % de millora de cada símptoma a D7. - Benefici clínic avaluat pel metge, millora subjectiva percebuda pel malalt.
Brown E et al (76), 2007	Observacional multicèntric	N=164 malalts oncològics pal·liatius (ingressats i ambulatoris)	No avaluat	Índex Barthel (IB)	IB (D0 i D7) (en un dels centres van avaluar l'efectivitat, N=51)
Mercadante Set al (77), 2009	Observacional prospectiu	N=61 malalts oncològics ingressats a UCP (N=56 avaluables a D2, N=40 a D14)	- Astènia - Dispnea - Benestar	No avaluat	- Escala ESAS: astènia, dispnea, benestar (0-10) - Valor d'Hb - A l'ingrés, D2, D14
Brown E et al (66), 2010	Observacional prospectiu multicèntric	N=30 malalts oncològics ingressats a UCP (93,3%) o ambulatoris.	- Astènia	No avaluat	- Astènia (fatiga): Escales FACT (F-Fatigue Subscale) (0-52) i BFI (Brief Fatigue Inventory) (0-10), basal (D0) i post-AT (entre dia 1 i 3) (D2). - Pregunta simple de millora subjectiva de fatiga a D2.
To T et al (37), 2016	Observacional retrospectiu	N=44 AT en 31 malalts pal·liatius (97% oncològics)	- Astènia (principal indicació, 93%) - Dispnea	Australia-modified Karnofsky Performance Status (IKPS)	- Síntomes: astènia, dispnea (Symptom Assessment Scale, SAS) (0-10) a D0, D2 i D7. Millora: reducció ≥2 punts SAS o increment >10 AKPS. - Millora percebuda pel professional i millora subjectiva pel malalt (sense escales)
To T et al (64), 2017	Observacional prospectiu multicèntric (17 centres)	N=101 AT en malalts pal·liatius (97% oncològics), ingressats o ambulatoris (no definit %)	- Astènia (fatiga) (principal indicació, 61%) - Dispnea - Debilitat generalitzada - Inestabilitat (dizziness)	Pre-AT: Australia-modified Karnofsky Performance Status (AKPS)	Escala Likert 0-4. Millora o empitjorament de símptomes mitjançant canvi ≥1 punt escala Likert, a D0 i D7.
Neoh K et al (78), 2018	Observacional prospectiu multicèntric	N=465 AT (96% oncològics), 65% ingressats a UCP	No símptomes concrets	Pre-AT diversitat d'escales. Post-AT registrat en el 11,4%.	Millora global segons percepció del professional (no escales), a D14 i D30.
Sirianni G et al (63), 2019	Observacional retrospectiu multicèntric (2 centres)	N=24 malalts ingressats a UCP (75% oncològics, 25% no oncològics)	- Astènia - Dispnea	No avaluat	Millora de ESAS en el principal símptoma o en la descripció de símptomes a història clínica (no especificat dies) (qualsevol dels 2 ítems es valorava com millora).
Timilsina S et al (52), 2019	Observacional prospectiu	N=122 malalts oncològics pal·liatius, 46 transfosos i 76 no transfosos, ingressats o ambulatoris	- Astènia - Dispnea	No avaluat	Freqüència (no intensitat) d'astènia i dispnea, a D0 i D7.
Farriols et al, 2022 (present tesi)	Observacional ambispectiu (N=181 AT retrospectiu, N=60 prospectiu)	N=241 AT en 178 malalts ingressats UCP	- Astènia (principal indicació, 86,7%) - Dispnea - Delirium - Alentiment mental - Somnolència diürna - Benestar global	Avaluat pre-AT (D0) i post-AT (D2, D7 i D14): - PS - Capacitat deambular (sense ajuda/amb ajuda/no ho realitza) - Capacitat de seure (sense ajuda/amb ajuda/no ho realitza)	- Síntomes, benestar: escala Likert 0-4, valor a D0, D2, D7 i D14 i n (%) d'AT en les que els malalts van millorar (≥1 punt) a D2, D7 i D14. - Estat funcional: PS n(%) d'AT amb millora a D2, D7, D14. - Millora clínica global percebuda pel professional (escala CGI-I): n(%) d'AT amb millora a D2, D7, D14. - Millora subjectiva del malalt post-AT.

Resultat efectivitat	Xifra Hb (mitjana)	Factors associats amb millora	Reacció adversa	SV post-AT
Millora estadísticament significativa de la qualitat de vida percebuda pel malalt.	Hematòcrit: pre-AT 24, post-AT 30 (no Hb)	No avaluat	No avaluat	No avaluada
- Millora estadísticament significativa en intensitat d'astènia el D2 i D14, de la dispnea el D2, i del benestar el D2 i D14. - No canvis en grau de dependència - Millora subjectiva: 76% dels pacients D2, i en els avaluats el D14 el 72% (N=34).	- 7,9 g/dl pre-AT - Hb post-AT no avaluada	La millora no es va relacionar amb Hb pre-AT	7,6% lleus	28 pacients (30,8%) van morir entre D0-D14.
- 51,4% de malalts van referir millora subjectiva a D1.	- 7,3 g/dl pre-AT - 9,9 g/dl post-AT	No relació entre la millora subjectiva i Hb pre-AT, PS pre-AT, ni intensitat dispnea o astènia pre-AT	No avaluat	- 49 dies - SV menor en malalts que no referien millora subjectiva (p<0,001)
- >50% de malalts van millorar un 60,2% en energia i un 76,7% en fatiga - Un 20,4% de malalts van millorar la dispnea, en >50%. - Màxima efectivitat: D7. - Durada de control símptomes: mitjana 18,5 dies. - Benefici clínic avaluat pel metge: 65,3%. - Millora clínica/qualitat vida percebuda pel malalt: 68,0%.	- 7,1 g/dl pre-AT - Hb post-AT no especificada (increment 1,43 post-2 CCHH)	No avaluat	5,9%, lleus, 0% greu	3 mesos
En els malalts avaluats (n=51): mediana IB 70/100 D0, IB 66/100 D7 (no objectivaren millora de mediana IB).	- 8,1 g/dl pre-AT - Hb post-AT no avaluada	No avaluat	No avaluat	- 42 dies (ingressats 36 dies, ambulatoris 104 dies)
- Astènia intensitat mitjana de 6,0, 4,0 i 5,3 (D0, D2, D14 respectivament) - Dispnea 2,8, 1,4 i 2,0 - Benestar 3,9, 6,8 i 6,0. A D2 la millora de totes les variables va ser significativa, a D14 només la del benestar	- 8,0 g/dl pre-AT, 10,1 g/dl D2, 9,7 g/dl D14.	No avaluat	No avaluat	117 dies (mortalitat al mes: 16,4%)
- Fatiga mitjana FACT F 12,5 (D0), 23,5 (D2); BFI fatigue 7,7 (D0), 5,4 (D2) (millora significativa en ambdues escales) - 70% de malalts van millorar en ≥3 punts FACT-F. - Millora subjectiva de fatiga: 73,3%.	- 7,9 g/dl pre-AT	No es van trobar factors (característiques malalts) associats a la millora	No avaluat	No avaluada
- Dispnea basal 2,3, millora el 20% i 12%, a D2 i D7. - Astènia basal 4,8, millora el 20% i 16% a D2 i D7. - Estat funcional: AKPS basal 51,2, millora el 9% i 13% a D2 i D7. - Millora percebuda pel professional: 89%. - Millora subjectiva del malalt: 94%.	7,8 g/dl basal (64% d'AT van ser transfosos amb Hb ≤8g/dl), 10,1 g/dl post-AT	No es va trobar que fossin predictors de resposta: Hb pre-AT, increment Hb, IKPS, mortalitat a l'alta.	0%	13,6% mortalitat a D7, 18,2% a D14.
Millora a D7: - 47% en fatiga - 56% en dispnea - 42% en debilitat - 67% en inestabilitat	7,2 g/dl pre-AT	Únic factor associat a millor resposta: estat funcional basal (AKPS 40-50, vs 20-30 i 60-70).	12%, lleu	No avaluada
31% benefici global als ≤14 dies, percebuda pel professional. Efectivitat major <14 dies. En 18% persisteix millora a D30.	7,5 g/dl pre-AT	No avaluat	No avaluat	Mortalitat 32% a D30
83,3% benefici simptomàtic (no especificada la diferència en puntuació ESAS)	6,5 g/dl pre-AT	No avaluat	12,5%, lleus	35 dies
- Freqüència de l'astènia del 80,4 al 43,4% a D7 (en els no transfosos, del 43,4% al 28,9%) - Freqüència de la dispnea 76,0% pre-AT, 19,5% D7 (els no transfosos no dispnea)	9,0 g/dl pre-AT en transfosos, 11,4 g/dl en no transfosos.	No avaluat	10,8%, lleu	No avaluada
- 100% astènia basal, mitjana 3,4, 2,9, 2,6, i 2,5 a D0, D2, D7, D14 (p<0,001), i els malalts van millorar en el 44,8%, 46,5% i 36,5% (D2, D7, D14) d'AT realitzats. - 21,2% dispnea, mitjana 2,0, 2,0, 1,7, 1,6 (p=ns), i van millorar el 19,6%, 27,4% i 19,6% (D2, D7, D14). - 20,7% delirium, amb resolució del 25,5%, 16,9%, i 9,2% (D2, D7, D14). - 37,8% alentiment mental, amb resolució del 47,5%, 44,1%, i 20,3% (D2, D7, D14). - 71,1% somnolència diürna, mitjana 2,8, 2,3, 1,8, 1,5 (p<0,001), i van millorar el 48,4%, 50,0% i 14,1% (D2, D7, D14). - PS: van millorar el 37,8%, 39,4% i 19,9%; capacitat de seure 30,7%, 34,4%, 18,6%; de deambular 28,6%, 33,2%, 17,0% (D2, D7, D14). - Benestar: mitjana 1,6, 2,0, 2,3, 2,5 (p<0,001), i van millorar el 44,5%, 41,3%, i 25,9% (D2, D7, D14). - Millora clínica global: 49,8% a D2, 51,7% a D7. - Millora subjectiva 56,9%. - Efectivitat inicial a D2, màxima a D7.	6,9 g/dl pre-AT, 9 g/dl post-AT (p<0,001)	Factors predictius de millora: - PS3 basal (vs PS4) - millora clínica amb transfusió - procés intercurrent (cap o infecció, vs oclusió i insuficiència hepàtica) - major increment d'Hb (≥2g/dl vs <2g/dl) - realitzar RHB	2,1% lleu, 1,2% greu	- mitjana SV global 51,4 dies, després de darrer AT 46,7 dies - Mortalitat prèvia 14,5% D7, 29,5% D14, 56,4% D30

no hi podia haver grup control ni podia ser aleatoritzat. En el nostre estudi destaca que els malalts transfosos tenien millor estat funcional a l'ingrés, menor mortalitat (major SV), i major nombre d'altres a domicili. A l'estudi de Chin-Yee et al. (67), es va objectivar que els malalts transfosos tenien major PS, i la SV entre els malalts transfosos va ser major que en els no transfosos (83 vs 15 dies). Mañas MD et al. (38), en un estudi sobre síndrome anèmica en el malalt pal·liatiu, també van detectar una SV superior en els malalts transfosos que en els no transfosos (47,3 vs 39,6 dies). No obstant, el fet que la mortalitat sigui menor en el grup de malalts transfosos en aquests estudis, no es pot interpretar com causalitat. És a dir, no podem concloure que la transfusió incrementi la SV en el malalt oncològic avançat amb anèmia, perquè existeixen molts biaixos, entre ells el criteri d'indicació de transfusió que ja suposava una selecció del malalt amb millor pronòstic vital a curt termini.

El temps d'estada a la UCP va ser superior en els malalts transfosos, probablement perquè el suport transfusional augmentava la complexitat dels malalts atesos, i per tant el temps d'ingrés. Aquest fet també es va objectivar a l'estudi de Goksu et al. (73,81), en el que els malalts transfosos van tenir major temps d'hospitalització (15 dies vs 8 dies).

La proporció de malalts hematològics entre les persones ingressats va ser inferior a la dels malalts amb tumors d'òrgan sòlid. Aquesta proporció va ser menor entre els no transfosos que en els transfosos, probablement perquè precisament un motiu freqüent d'ingrés i de terminalitat en els malalts hematològics sol ser l'anèmia refractària amb astènia associada. Tot i que la proporció de malalts hematològics a les UCP és habitual que sigui molt menor a la dels de tumor sòlid, els pacients amb hemopaties malignes tenen necessitats pal·liatives similars o inclús més intenses.

L'atenció pal·liativa integrada, amb molta evidència en el malalt oncològic d'òrgan sòlid (79) no ha estat tan desenvolupada en el malalt hematològic (82). El primer assaig clínic randomitzat d'atenció integrada en malalties hematològiques va demostrar beneficis significatius en el control simptomàtic, la qualitat de vida i l'estat d'ànim (83). La necessitat de cures pal·liatives també depèn del tipus de malaltia hematològica (84). En el present estudi no es van registrar específicament els diferents diagnòstics hematològics, però destacaven mielomes múltiples, leucèmies mielocítiques cròniques

o limfomes. Porta-Sales et al. (85,86) van objectivar que l'atenció pal·liativa precoç també era beneficiosa en símptomes físics i emocionals en els malalts diagnosticats de mieloma múltiple. En altres hemopaties com la leucèmia aguda, la derivació a UCP sol ser més complexa per l'evolució i tractaments que precisa, però també seria convenient per millorar el final de vida en aquesta patologia, com postulen diversos autors (87,88). Un fet limitant de l'accés dels malalts hematològics a cures pal·liatives és que actualment algunes UCP encara no tenen la possibilitat de realitzar transfusions, sigui per manca de recursos, de seguretat o tècnics (89,90). La transfusió en sí no hauria de ser una barrera per poder atendre aquests malalts, i no seria ètic discriminar el malalt entre transfusió o atenció pal·liativa, fet que succeeix en alguns entorns en l'actualitat (82,90,91). És probable que en el futur aquesta proporció de malalts hematològics incrementi, degut al progressiu increment de la patologia hematològica maligna (92,93).

No vam constatar diferències en l'edat entre els malalts transfosos i els no transfosos, a diferència de Chin-Yee et al. (67), que sí van detectar que els malalts transfosos eren més joves. El fet que no es detectés diferència en l'edat en el nostre estudi pot indicar que no hi havia ageisme en la presa de decisions, donat que l'edat per sí mateixa en cap cas va ser un factor limitant per transfondre.

En el nostre estudi les transfusions en malalts no oncològics no es van avaluar, perquè la mostra fos més homogènia, donat que la mitjana de malalts no oncològics ingressats a la nostra UCP sol ser del 15% i amb gran variabilitat diagnòstica.

6.2. Característiques de la mostra final estudiada i dels actes transfusionals

La mostra final estudiada va consistir en 241 AT. Aquest nombre supera llargament els dels altres estudis amb malalts oncològics avançats publicats, en els que la mostra oscil·la entre 24 (63,73) i 164 (76) malalts transfosos avaluats (**taula 25**).

Com es pot observar a les **taules 6A i 6B** de l'apartat 5.2, el perfil dels malalts que van rebre suport transfusional en el nostre estudi va ser majoritàriament home, amb una edat mitjana de 69,6 anys, PS3 a l'ingrés i dependència severa per les ABVDs, i amb diagnòstic de tumor sòlid metastàtic.

Les neoplàsies més freqüents van ser la gastrointestinal (gastroesofàgica i colòrica), la ginecològica, l'uroloògica (pròstata i vies urinàries), i l'hematològica. Un estudi multinacional europeu ("The European Cancer Anaemia Survey") (94) que va incloure 15367 malalts amb càncer, també descrivia una freqüència similar de localitzacions tumorals. En relació a l'estadi de la malaltia, hi ha molta diversitat en els diferents estudis. Cal tenir en compte que com més avançada és la malaltia, més alt és el nombre de símptomes i les causes són més multifactorials (77).

L'índex de Comorbiditat de Charlson va ser molt elevat (mitjana 5,9). L'explicació és perquè aquest índex magnifica la puntuació dels malalts amb tumor sòlid metastàtic (proporciona 6 punts), essent poc discriminatiu i útil en aquest perfil de malalts.

La dispnea és un símptoma freqüent en el càncer avançat, la malaltia pulmonar obstructiva crònica i la insuficiència cardíaca (29). També es va considerar necessari avaluar de manera independent aquestes comorbiditats. La prevalença d'insuficiència cardíaca i malaltia pulmonar obstructiva crònica va ser només del 2,1%, de manera que gran part de malalts que presentaven dispnea era per la malaltia oncològica, no per la comorbiditat. Tanmateix, la presència d'insuficiència cardíaca i de MPOC no es va relacionar amb més efectivitat del suport transfusional en la dispnea.

En la literatura sobre transfusions se sol fer referència a la malaltia principal, però molt rarament a la comorbiditat. L'autor Timothy H. M. To i col·laboradors, són els únics que a la literatura han fet referència a la comorbiditat. A l'estudi publicat el 2016 (37), la mitjana de l'índex de Comorbiditat de Charlson va ser de 6, però crida l'atenció que en el seu estudi de 2017 (64) va ser de 2, fet que es contradiu perquè el 97% era càncer avançat, que inclouria metastàtic i implicaria una puntuació de 6.

Com era previsible, tots els malalts transfosos presentaven anèmia, amb una xifra d'Hb mitjana de 7,2 g/dl, que correspon a un nivell greu segons la "Common Terminology Criteria for Adverse Events" (71). No s'ha pogut determinar en el present estudi la freqüència de l'anèmia en tots els malalts oncològics avançats ingressats a la UCP, donat que l'avaluació de l'anèmia en els pacients ingressats en el període retrospectiu no va ser possible. Com s'explica a l'apartat de material i mètodes, la selecció dels pacients retrospectiva es va obtenir pel llistat de tots els malalts transfosos proporcionat pel

Servei de Transfusió. En un estudi realitzat a una UCP similar a la del nostre entorn, (38) durant un any, es va detectar una freqüència del 67,3%. Tot i així, només van poder incloure a l'estudi menys de la meitat dels pacients, sigui per criteris d'exclusió o per impossibilitat de seguiment. Aquesta dada és similar a la que aporta la revisió sistemàtica *Cochrane* (29), que mostra que el 60-77% de pacients amb càncer avançat presenten anèmia.

Les causes d'anèmia principals descrites en el nostre estudi (hematològica maligna, hemorràgica, infiltració de moll d'os i multifactorial), coincideixen amb els descrits a la literatura en el malalt oncològic avançat (31,34). L'anèmia de malaltia crònica en el càncer, com en altres malalties cròniques, es produeix principalment perquè els marcadors inflamatoris bloquegen la producció d'eritropoetina, la proliferació dels progenitors i escurcen la vida dels eritròcits circulants. Macciò A. et al. (31), van demostrar que un factor altament relacionat amb l'anèmia en càncer va ser l'interleucina-6. Quan l'anèmia és exclusivament per trastorns crònics, sol ser lleu (Hb >10 g/dl) i els símptomes són similars dels causats per la neoplàsia (68). En alguns tumors com els d'origen gastrointestinal, el dèficit de ferro sol coexistir amb l'anèmia de trastorns crònics. En la nostra mostra, una proporció elevada són multifactorials, incloent les que combinen anèmia de trastorns crònics i ferropènia. A l'estudi de Gleeson et al. (74), les causes més freqüents eren anèmia crònica (54%), hemorràgia (42%) i infiltració de moll d'os (21%). A l'estudi més recent realitzat per Neoh et al. (96), les principals causes d'anèmia van ser dèficit funcional de ferro (38%), hemorràgia activa (24%) i infiltració de moll d'os (21%). L'hemorràgia va ser la principal causa en els tumors de localització gastrointestinal (43%), renal i bufeta (43%) i ginecològic (38%). La infiltració de moll d'os va ser més freqüentment associada amb la neoplàsia de pròstata i amb les hematològiques malignes (82%).

La indicació principal per transfondre va ser l'astènia (86,7%), dada coincident amb la literatura (37,62,63), però no això la dispnea (< 1%), que va ser molt inferior a la citada en altres publicacions.

Un 70% dels malalts ja havien rebut una transfusió, per tant solien ser pacients politransfosos, que en gairebé el 80% dels casos havien presentat bona resposta clínica a la transfusió prèvia. La majoria van rebre només 1 AT (77,8%), però el rang oscil·lava

entre 1 i 8. Aquesta dada és molt semblant a l'estudi de Brown et al. (76), en el que la majoria de malalts va rebre també 1 AT (71%) o 2 AT(16%), essent el màxim 8 AT.

En el suport transfusional, cal individualitzar el nombre de bosses de sang per no realitzar hipotransfusions ni hipertransfusions, es a dir transfondre el mínim volum, però tant com sigui necessari. Les hipotransfusions tenen el perill de no ser efectives, i les hipertransfusions el risc de complicacions per hipervolemia, a més de fer un ús innecessari d'un recurs limitat. En el nostre treball, es va transfondre una mitjana de 2 concentrats d'hematies per acte transfusional. La *Sociedad Española de Transfusión Sanguínea* (46) recomana ajustar la dosi i transfondre hematies amb una fórmula de ml d'hematies per Kg de pes (4ml/Kg per augmentar 1 g la xifra Hb). La mitjana de 2 concentrats d'hematies per acte transfusional és molt homogènia en la literatura (52,68).

Diversos articles comparen l'ús restrictiu vs liberal de la transfusió d'hematies (23,69,70). Els estudis observacionals solen tenir biaix de selecció, i en els assaigs clínics que comparen transfusió restrictiva vs liberal els criteris d'inclusió són tan estrictes que la mostra no és representativa (46). Les darreres guies del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (50) sobre transfusió sanguínia aposten per l'ús restrictiu, considerant transfondre només si Hb < 7 g/dl (excepte síndrome coronària i hemorràgia massiva aguda), i amb l'objectiu d'assolir nivells d'Hb posttransfusional de 7-9 g/dl. El llinar de 7 g/dl es va basar en estudis d'hospitals d'aguts que objectivaven que no hi havia diferència en infeccions, temps d'estada, mortalitat, ni efectes adversos greus. Cap dels estudis analitzava els símptomes relacionats amb l'anèmia, i només en dos s'avaluava la qualitat de vida (36). En pacients amb síndrome coronària aguda, sí que recomanen transfondre en Hb < 8 g/dl, per assolir nivells d'Hb 8-10 g/dl. En referència a la dosi, recomanen només un concentrat d'hematies als malalts que no tenen hemorràgia massiva, i posteriorment reavaluar. Tot i així, s'ha vist que la majoria de professionals no segueixen aquestes recomanacions de només transfondre si Hb < 7 g/dl en pacients estables, i solament un concentrat. Els metges solem aplicar l'ús més liberal, transfondre a majors xifres d'Hb, i amb més d'un concentrat d'hematies. (26,70,71).

La xifra d'Hb basal (pre-AT) en el nostre estudi és congruent amb les guies. Com es mostra a la **taula 25**, en la majoria d'estudis la xifra d'Hb pre-AT oscil·la entre 7 i 8 g/

dl, tot i que hi ha algun estudi que cita una xifra bastant superior al llinar recomanat, com Timilsina S et al. (52), en el que la mitjana d'Hb pre-AT és de 9,0 g/dl.

El nombre de concentrats d'hematies en estudis realitzats en malalts en situació pal·liativa és molt variable i poques vegades està reportat. Singer Y et al. (72) van referir una mitjana de 2 unitats i fins a 8 concentrats d'hematies (73), Chin-Yee et al. (67) una mitjana també de 2 unitats, i en canvi Sirianni et al. (63) referien que el 83,3% de pacients només van rebre 1 concentrat. Neoh K et al. (71), en un estudi multicèntric prospectiu realitzat a 121 *hospices* de Gran Bretanya durant 3 mesos, van avaluar 465 AT i la mitjana d'Hb pretransfusional va ser de 7,5 g/dl, i el 85% de malalts van ser transfosos, amb 2 o més concentrats d'hematies. Els autors recomanen més seguiment de les guies clíniques (50), amb un ús restrictiu de la transfusió d'hematies, un plantejament d'alternatives terapèutiques i més precisió en avaluar el potencial benefici esperat.

La freqüència en el present estudi de reaccions adverses lleus (2,1%, totes reaccions febrils no hemolítiques) i cardíaques per sobrecàrrega de volum (0,4%) és congruent amb la literatura o inclús menor. Tot i així, és difícil de comparar perquè la prevalença de les reaccions adverses és molt variable i està infraestimada a la literatura, degut a la manca de notificació i registre sistemàtic (60). En un estudi recent (52) en el que van transfondre 46 malalts oncològics, va objectivar un 10,8% de reaccions febrils no hemolítiques, sense altres complicacions. En el nostre entorn, el Banc de Sang i Teixits de Catalunya, a l'informe d'hemovigilància de 2019 (99), exposa que en l'anàlisi global de les reaccions transfusionals el 90% de les mateixes van ser lleus, un 9,6% greus i un 0,4% van suposar la mort del malalt. De les 3155 notificacions adverses reportades, 23 (0,7%) van ser cardiovasculars per sobrecàrrega de volum (en 1 cas es va produir la mort), la majoria en persones d'edat avançada o amb antecedent d'insuficiència cardíaca, i degudes a un excés de volum o a una velocitat inadequada de transfusió. En el Regne Unit, el servei d'hemovigilància (100), a l'informe de 2020 van donar a conèixer un nombre major, 149 (4,6%) de les 3214 notificacions. En una revisió publicada el 2016 a la revista *Lancet* (53) sobre reaccions transfusionals, es descriu una freqüència d'un 1-8% de reaccions cardiovasculars per sobrecàrrega de volum. En general, cal esmentar que les complicacions cardiovasculars per excés de volum es poden prevenir fraccionant el volum, disminuint la velocitat d'infusió, i valorant l'administració de

diürètics. Amb aquestes mesures, les complicacions han anat disminuint els darreres anys. Es recomana fermament incorporar a la pràctica clínica la detecció precoç sistemàtica de qualsevol reacció adversa, com la derivada de sobrecàrrega de volum, al·lèrgica, sèptica o reaccions hemolítiques, per evitar l'infradiagnòstic (60).

A més dels riscos potencials de la transfusió, cal tenir present les conseqüències derivades de la decisió de transfondre, com haver d'estar hospitalitzat o precisar desplaçaments a la consulta externa o hospital de dia, extraccions sanguínies, etc. La transfusió domiciliària, emprada antigament (73,98), actualment torna a potenciar-se i pot ser una opció de futur (68).

L'hemorràgia posttransfusional com a complicació o reacció adversa de l'AT no consta descrita a la literatura, tot i que no és infreqüent a la pràctica clínica en el malalt oncològic avançat. En la mostra estudiada, en 2 malalts (0,8%) van patir un sagnat massiu posterior a la transfusió amb resultat de mort en el termini de 72h. Per altra banda, dels 176 casos que no presentaven sagnat a DO, en 24 (13,5%) va aparèixer hemorràgia (no greu) a les 24-48h després de la transfusió. Degut a que no va ser una hemorràgia massiva amb desenllaç mortal per aquest motiu, no es va considerar com a possible complicació de l'AT en l'anàlisi. Els fets relacionats amb l'hemorràgia es descriuen amb més detall a l'apartat (hemorràgia).

La mortalitat després de la transfusió va ser elevada, com és habitual en tots els malalts pal·liatius d'aquestes característiques. En la nostra mostra, la mitjana de SV de tots els AT va ser de 51,4 dies, i el 14,5% havien mort als 7 dies, el 29,5% als 14 dies i el 56,4% als 30 dies. Raval J. (60) va calcular una mortalitat mitjana als 30 dies del 39,1% combinant les cohorts dels pacients pal·liatius transfosos publicats en 8 estudis amb un total de 833 malalts transfosos. Aquesta mitjana de mortalitat és inferior a la mostra estudiada, però cal considerar el biaix que representa la gran heterogeneïtat de malalts inclosos en aquesta combinació de cohorts (oncològics i no oncològics, hematològics i no hematològics, ingressats i ambulatoris). A la revisió *Cochrane* (29) la mitjana de SV va ser de 48 dies i la mortalitat als 14 dies era del 23-35%. Més recentment, a l'estudi de Chin-Yee et al. (67), la mitjana de SV posttransfusional va ser de 56 dies. Aquest aspecte de la SV està més desenvolupat a l'apartat 6.3.8.

Raval J.(60) també remarca la necessitat de no infravalorar les potencials morts per efectes adversos i atribuir-les sempre a la progressió de la malaltia de base (suggereix que els efectes adversos greus poden estar infradiagnosticats en aquests malalts). Els autors de la revisió *Cochrane* (29), els autors proposen com a possibles explicacions de l'elevada mortalitat que els malalts probablement també hagessin mort en el mateix temps sense transfusió, pel seu mal pronòstic vital de la malaltia de base terminal, i que en algun cas la transfusió podria haver incrementat la morbiditat i mortalitat per augment de volum plasmàtic o major viscositat plasmàtica.

En relació als símptomes abans de l'acte transfusional (DO), tots els malalts presentaven astènia (100%), i el 94% amb intensitat elevada (3,4/4). En canvi, només el 21,2% presentaven dispnea, i la intensitat era més lleu (2/4).

L'etiologia de l'astènia en pacients amb càncer avançat és multifactorial. Entre aquests factors, destaca l'anèmia, trastorns hidroelectrolítics (hipercalcèmia, deshidratació, hiponatremia), hormonals, hipotiroidisme, fàrmacs (opioides, benzodiazepines, antidepressius), insuficiència hepàtica, cardíaca o renal, així com factors emocionals (2). En el present estudi, també es van analitzar altres causes potencialment relacionades amb l'astènia, a més de l'anèmia. Així, en la mostra estudiada, en la que tots els malalts eren oncològics, amb astènia i anèmia, es van registrar els processos intercurrents, i la majoria van ser per infecció (53,5%), oclusió intestinal (11,7%), i en menor proporció insuficiència hepàtica, renal, cardíaca, trastorns metabòlics i causes diverses. En relació als fàrmacs, la majoria de malalts es tractaven amb opioides (67,9%) i en menor proporció antidepressius (29,0%). Els processos intercurrents són habituals en els malalts ingressats a una UCP, pels nombrosos símptomes que apareixen i tots ells afegeixen complexitat a la situació clínica. Cal diferenciar els processos intercurrents potencialment reversibles, com és la infecció, dels que solen ser irreversibles en el malalt metastàtic, com l'oclusió intestinal i la insuficiència hepàtica.

El nombre de malalts que no van poder ser avaluats va ser elevada en dos símptomes: 151 NV en somnolència diürna (62,7% de la mostra) i 85 NV en alentiment mental (35,3% del total). El motiu va ser la dificultat en enregistrar-ho en la part retrospectiva de l'estudi per la manca d'anotació sistemàtica d'aquests dos símptomes a la història clínica. El fet que la prevalença de la somnolència diürna fos elevada en els malalts

avaluats (més del 70%) es pot explicar perquè en ser la prevalença només entre els avaluats, en la part retrospectiva de l'estudi se solia registrar a la història clínica només quan el símptoma hi era present. En l'alentiment mental el nombre de NV no va ser tan elevat, probablement perquè era un símptoma que estava més anotat que la somnolència diürna a la història clínica en la part retrospectiva. Malgrat això, un aspecte interessant és que tot i que la mostra avaluada sigui menor, aquesta és molt fiable perquè és majoritàriament de la part prospectiva de l'estudi.

El percentatge de malalts que van presentar delírium entre els transfosos va ser reduït (20,7%), essent per tant una mostra petita en l'avaluació de la millora. En un estudi realitzat en la mateixa UCP entre els anys 2007-2012, (101) es va objectivar que la prevalença de delírium entre tots els malalts oncològics ingressats va ser del 27,2%, lleugerament superior a la prevalença detectada en el present estudi.

Els pacients ingressats a una UCP solen tenir un estat funcional molt deteriorat. En la mostra estudiada, abans de la transfusió (D0) un 93% dels malalts tenien un PS 3 ó 4, i només un 8% eren autònoms per deambular. Aquest fet posa en evidència que la població estudiada era representativa de les unitats de cures paliatives. A l'estudi de Monti et al. (65), també un 82,8% dels malalts tenien un PS 3 (45,6%) o PS 4 (37,2%) basals. Aquest perfil de pacients majoritàriament s'exclouen dels estudis no observacionals per l'elevada mortalitat precoç, la dificultat de reclutament i seguiment, i els símptomes plurietiològics i canviants, però en canvi seria molt important tenir-los en compte per generar més evidència i millorar l'atenció.(38)

En referència a la pèrdua de malalts per deteriorament o èxitus, és semblant a altres estudis amb aquestes característiques de pacients. A l'estudi de Brown E et al. (66), les pèrdues van ser de 13 de 48 entre la primera i segona avaluació (per deteriorament o mort en 8). A l'estudi de Mercadante S et al. (77), dels 61 malalts inclosos, van completar l'estudi 40 (56 eren avaluables el dia 1, 40 el dia 15).

És freqüent que en la PDA o DVA consti algun punt relacionat amb l'acceptació o rebuig de la transfusió d'hemoderivats. En el present estudi vam constatar que només un només un 2% dels malalts havien realitzat el DVA. És fonamental que ens propers anys s'incrementi la planificació de forma anticipada per afavorir la participació del

malalt en la presa de decisions, considerant els seus valors i desitjos, com apunten Lasmarías C et al (9). Aquest fet també facilitaria la tasca del professional per decidir transfondre o no transfondre en un moment agut. Un aspecte clau en la presa de decisions és la comunicació amb el malalt. Sovint és més fàcil transfondre de manera sistemàtica sense dialogar, que asseure's amb el malalt, dialogar, i prendre la decisió de no transfondre en un context on la transfusió seria fútil. El fet de no transfondre també porta inherent un component emocional d'acceptació de la situació de final de vida, tant per al malalt i la família com per al professional.

6.3. Avaluació de l'efectivitat del suport transfusional (AT)

6.3.1. Comparació de l'efectivitat de la transfusió segons els estudis publicats

En el present estudi l'efectivitat de les transfusions es va mesurar principalment pel benefici simptomàtic en l'astènia, la dispnea i l'estat funcional, essent més rellevant la millora obtinguda en l'astènia. Al mateix temps, també es va avaluar la xifra d'Hb constatant una millora en la determinació analítica posttransfusional.

La *Cochrane Database of Systematic Review* (29) de 2012 tenia l'objectiu de revisar l'evidència clínica del suport transfusional en anèmia en càncer avançat. No van identificar cap estudi experimental, ni prospectiu controlat, i des de la finalització de la revisió no s'ha publicat cap estudi d'aquestes característiques, que en tinguem constància. Van analitzar 12 estudis de disseny quasiexperimental. Van realitzar una descripció narrativa dels resultats, però no van poder fer anàlisis comparatives ni metaanàlisis per l'heterogeneïtat en la recollida de dades. Les variables avaluades principals van ser l'astènia i la dispnea. Globalment un 31-70% dels pacients van mostrar millora simptomàtica objectiva del dia 2 al 7, amb retorn a la situació basal al voltant del dia 14. L'astènia estava avaluada en 5 estudis, amb diferents escales (ESAS, FACT per fatiga o anèmia, o no validades) o inclús sense cap escala. El patró de resposta comú era que la millora s'iniciava a partir del dia 2 al 7, i començava a davallar a partir del 14. Aquests resultats són molt similars al les troballes del nostre estudi. La dispnea, analitzada en 3 estudis amb diferents mesures, també millorava a partir del dia 2 i empitjorava de nou a partir del 14. Altres variables secundàries van ser l'estat funcional (3 estudis), amb millora mínima o no millora; la qualitat de vida

(3 estudis) amb millora del dia 2 al 14; i la supervivència (8 estudis) amb una mitjana de 48 dies. Els revisors no van identificar cap “gold standard” per mesurar la millora del malalt que ha rebut suport transfusional al final de la vida. Van exposar que seria molt rellevant saber quin grup de pacients és els que més es beneficiaria de suport transfusional i quin no, per prendre decisions basades en l'evidència científica. Amb les dades disponibles, no va ser possible pels revisors demostrar amb certesa l'efectivitat de la transfusió al final de la vida.

Una revisió de l'any 2020 realitzada per Hernández Bello et al. sobre el benefici de la transfusió d'hematies en malalts terminals (59), descriu que l'associació entre les transfusions i la millora dels símptomes en aquest perfil de malalts havia estat publicada solament en 13 articles, essent tots ells estudis descriptius. Només 3 estudis havien utilitzat escales validades (27,73,77). Conclouen que l'astènia (fatiga), la dispnea i els nivells d'Hb van millorar després de les transfusions. En referència a la qualitat de vida i la SV, no es van trobar resultats consistents, tot i que és difícil d'establir criteris uniformes de benefici, donada l'etiologia múltiple de l'anèmia i els nombrosos símptomes. Valoren que no es poden treure conclusions rigoroses de la revisió en relació als beneficis de la transfusió, donada l'heterogeneïtat dels estudis, la variabilitat dels pacients, les diferents indicacions per transfondre i les formes variades de mesurar l'efectivitat.

Com es mostra a la **taula 25**, on es resumeixen els principals estudis originals publicats, l'efectivitat s'ha analitzat en diversos aspectes:

- **Símptomes:** astènia, dispnea, altres. S'avaluen mitjançant escales, validades (ESAS, *F-Fatigue Subscale*, *Brief Fatigue Inventory*) o no validades (Likert, altres), i en algun estudi sense escales.
- **Benestar global:** present en molts estudis, tot i que és un paràmetre subjectiu (per al pacient i per a l'avaluador) i depèn de molts factors (no atribuïbles solament a la transfusió).
- **Percepció subjectiva de millora pel pacient:** a més de mesurar la simptomatologia amb instruments, hi ha diversos estudis que fan referència a la millora subjectiva

del malalt, que sol ser superior al benefici obtingut en escales de valoració de símptomes. En el nostre estudi es va registrar i avaluar, però els resultats obtinguts cal interpretar-los amb cautela donat que el benestar és molt subjectiu, multifactorial, variable i relacionat amb la millora d'altres símptomes i amb el confort global de final de la vida.

- **Estat funcional:** avaluada mitjançant alguna les escales PS, I.Karnofsky o I.Barthel.
- **Xifra d'Hb:** la xifra pre-AT sol estar especificada, la post-AT no sistemàticament.
- **SV:** posttransfusional (dies de mitjana). En algun estudi es diferencia de la SV després del darrer AT (hi ha malalts que es transfonen més d'una vegada). També s'exposen els percentatges de mortalitat en diferents temps.
- **Reaccions adverses:** referides en pocs estudis. Solen ser mínimes i lleus.
- **Factors associats amb la millora clínica:** descrits en molt pocs estudis.

Els articles són molt variables en diferents aspectes:

- Tipologia de pacients: malalts oncològics i no oncològics
- Característiques de l'entorn: hospital d'aguts, *hospices* i consultes externes
- Metodologia: dissenys dels estudis, mesura de les variables, període de seguiment. S'utilitzen escales diferents (validades i no validades) o inclús sense cap escala. L'efectivitat de la transfusió s'avalua de formes diferents (quantitatives i qualitatives; segons percepció del professional o la del malalt). A més, en uns articles la mostra són els malalts i en altres els actes transfusionals.
- Resultats: presentats de diferents maneres

Aquesta heterogeneïtat fa que l'anàlisi comparatiu dels resultats sigui molt complex.

L'any 1995 Gleeson C et al. (74) va publicar un dels primers estudis de transfusions en els malalts pal·liatius i segueix essent un dels primers referents, citat a totes les revisions sistemàtiques (60,61). Es tracta d'un estudi prospectiu multicèntric de 97 malalts ingressats a UCPs, que va avaluar el benefici en l'astènia (avaluada com "fortalesa"), la dispnea i el benestar global mitjançant una escala analògica visual del 0 al 10 (0 equival a no dispnea, no benestar i no fortaleza; i 10 màxima dispnea, benestar i fortaleza), els dies 2 i 14 posttransfusionals. La principal indicació per a la transfusió va ser l'astènia (91%). Es va detectar millora en la intensitat dels símptomes als 2 dies, principalment en l'astènia (mitjana de "fortalesa" a D0 3,0, D2 5,4, D14 4,9), de manera similar al nostre treball. Les mitjanes de benestar es van incrementar (D0 4,2, D2 5,9, D14 5,8). El benefici en la dispnea va ser més limitat. El 76% referien una millora subjectiva als 2 dies i el 72% dels malalts que es van poder avaluar als 14 dies mantenien el benefici. De manera similar al nostre estudi, es va fer una subanàlisi dels pacients transfosos amb Hb < 7,9 g/dl i > 7,9 g/dl, i no van trobar diferències significatives. En resum, es tracta d'un estudi pioner, prospectiu, i el primer que va avaluar la intensitat de símptomes abans i després de la transfusió. Els resultats són similars a la present tesi (excepte el benefici subjectiu que és superior), però amb una mostra inferior, i amb tipologia de centre diferent (inclou hospital d'aguts i hospices). Per altra banda, el nostre estudi, a més de les mitjanes d'intensitat també s'expressa el percentatge de malalts que van millorar el símptoma en cada període de temps, així com l'anàlisi dels factors associats amb la millora.

Monti et al. (65), en un estudi observacional retrospectiu realitzat el 1996, van analitzar la dispnea, l'astènia i la millora subjectiva de 31 malalts transfosos ingressats en una UCP. El 88,6% dels malalts presentaven astènia basal (88,6%) (la majoria d'intensitat moderada) i el 25,8% dispnea (la majoria d'intensitat lleu). Aquestes dades basals són similars a les nostres (100% astènia basal, 21,2% dispnea basal), i les intensitats també, tot i que no estan expressades de la mateixa manera. La mitjana d'Hb després de la transfusió també es va incrementar de manera significativa (pre-AT 7,3 g/dl, post-AT 9,88 g/dl). Segons Monti, el 51,4% dels malalts van referir millora subjectiva global. Així doncs, tot i que la mostra és molt inferior, els resultats basals de l'astènia i la dispnea, la millora subjectiva i de l'Hb són molt similars als obtinguts en la present tesi. Aspectes que no van avaluar van ser l'efectivitat específica en cada

símptoma (només la global subjectiva), l'evolució en el temps (només dia 1), i els factors associats a la millora.

Tanneberger et al. (75), l'any 2004 van avaluar 112 malalts amb càncer terminal, i van mostrar benefici clínic (segons el metge) el 65,3% i millora en la qualitat de vida subjectiva (del pacient) en el 68%. En referència als paràmetres de *Health-related quality of life* (HRQOL), el 30,7% van millorar més del 50% en el benestar físic, el 31,1% en el benestar psicològic, el 76,7% en l'astènia, el 56,4% en els trastorns de la son i el 20,4% en la dispnea. El benefici d'aquests símptomes van tenir una durada mitjana de 18,5 dies posttransfusió. Els resultats estan expressats de manera diferent al nostre estudi, però són similars en el benefici de l'astènia, el benefici clínic segons el professional i la millora subjectiva del malalt.

En un estudi efectuat el 2007, Brown et al. (76) van avaluar l'efectivitat funcional en 51 malalts en un hospice. No hi va haver millora funcional mesurada per índex de Barthel (puntuació 70 pretransfusional, 66 després d'una setmana). La mitjana d'Hb pretransfusional va ser de 8,1 g/dl (posttransfusional no avaluada) i la mitjana de SV va ser de 42 dies. No van avaluar el benefici simptomàtic.

Mercadante S et al. (77), en un estudi observacional prospectiu publicat el 2009, van reclutar 63 malalts transfosos en una UCP i van analitzar l'astènia, la dispnea i el benestar global amb l'escala validada ESAS (0-10) (D0, D2 i D14), així com la xifra d'Hb. Dels 61 malalts, 56 (91,8%) van ser avaluables a D2, i 40 (65,6%) a D14. Van mostrar una millora simptomàtica als 2 dies en totes les variables, principalment a D2: intensitat mitjana de l'astènia de 6,0, 4,0 i 5,3 (D0, D2, D14 respectivament); de la dispnea 2,8, 1,4 i 2,0; i del benestar 3,9, 6,8 i 6,0. Als 14 dies, només la millora del benestar es va mantenir de manera significativa. L'increment d'Hb posttransfusional va ser significatiu (8,0 g/dl pre-AT, 10,1 g/dl D2). Els resultats quantitius són similars al nostre estudi, però un factor rellevant de Mercadante S et al. és que van mesurar les variables mitjançant una escala validada, ESAS. No van estudiar els factors associats a la millora.

Brown E et al. (66), van publicar el 2010 els resultats de 30 pacients terminals transfosos. Van objectivar una millora estadísticament significativa de la fatiga (entre dia 1 i 3) mesurada amb dues escales: *F-Fatigue Subscale (FACT)* i *Brief Fatigue Inventory (BFI)*. També van efectuar una pregunta final en que els pacients indicaven si la transfusió els havia ajudat en la fatiga ("sí" o "no"). El 73,3% de pacients van indicar millora subjectiva. Cal destacar d'aquesta investigació la utilització d'escales validades.

L'any 2016 Timothy To et al. (37) van publicar un estudi retrospectiu efectuat en una UCP de 31 pacients que van rebre 44 transfusions per astènia o dispnea. Els professionals van objectivar benefici clínic en el 65,9% de les transfusions i els malalts en el 88,6%. Aquests percentatges van ser més elevats que els resultats obtinguts mitjançant l'escala simptomàtica (*Symptom Assessment Scale, SAS*) (0-10) a D0, D2 i D7. En la present tesi la millora subjectiva global també va ser superior a la millora específica de cada símptoma.

El mateix autor Timothy To i col·laboradors van publicar el 2017(64) un estudi observacional multicèntric, en aquesta ocasió prospectiu, que va avaluar 141 pacients pal·liatius transfosos, i la intensitat dels símptomes (astènia, dispnea, debilitat, inestabilitat) mitjançant una escala Likert 0-4 (D0, D7). De la mateixa manera que en el nostre estudi, l'efectivitat es va mesurar mitjançant un canvi en l'escala de Likert de ≥ 1 punt posttransfusional. Després de la transfusió (D7), el 47% van millorar l'astènia, el 56% la dispnea, el 42% la debilitat generalitzada, i el 67% la inestabilitat. El 78% va millorar algun dels símptomes. Els resultats en l'astènia són molt similars als nostres (46,4% D7), però els de la dispnea difereixen (27,4% D7). Clínicament pot ser difícil diferenciar la variable d'astènia de la debilitat generalitzada, però no té rellevància perquè els resultats són molt similars. Així mateix, es van estudiar factors associats al benefici clínic, i es va detectar que els malalts amb estat funcional *Australia-modified Karnofsky Performance Scale (AKPS)* de 40-50 van presentar millor resposta (vs 20-30 i 60-70).

Neoh K et al. (96), en un estudi prospectiu multicèntric (2018) realitzat a hospices de la Gran Bretanya, van avaluar 465 episodis transfusionals en pacients amb anèmia, dispnea i/o astènia. Els professionals van valorar que el 31% tenien benefici global als 14 dies i només el 18% el mantenien als 30 dies. El punt fort d'aquest treball és la

grandària de la mostra, tot i que la millora s'expressi de manera poc precisa (millora subjectiva professional, sense escales i sense símptomes específics).

Sirianni G et al. (63), el 2019 van publicar un estudi retrospectiu analitzant els malalts transfosos durant 2 anys a dues unitats de cures pal·liatives de Canadà. La mostra final va ser de 24 malalts, el 75% oncològics. El 83,3% dels malalts van referir benefici simptomàtic. Algunes limitacions són la mida de la mostra i que els resultats d'efectivitat es van avaluar de manera poc específica (podia ser valorada de dues maneres: per millora d'ESAS en el principal símptoma o bé per millora simptomàtica registrada a la història clínica).

El mateix any 2019 Timilsina S et al. (52), van publicar un estudi en el que van valorar en 46 malalts oncològics pal·liatius la fatiga (sí / no) i la dispnea (sí / no) abans de la transfusió i als 7 dies, i ho van comparar amb els no transfosos. El lliandar per transfondre va ser $Hb < 10$ g/dl, que resulta molt superior a les recomanacions de les guies internacionals. Van excloure els hematològics i els que havien rebut transfusió els darrers 3 mesos. La freqüència de malalts transfosos va ser del 37,7%. La presència de fatiga va disminuir del 80,4% al 43,4% ($p < 0,001$) en els transfosos i del 43,4% al 28,9% en els no transfosos ($p < 0,05$), i la de dispnea del 76,0% al 19,5% en els transfosos (els no transfosos no van presentar dispnea). És interessant el fet de registrar la millora de l'astènia en el grup de malalts no transfosos, tot i que no eren grups comparables ni es podien considerar grup control perquè tenien una xifra d'Hb basal > 10 g/dl. Per altra banda, en aquest estudi no avaluaven el canvi en la intensitat, només la presència (sí / no). La freqüència tan elevada de malalts transfosos difereix de la literatura, i pot ser deguda a l'ús liberal de la transfusió a la seva institució (lliandar d'Hb per transfondre de 10 g/dl).

Hi ha 3 articles interessants sobre malalts oncològics i transfusions que no es van incloure a la **taula 25** perquè no avaluaven pròpiament l'efectivitat de les transfusions:

- Mañas MD et al. (38): estudi prospectiu en pacients oncològics amb síndrome anèmica ingressats en una UCP. L'escala utilitzada va ser l'Edmonton ESAS (0-10) (dies 0, 2 i 7), però només la van poder completar 30 dels 54 pacients. Dels 22 malalts que van rebre algun tractament per l'anèmia, 12 van ser transfosos, però no descriuen l'efectivitat ni els símptomes en aquest subgrup de pacients. La SV dels malalts

transfusions va ser de 47,3 dies. El treball no va ser dissenyat específicament per avaluar l'efectivitat del suport transfusional i, com refereixen els mateixos autors, no es poden treure conclusions extrapolables per el baix nombre de la mostra i per l'elevada taxa de defuncions en el seguiment.

- Hilarius DL et al. (103): estudi observacional de 136 pacients ambulatoris. L'objectiu era investigar l'adherència a les guies de l'anèmia en malalts oncològics. L'article no proporciona dades sobre la millora de símptomes amb la transfusió, però sí que la meitat de malalts (36) amb Hb 10-12g/dl presentaven astènia, avaluada mitjançant l'escala FACT-F (punt de tall 30 punts). De tota la mostra, només 7 van rebre suport transfusional.
- Mercadante S et al. (104): article sobre l'anàlisi clínic i financer d'una UCP en el departament d'oncologia d'un hospital d'aguts. Citen que 59 (11,7%) dels 504 pacients ingressats van rebre transfusió d'hematies (mitjana 2 unitats). El nivell d'Hb es va incrementar de 7,7 a 9,8 g/dl. No era l'objectiu de l'estudi avaluar-ne l'efectivitat.

6.3.2. Astènia

En el nostre estudi, tots els malalts presentaven astènia (100%) i amb una mitjana d'intensitat basal molt elevada (3,4/4). Aquestes dades són representatives de la mostra dels malalts que habitualment ingressen a una UCP. La disminució d'intensitat a les 24-48h va ser clínicament i estadísticament significativa (2,9/4), va ser encara més pronunciada als 7 dies (2,6/4), i es va mantenir als 14 dies (2,5/4) en els malalts que van ser valorables. Els percentatges d'actes transfusionals en que els malalts van presentar millora de l'astènia van ser del 44,8% a D2, 46,5% a D7 i 36,5% a D14.

Com es pot deduir de l'apartat anterior (6.3.1) i de la **taula 25**, les dades de millora de l'astènia són similars a la literatura, tot i que les escales emprades són diferents. Alguns punts forts en l'avaluació de l'astènia van ser que es va realitzar de manera quantitativa (puntuació escala Likert) i qualitativa (percentatge de malalts que milloraven), i com a principal limitació el fet que no es va utilitzar una escala validada.

Com va considerar Mercadante S et al. (77), en analitzar els resultats cal tenir en compte que la contribució a la millora de l'astènia de la transfusió té un pes relatiu, doncs hi ha molts altres factors que poden influir, com la caquèxia, la depressió, el dolor, la infeccions, progressió de la malaltia oncològica de base i la medicació.

És ben conegut que l'astènia és multifactorial i es pot beneficiar de diversos tractaments (14,16,17), com els corticoides (19,105,106), el metilfenidat (107,108), l'anamorelina (20,21), el gingseng (22,23), els aspectes nutricionals (24) i la rehabilitació (25-27). Aquests factors es discuteixen a l'apartat 6.5.

Realitzar intervencions per combatre l'astènia i millorar l'estat funcional és rellevant per al malalt. L'astènia, la pèrdua d'autonomia i la percepció de ser una càrrega per als altres tenen un impacte elevat en molts aspectes de la vida del malalt pal·liatiu (25) i, de fet, és un dels aspectes principals que condueix al desig d'avançar la mort. Monforte C et al. (109), van demostrar que la pèrdua de control i el deteriorament funcional eren factors de risc per la percepció de pèrdua de dignitat, i juntament amb els símptomes depressius, eren els factors més determinants pel desig d'avançar la mort. Guerrero-Torrelles et al. (110), també van objectivar que el desig d'avançar la mort es correlacionava amb el PS i l'estat depressiu en malalts ingressats a una UCP.

6.3.3. Dispnea

La freqüència pretransfusional (basal) de la dispnea va ser molt baixa (21,2%), i la seva intensitat també (2,0/4). La disminució de la intensitat de la dispnea no va ser estadísticament ni clínicament significativa en els malalts i els períodes avaluats. Dels malalts que presentaven dispnea basal, van millorar el 19,6% a D2, el 27,4% a D7 i el 19,6% a D14. Com s'ha exposat prèviament, la millora de la dispnea al nostre estudi va ser lleugerament menor a la referida en altres, doncs en la majoria d'estudis és al voltant del 20% (37,75).

La freqüència de malalts amb insuficiència cardíaca en els malalts amb dispnea va ser baixa (11,2%), i això podria haver condicionat la menor eficàcia de la transfusió en el control de la dispnea. Tot i això, la presència d'insuficiència cardíaca no va ser un factor que s'associés a major efectivitat del suport transfusional en la dispnea.

Una altra possible explicació podria ser que la majoria dels malalts (67,6%) prenién opioides, que és un tractament simptomàtic de la dispnea oncològica, i aquest fet podia emmascarar l'efecte de la transfusió en el símptoma.

La millora de la dispnea amb el control de l'anèmia en la insuficiència cardíaca està ben descrit a la literatura (111). La ferroteràpia endovenosa s'ha demostrat que en aquests malalts millora l'anèmia, la funció cardíaca i la tolerància a l'exercici i la qualitat de vida. El dèficit de ferro, amb o sense anèmia, és un factor predictor independent de mortalitat i hospitalització. En cas de precisar transfusió, en els pacients amb insuficiència cardíaca, el nivell d'Hb recomanat és superior a la resta de la població (9 g/dl).

Les guies clíniques i recomanacions d'atenció pal·liativa solen indicar el suport transfusional com un dels tractaments possibles per la dispnea. Tal com indica la guia de la OMS (2), la manca d'oxigen pot causar dispnea en pacients amb anèmia i les transfusions poden alleujar el símptoma en anèmia greu, tot i que en la majoria de malalts pal·liatius l'anèmia és crònica i solen estar adaptats a nivells baixos d'Hb. Habitualment les transfusions s'han de repetir quan l'anèmia es descompensa.

Dudgeon J et al. (112), en un estudi prospectiu sobre la dispnea en malalts oncològics avançats (n = 100), van determinar que cada pacient tenia una mitjana de 5 etiologies de la dispnea. Les causes potencialment tractables eren la hipòxia (40%), l'anèmia (20%) i el broncoespasme (52%). La relació entre la dispnea en el malalt oncològic avançat i l'anèmia no està ben establerta, això pot explicar la incertesa de l'efectivitat.

6.3.4. Estat mental

Conservar l'estat mental és fonamental, i sovint és una de les prioritats del malalt, per sentir que manté la seva identitat com a persona. Un estat mental actiu permet mantenir la comunicació verbal fluïda, que és un aspecte essencial en l'etapa de final de vida i en les cures pal·liatives (12). Amb el professional sanitari permet mantenir converses sobre valors i preferències per a la presa de decisions adequades, i amb la família fer un tancament vital i de comiat, sigui de manera explícita o sigui amb l'ajuda d'altres teràpies no farmacològiques com la musicoteràpia (113).

En la nostra sèrie va destacar la millora de la somnolència diürna (48,4% a D2, amb disminució estadísticament significativa de la intensitat a D2, D7, D14) i la resolució de l'alentiment mental (47,5% a D2) després de la transfusió. La respostra de la transfusió en la resolució del delírium va ser menor (25,5% a D2).

L'anàlisi dels símptomes relacionats amb l'estat mental es va veure dificultat pel baix nombre de malalts en que aquestes variables constaven en les històries clíniques. Considerem, però, que la recollida i interpretació d'aquestes dades podria aportar informació per esbrinar si la millora de l'estat mental es relaciona amb el suport transfusional. L'avaluació d'aquests ítems és novedosa en relació a la literatura, doncs són aspectes molt escassament estudiats.

El cor i el cervell són dos òrgans especialment sensibles a l'anèmia, degut a que tenen una baixa tolerància a la hipòxia. De la mateixa manera que l'anèmia és un factor important en el cor isquèmic, també probablement ho és en el cervell isquèmic. El cervell necessita una oferta d'oxigen contínua i abundant. (47)

La determinació de la saturació d'oxigen cerebral regional en malalts neurològics crítics va permetre reduir el nombre de transfusions en alguns estudis (47,48). Seria interessant determinar aquesta mesura objectiva en el seguiment i avaluació dels nostres malalts.

6.3.5. Estat funcional

L'estat funcional es va avaluar principalment mitjançant el *Performance Status* (PS) ECOG. A més del PS, es va considerar d'interès recollir també les variables concretes de la capacitat de seure i de deambular, donat que per al malalt en situació de final de vida l'autonomia en aquestes funcions és rellevant. Una limitació va ser que no es va utilitzar cap escala validada, donat que no s'ha descrit una escala específica que reculli només aquests paràmetres.

Les categories utilitzades van ser gairebé les mateixes de l'índex de Barthel (IB) (*sense ajuda/amb ajuda/no ho realitza*). L'ítem de la capacitat de seure seria similar al de l'IB que avalua "Seure/aixecar-se del llit/cadira". El de deambular difereix del de l'IB "Caminar 50 m

en pla”, donat que en el nostre treball es va avaluar si n’era capaç independentment de la distància, donat que caminar 50 metres en el perfil dels nostres malalts pot ser un repte molt difícil d’assolir, però en canvi petits trajectes, encara que siguin menys de 3 metres, pot ser un repte assolible i pot canviar la qualitat de vida (permeten en alguna ocasió el retorn a domicili).

En el global de totes les AT, el percentatge de malalts que van millorar el PS va ser de 37,8% el D2, 39,4% el D7, i va disminuir a 19,9% el D14. Els percentatges de millora van ser lleugerament inferiors en la capacitat de seure (30,7%, 34,4%, 18,6%) i de deambular (28,6%, 33,2%, 17,0%). Cal considerar que el fet de “millora” en deambular pot incloure el malalt que no n’era capaç i passa a fer-ho amb o sense ajuda, i també el que deambulava amb ajuda i passa a fer-ho sense ajuda (**taula 4** apartat 4.7.1). Aquests assoliments són exigents per al pacient terminal i per tant és raonable que la millora sigui menor que en altres ítems. Però, per altra banda, el fet de millorar la capacitat de deambular constitueix un canvi substancial en les ABVDs.

En el grup de malalts que van millorar no es van incloure els que van conservar l’estat funcional previ (estabilització funcional) malgrat ser també un resultat favorable. Com es pot observar a la **taula 12** (apartat 5.4.1), el percentatge de malalts amb un canvi favorable de PS (els que milloraven o els que es mantenien en un PS < 4) va ser elevat, d’un 60,6% a D2 i un 53,9% a D7, i menor a D14 (24,9%). Aquests resultats van ser similars en la capacitat de deambular (54,3%, 50,6% i 17,8% a D2, D7 i D14) i inclús discretament superiors en la capacitat de seure (62,7%, 56,4% i 24,0% a D2, D7 i D14).

La millora de l’astènia no sempre es tradueix en una millora funcional. Sovint hi ha malalts que expressen millora subjectiva del símptoma astènia (encara que estiguin allitats) i de l’estat mental, però sense repercussió funcional mesurable.

Pocs estudis han avaluat els canvis en l’estat funcional. Neoh K et al. (71), en un estudi amb 456 transfusions, només es va registrar en el 11,6% i amb variabilitat d’escales. Dels avaluats, el 17% havien millorat posttransfusió, el 43% estaven igual i la resta havien empitjorat.

Alguns treballs publicats han demostrat que no hi ha millora funcional amb les transfusions, utilitzant el I.Barthel (76) i AKPS (37). Cal tenir en compte que els malalts ingressats a la UCP, amb una mortalitat del 75% a les 2 setmanes, solen deteriorar-se funcionalment. Per tant, el fet que mantinguin o incrementin lleument les puntuacions de funcionalitat ja és un resultat molt favorable, però sovint és difícil de mesurar-ho amb les escales utilitzades a la pràctica clínica.

6.3.6. Millora clínica global

La meitat dels malalts van presentar millora clínica global avaluada pel professional mitjançant la subescala CGI-I (annex 5.3) (49,8% a D2, 51,7% a D7). La CGI va ser dissenyada per Guy W et al. el 1976 (69) en psiquiatria, i posteriorment s’ha emprat en altres estudis clínics (70). És una escala útil, breu, pràctica i fàcilment comprensible per a quantificar la millora i l’empitjorament si s’escau (70). Existeixen versions auto i heteroaplicades. Consta de dues subescales:

- a) Severitat (CGI-S), que avalua la gravetat del quadre clínic, mitjançant una escala de Likert de 8 valors des de 0 (no avaluat) fins a 7 (extremadament malalt).
- b) Impressió clínica (CGI-I): canvi (millora/empitjorament) degut a una intervenció terapèutica, també en una escala de 0 (no avaluat) fins a 7 (molt pitjor). En el present estudi, per analitzar els resultats, les 7 categories s’agrupen en 3:
 - b.1) Millora: inclou “molt millor”, “moderadament millor” i “lleument millor”
 - b.2) Igual (“sense canvis”)
 - b.3) Empitjora (inclou “lleument pitjor”, “moderadament pitjor” i “molt pitjor”). També inclou els èxits.

Els resultats registrats mitjançant l’escala CGI-I són molt alineats amb el que es registra habitualment a la història clínica, de manera que es pot integrar bé a la pràctica assistencial habitual. Dels estudis publicats sobre efectivitat del suport transfusional, en cap s’ha utilitzat l’escala CGI per valorar la millora clínica per part del professional.

En el nostre estudi, la percepció del malalt es va avaluar com a millora subjectiva mitjançant una resposta dicotòmica (sí / no). Els resultats van ser més favorables que els recollits per les escales específiques de símptomes i de capacitat funcional, i inclús superiors a la valoració de millora clínica pel professional. Així, en més de la meitat dels AT (56,9%) els malalts van percebre millora subjectiva posttransfusional, independentment de la simptomàtica o funcional. Aquest percentatge és discretament superior a la percepció dels professionals mitjançant CGI-I (51,9% a D7). Aquesta manca de correlació amb la valoració subjectiva del malalt és comú amb altres estudis, com per exemple el publicat per To T et al. (37), en el que la millora valorada pel professional va ser del 87% i pel malalt 95% (percentatges superiors als del nostre estudi). En canvi, la millora detectada mitjançant les escales de símptomes i funcionals va ser globalment inferior a 25%. Com afirma el mateix autor, aquest fet posa de manifest la manca de sensibilitat de detecció de les escales. Aquest fet, sumat a la naturalesa multifactorial dels símptomes al final de la vida, fa que l'avaluació de l'efectivitat de qualsevol tractament, com la transfusió d'hematies, sigui un repte complex.

6.3.7. Xifra d'hemoglobina

L'increment del valor d'Hb no era l'objectiu de la transfusió ni de l'estudi, sinó la millora simptomàtica obtinguda. Tot i així, sí que tenia interès clínic avaluar si la xifra d'Hb o el seu increment es correlacionava amb el canvi simptomàtic.

Alguns estudis han analitzat si el valor d'Hb és un fet determinant en l'astènia. Munch TN et al. (114), en un estudi retrospectiu realitzat en malalts pal·liatius ambulatoris amb càncer avançat, van estudiar si el nivell d'Hb es correlacionava amb el grau d'astènia (fatiga avaluada del 0 al 10 mitjançant l'escala ESAS). Van concloure que les diferències en el grau d'astènia no estaven relacionades ni amb el límit de Hb 10 g/dl ni amb el de 12 g/dl. L'explicació més plausible seria que l'escala ESAS no discriminava prou i que l'estudi era retrospectiu. Prochaska MT et al. (115), en un estudi observacional prospectiu van avaluar si la xifra d'Hb en malalts hospitalitzats (no només oncològics) estava relacionada amb el grau d'astènia (avaluada mitjançant l'escala *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Subscale* (FACIT)). Els malalts amb una xifra d'Hb < 8 g/dl tenien un nivell d'astènia superior, de manera significativa.

En el nostre estudi la mitjana d'Hb pretransfusional va ser de 6,9 g/dl, es van transfondre una mitjana de 2,0 concentrats d'hematies per AT, amb un increment d'Hb de 2,1 g/dl. De manera concordant amb el nostre treball i amb la pràctica clínica, els estudis que van avaluar l'Hb posttransfusional també van determinar que la transfusió incrementava la xifra d'Hb (59). Al treball de Mercadante S et al. (77) el valor d'Hb basal va ser de 8,0 g/dl i es van transfondre una mitjana de 2,1 concentrats d'hematies per pacient. La xifra d'Hb millorava de manera significativa als 2 dies posttransfusió i es mantenia als 15 dies.

El valor d'Hb pretransfusional no es va relacionar amb els canvis produïts en l'astènia, tal i com també refereix Gleeson et al. (74). Tanmateix, es va detectar una relació estadísticament significativa amb la variable CGI-I a la setmana de la transfusió. Els AT en els que els malalts no presentaven cap canvi clínic posttransfusional (categoria CGI-I: "igual") tenien una Hb pretransfusional més alta (7,5 g/dl) que els que milloraven o empitjoraven. En la interpretació dels resultats cal tenir en compte que el grup de CGI-I "igual" la mostra era més petita que en els altres grups ("millora" n=125, "igual" n=22, "empitjora o èxitus n=91), i que la xifra dels que milloraven era similar a la dels que empitjoraven (7,0 g/dl vs 6,7 g/dl), com es pot observar a la **taula 21.6** de l'apartat 5.7.4.

El grau d'increment d'Hb sí que es va relacionar amb la millora clínica, funcional i simptomàtica, com s'especifica a l'apartat 5.7. Es va detectar que un increment de l'Hb, tant lineal com categoritzat (en $\geq 0 < 2$ g/dl), es correlacionava significativament amb la millora de l'astènia, PS, deambulació i clínica global (CGI-I). Aquesta troballa concorda amb l'estudi de Prochaska MT et al. (115), en el que es va avaluar en 784 pacients hospitalitzats l'associació del nivell d'Hb amb el grau d'astènia (escala FACT-F), i van detectar que el nivell d'Hb (analitzada com a variable contínua i també com a categòrica) es correlacionava amb el grau d'astènia. Per exemple, un increment d'Hb de 2 g/dl (que es correspondria amb una transfusió de 2 concentrats d'hematies) s'associava a una millora de 3 punts de fatiga. En contraposició, a l'estudi de To T et al. (37) l'increment d'Hb > 2 g/dl no es va relacionar amb millor resposta simptomàtica. Aquest fet es pot explicar perquè la mostra era més petita (n = 44), i la forma d'avaluar era menys precisa.

Els criteris de transfusió en la majoria d'estudis van transfondre amb xifres d'Hb pretransfusionals entre 7 i 10 g/dl (**taula 25**), essent la mitjana més baixa la de Sirianni G et al. (6,5 g/dl) (63) i la més elevada la de Timilsina S et al. (9,0 g/dl) (52). El tall de 9-10 g/dl per transfondre difereix molt de les guies clíniques internacionals recents, que s'inclinen per un ús més restrictiu. Les guies actuals no recomanen transfondre en xifres d'Hb superiors a 8 g/dl, a excepció de malalts amb risc cardiovascular (46).

En el present estudi, en només un 5,5% dels AT la xifra d'Hb era superior a 8 g/dl. Es va considerar oportú comparar el subgrup d'AT amb Hb pretransfusional > 8 g/dl (n = 13) amb els de Hb ≤ 8 g/dl (n = 225), tot i que la grandària de la mostra diferia molt. No es van detectar diferències estadísticament significatives, però l'efectivitat de l'astènia va ser menor (van millorar el 30,8% dels malalts amb Hb > 8 g/dl).

Hi ha estudis en els que la proporció de malalts transfosos amb Hb > 8 g/dl és elevada. A l'estudi multicèntric realitzat en *hospices* de la Gran Bretanya publicat el 2019 per Neoh K et al. (71), el 29% dels malalts tenien una Hb pretransfusional > 8 g/dl, una proporció molt major que en la nostra mostra. No obstant, no van avaluar si el nivell d'Hb pretransfusional es relacionava amb el potencial benefici clínic. Al treball canadenc de Chin-Yee N et al. (67), que incloïa 885 malalts pal·liatius transfosos, el 81,3% dels malalts tenien una Hb basal ≥ 8 g/dl, de manera que el 34,6% tenien una Hb 8-8,9 g/dl, el 21,4% Hb 9-9,9 g/dl, el 11,5% Hb 10-10,9 g/dl i inclús el 13,8% Hb > 11 g/dl. Aquesta investigació no avaluava l'efectivitat de les transfusions, només la freqüència i les característiques dels malalts pal·liatius transfosos.

6.3.8. Supervivència posttransfusional

Pocs estudis han aportat dades sobre la SV posttransfusional, i quan ho han mesurat, ha estat molt variable (59), tot i que en la majoria oscil·la entre 35 i 50 dies. Les mitjanes de SV més elevades van ser de 3 mesos (75) i 117 dies (77), i la menor d'1 setmana (37). A la revisió *Cochrane* (29), la mitjana de SV va ser de 48 dies (en pacients ingressats a UCP 35 dies, i en no ingressats 86 dies).

En la present investigació, els resultats són coherents amb els estudis publicats. La mitjana de SV global va ser de 51,4 dies, i després del darrer AT va ser de 46,7 dies,

amb una mediana de 19,0 dies. Tot i que la mediana expressa millor valor real de la SV en la nostra mostra, es va considerar oportú expressar-ho en mitjana per poder-ho comparar amb les dades de la literatura.

A un estudi recent (2021) de malalts pal·liatius ambulatoris, Chin-Yee N et al. (67) van objectivar una SV posttransfusional global de 56 dies i una SV després de la darrera transfusió de 24 dies (inferior a la nostra). En malalts ingressats en una UCP, Sirianni et al. (63), van reportar una SV posttransfusional de 35 dies i Laird et al. (116) una SV després de la darrera transfusió de 47 dies, concordant amb la nostra.

Mercadante S et al. (77) van comparar grups de pacients amb diferents temps de SV (< 1 mes; 1-3 mesos; > 3 mesos), i no van trobar diferències estadísticament significatives en l'edat, el gènere, les causes d'anèmia, el diagnòstic principal, les xifres d'Hb, el benestar ni la dispnea. L'astènia sí que va ser significativament menor en els malalts amb SV més elevada (> 3 mesos).

Pocs estudis han avaluat si el suport transfusional millora la SV. Goksu et al. (81), en una mostra retrospectiva van comparar un grup de malalts transfosos amb un de no transfosos, observant una major SV en els transfosos (7 vs 15 dies). Cal esmentar que la mitjana d'Hb basal era diferent (8,5 vs 10,3 g/dl, transfosos vs no transfosos). Tot i l'interès de l'estudi i que és l'únic amb grup control, les mostres no són comparables, el disseny és no aleatoritzat i retrospectiu, i per aquests motius no es pot concloure que en els malalts pal·liatius amb anèmia la transfusió incrementa la SV. En la nostra mostra, en la taula comparativa de malalts transfosos vs no transfosos (**taula 5** apartat 5.1), s'observa que el percentatge d'èxits durant l'ingrés va ser menor (59,7% vs 79,5%), però no es disposava de la SV dels no transfosos. En conclusió, no hi ha investigacions, ni la nostra, que hagin demostrat d'una manera clara i precisa si la transfusió allarga o no la SV. Per respondre aquesta qüestió, caldria un disseny d'estudi aleatoritzat que no seria èticament acceptable.

Com es mostra als resultats (apartat 5.4.5), el 14,5% dels malalts transfosos van morir en un màxim d'una setmana (SV ≤ 7 dies). En la majoria d'aquests casos, la transfusió es podria considerar fútil. Per tant, i per intentar disminuir els AT ineficients, es van analitzar les característiques basals d'aquest subgrup de malalts. Destacava que la

majoria presentaven astènia intensa (4/4), PS4, i no deambulaven. Com és habitual en geriatria, l'estat funcional va ser un marcador pronòstic de molt de pes (117)

Cal tenir present que, encara que transfondre un malalt amb SV esperada menor d'una setmana pugui semblar objectivament fútil, s'hauria d'individualitzar si té sentit o no. En qualsevol cas, en malalts molt greus i una expectativa de vida curta s'hauria de valorar molt acuradament la indicació de transfusió. La millora de benestar o la capacitat de comunicació poden permetre tancar aspectes vitals essencials i per tant poden considerar-se excepcions al criteri general. Conseqüentment, es planteja la qüestió ètica de si el temps de SV esperat justifica decidir no transfondre.

6.3.9. Altres beneficis subjectius

Gairebé tots els malalts (97,9% dels avaluats) van manifestar ganes de viure. Aquesta dada no la podem extrapolar a tots els malalts pal·liatius donat que, com es tenien en compte els desitjos del malalt per decidir si es transfonia o no, si el malalt havia manifestat la no voluntat de continuar vivint, rarament s'hagués plantejat realitzar la transfusió.

En la mostra estudiada destaca que 99 malalts van expressar explícitament que valoraven positivament la transfusió en la creença d'haver allargat el temps de SV, amb l'objectiu de permetre tancar aspectes vitals o altres desitjos personals, independentment de si milloraven els símptomes o l'estat funcional. Tot i que cap estudi ha demostrat que el suport transfusional en aquests malalts allargui la SV, sí que pot allargar el temps de qualitat i de benestar. Aquests beneficis poden ser essencials per a la persona en situació de final de vida, independentment del rendiment estrictament simptomàtic. Malauradament només es van registrar si el malalt ho manifestava explícitament, però sense seguir una metodologia qualitativa específica ni sistemàtica. Aquest fet posa de manifest una troballa habitual en la pràctica clínica en les UCP, i és que una gran part de les persones ingressades desitgen viure més, malgrat es trobin en situacions clíniques molt deteriorades.

Així, seria interessant en futurs estudis avaluar de manera més específica i metodològica alguns beneficis transfusionals que serien rellevants al final de la vida, com per exemple:

- Tancament d'aspectes vitals
- Retorn al domicili com a entorn de final de vida desitjat
- Comiat de persones properes
- Millora mental i cognitiva que permeti la presa de decisions
- Nillor capacitat de comunicació amb l'entorn
- Possibilitat de mantenir la lectura i la connexió amb les xarxes socials, entre d'altres

6.4. Evolució en el temps de la resposta clínica al suport transfusional

La majoria de revisions conclouen que la millora clínica posttransfusional s'inicia a les 24-48 hores i que habitualment disminueix a partir de les 2 setmanes (29,60-62). Tot i així, són escassos els estudis que avaluen la durada de l'efecte de la transfusió, i les formes d'avaluar-ho també són molt diverses.

De manera concordant amb la literatura, en el nostre treball s'objectivà l'inici de la millora 24-48 hores després de la transfusió. Monti et al. (65) van detectar que el 51% dels malalts havien millorat el dia després de la transfusió, i Gleeson et al. (74) van determinar que el 76% ho havien fet a les 48 hores.

Com a explicació fisiopatològica de l'inici de l'efectivitat clínica a les 24-48 hores de la transfusió (66), diversos autors ho atribueixen als nivells de 2,3-difosfoglicerat (2,3-DPG) (29). La justificació es basa en aquests conceptes:

- La concentració de 2,3-DPG en les hematíes afecta l'afinitat d'Hb per l'oxigen, (36,118), i el seu alliberament als teixits, de manera que:
 - » Un increment de 2,3-DPG provoca una menor afinitat de l'Hb per l'oxigen, i per tant augmenta la transferència d'oxigen als teixits. Aquest fet es produeix en l'anèmia.

» Una reducció de 2,3-DPG condueix a una major afinitat de l'Hb per l'oxigen, i per tant a una reducció en l'alliberament d'oxigen als teixits. Aquest fenomen es dona en la sang emmagatzemada en el banc de sang, en la que els nivells de 2,3-DPG disminueixen notablement.

- Quan la sang es transfon, els nivells de 2,3-DPG dels eritròcits transfosos inicialment es mantenen baixos. Poden tardar fins 48-72 hores a normalitzar-se i a afavorir l'alliberament d'oxigen als teixits, fet que condiciona el temps en consolidar-se el benefici simptomàtic.

En relació a l'evolució posterior, la gran majoria de malalts que ja havien millorat l'astènia o la capacitat funcional a les 24-48h (D2), la mantenien a la setmana (D7), i, dels que sobreviuen, també la mantenien a les 2 setmanes (D14). Entre els 126 que no havien millorat a D2, 26 (19,5%) sí que ho van fer a la setmana, però la resta estaven igual o pitjor. Si no s'havia produït millora a la setmana posttransfusional (D7), la probabilitat posterior va ser mínima. Es pot deduir que la millora clínica precoç (24-48h) al suport transfusional va ser un factor de bon pronòstic de manteniment del benefici en les següents 2 setmanes, donat que la gran majoria de malalts que milloraven a D7 ja ho havien fet a D2.

A l'estudi de Neoh K et al. (71), el 31% van obtenir una millora (percebuda pel professional) als 14 dies, però només el 18% de malalts la mantenien als 30 dies de la transfusió (amb una mortalitat del 32%). Gleeson C et al. (74) van determinar que la mantenien el 72% dels malalts que es van poder avaluar als 14 dies (el percentatge és superior però solament analitzava els malalts avaluables). Tanneberger et al. (75) van objectivar que la millora es mantenia una mitjana de 18,5 dies. Aquest estudi és el que objectivà major manteniment en el temps, però probablement els malalts estaven menys greus, doncs la mitjana de SV va ser de 3 mesos. Mercadante S et al. (77), en un estudi realitzat a 68 pacients transfosos a una UCP d'hospital d'aguts, va determinar que la millora simptomàtica avaluada mitjançant l'escala ESAS (dispnea, fatiga, benestar) detectada als 2 dies no persistia als 15 dies.

Brown E. et al. (36) proposen que una bona pràctica seria la transfusió d'un concentrat d'hematies, i a les 48h reavaluar, segons efectivitat clínica, si es transfon un segon

concentrat, enlloc de transfondre més d'un concentrat diari. Aquesta recomanació es basa en el fet que a les 48h ja es pot apreciar el potencial benefici simptomàtic (temps necessari per normalitzar els nivells de 2,3-DPG en els eritròcits transfosos), que el tractament de l'anèmia a cures paliatives rarament és urgent (119).

Els resultats del nostre treball en referència al temps de resposta coincideixen amb la revisió realitzada per Preston N et al. a *Cochrane Database of Systematic Reviews* (29), on esmenten que la millora es produïa als 2-3 dies de la transfusió, i que aquesta disminuïa en un període de 2 setmanes. Del nostre estudi, el que es va detectar és que als catorze dies l'efecte encara es mantenia en la majoria de malalts (74,1%) que havien millorat als 7 dies, però molts malalts no van ser avaluable per una mortalitat del 29% a les 2 setmanes.

El temps de resposta clínica difereix del de l'increment en la xifra d'Hb, que segons estudis recents ja es pot constatar després d'una hora de la transfusió. Karndumri et al. (120), en un estudi randomitzat realitzat en anèmia post-quirúrgica van avaluar les diferències en els canvis de l'Hb posttransfusional respecte a la pretransfusional a l'hora, 4 hores i 24 hores després de la transfusió, i van determinar que després d'1 hora ja s'havia equilibrat l'Hb.

6.5. Factors associats a la millora clínica i simptomàtica

Com hem exposat, a més de conèixer el percentatge de malalts que responien a la transfusió, interessava definir quins factors s'associaven a la millora o a la manca de resposta a aquest procediment, per tal d'evitar infractaments o tractaments fútils.

Els resultats obtinguts sobre els factors predictors (apartat 5.7) aporten informació novedosa i rellevant per a la presa de decisions en la pràctica clínica. Els factors relacionats amb la millora de l'astènia, la capacitat funcional (PS, deambulació) i clínica global van ser: bona resposta clínica a la transfusió prèvia, tenir un PS 3 basal (vs PS 4), no presentar cap procés intercurrent o bé que aquest fos una infecció (vs oclusió intestinal i la insuficiència hepàtica), obtenir un major increment d'Hb (≥ 2 g/dl) (vs < 2 g/dl) amb l'AT i efectuar RHB. A més, en l'astènia i la capacitat funcional també va influir tenir una malaltia no disseminada i ser la QT la causa de l'anèmia.

Hi ha escassos estudis que citin o avaluin els factors predictors de resposta a la transfusió d'hematies en malalts pal·liatius (60,62). To T et al, en l'article publicat el 2016 (37), no van trobar que fossin predictors la xifra d'Hb pretransfusional, l'increment d'Hb ni l'escala Australia-modified Karnofsky Performance Status (AKPS). En un estudi publicat el 2017 pel mateix autor (67), prospectiu i amb una mostra superior, mencionen que l'únic factor predictor va ser l'estat funcional basal, avaluat mitjançant el AKPS, de manera que una puntuació de AKPS basal de 40-50 (dependència moderada) es la que va obtenir major benefici en el símptoma principal.

Com és ben conegut, l'astènia es pot beneficiar de diversos tractaments (14,16,17). Cal tenir en compte que hi ha una elevada resposta a placebo en els estudis i, en ser multifactorial, el més efectiu seria un tractament multimodal, i per tant és difícil arribar a demostrar amb un assaig clínic que un sol factor té un benefici independent. En el present treball es va avaluar si prendre fàrmacs (corticoides, metilfenidat) o realitzar RHB s'associava a major benefici en l'astènia, tot i que l'estudi no estava dissenyat específicament per determinar l'efectivitat d'aquests factors.

En el nostre treball 58 malalts (19,9%) van rebre tractament amb corticoides, però no es va associar amb la millora de l'astènia ni la capacitat funcional. Els estudis publicats mostren que els glucocorticoides milloren la qualitat de vida però els canvis en l'astènia són inconsistents (2). Yennurajalingam S et al. (105), en un assaig clínic aleatoritzat de malalts ambulatoris que comparava l'efecte de la dexametasona (8mg/d) amb el placebo en càncer avançat, van determinar que a les 2 setmanes els malalts que rebien corticoides tenien una millora significativa de l'astènia (subescala fatiga FACT-F) i de la qualitat de vida respecte placebo. Miura T et al. (106), no van obtenir uns resultats tan beneficiosos. En un estudi quasiexperimental que avaluava la millora de la fatiga posttractament (dexametasona 4-8mg/d) (dies 0,3,8 i 15) en malalts hospitalitzats en una UCP, no van objectivar millora significativa mitjançant la subescala FACT-F, tot i que sí en va objectivar amb l'escala ESAS el dia 3 (no els posteriors) i també satisfacció subjectiva del 73,1%, 66,7% i 75,0% els dies 3, 8 i 15, respectivament. Els resultats no favorables en les escales poden ser deguts a que els malalts ingressats a una UCP solen estar en condicions més deteriorades que els malalts ambulatoris, i el biaix que no es va poder fer grup control. De la mateixa manera que en el present estudi, les valoracions subjectives solen ser superiors a les mesurades amb escales.

En referència al metilfenidat, només hi va haver un malalt que en prenia, en el que sí va millorar l'astènia. L'evidència del seu ús en malalts en situació pal·liativa amb càncer avançat és limitada (107). Bruera E et al (108), en un estudi aleatoritzat en malalts pal·liatius ambulatoris, no van trobar diferències significatives amb el grup de placebo.

Un tractament no farmacològic important per l'astènia és la rehabilitació, que pot consistir en teràpia física o ocupacional. En la mostra estudiada, el 44,8% realitzaven tractament rehabilitador, que era de baixa o mitjana intensitat aeròbic. El fet de realitzar tractament rehabilitador sí que va estar relacionat favorablement amb la millora de l'astènia (i la capacitat funcional) en els malalts que van rebre suport transfusional. Degut a que el disseny de l'estudi no era per avaluar l'efecte de la RHB, un possible biaix pot ser que els malalts seleccionats per realitzar RHB eren els que més se'n podien beneficiar.

Un aspecte rellevant de l'estudi és la constatació de que en malalts amb oclusió intestinal o insuficiència hepàtica irreversible la transfusió no va tenir benefici clínic, ni simptomàtic ni funcional. Aquest fet és important per discriminar malalts que no es beneficien amb el suport transfusional.

En la dispnea, els únics factors relacionats amb la millora van ser el fet de tenir malaltia disseminada i la bona resposta clínica amb la transfusió prèvia. Per altra banda, com hem analitzat a l'apartat anterior, el fet de tenir insuficiència cardíaca com a comorbiditat no es va relacionar en benefici amb suport transfusional en la nostra mostra.

En referència a la millora clínica global i de la capacitat funcional, els resultats són consistents i mostren que es va relacionar de manera estadísticament significativa amb els mateixos factors que en l'astènia, de manera homogènia i persistent.

El fet que l'edat no hagi estat un factor determinant que es relacioni amb la resposta a la transfusió, dona consistència a no discriminar en cap cas les transfusions per l'edat en sí mateixa.

La xifra d'hemoglobina, com era d'esperar, va augmentar de manera estadísticament significativa després de la transfusió en els malalts en que es va poder avaluar. En

realitzar l'anàlisi bivariada el grau d'increment d'Hb es va relacionar de manera significativa amb l'efectivitat del suport transfusional, concretament amb la millora de l'astènia, de l'estat funcional i la resposta clínica global a la setmana de la transfusió. Aquesta troballa està en concordança amb un estudi de Crawford et al. (97), en el que s'avaluava la relació entre el valor de l'Hb i la qualitat de vida en malalts amb càncer en tractament amb eritropoietina. Van descriure que la millora més significativa de la qualitat de vida s'assolia amb els nivells d'Hb de 12 g/dl (entre 11 i 13 g/dl), i, que si els increments d'Hb eren ≥ 2 g/dl, la millora posttransfusional i les puntuacions de l'escala de fatiga FACT-An eren significativament majors. Aquest fet posa de manifest que s'han d'evitar les hipotransfusions, és a dir, transfondre menys concentrats d'hematies dels que pertocaria, pel fet que el pacient és pal·liatiu. No és infreqüent que en la pràctica clínica es prenguin decisions intermèdies, fet que pot disminuir-ne l'efectivitat. És a dir, si es pren la decisió de transfondre, cal fer-ho de manera meditada, completa i amb els mateixos concentrats que en un malalt no pal·liatiu.

Aquests resultats contrasten amb algunes guies clíniques que postulen l'ús restrictiu d'hematies, com les NICE (50), esmentades prèviament, en les que es recomana transfondre només en Hb < 7 g/dl en pacients estables, solament 1 concentrat d'hematies (i revalorar), i tenir com a objectiu Hb 7-9 g/dl. El llindar d'Hb < 7 g/dl es va fonamentar en no evidència de majors complicacions hospitalàries comparat amb un valor més alt, però no en l'efectivitat en millorar els símptomes de la síndrome anèmia. El que sí que es podria reconsiderar en cures pal·liatives, on la transfusió gairebé mai és urgent, és la transfusió d'un sol concentrat d'hematies i revalorar a les 48h si en precisa més. (36)

Amb l'objectiu de donar eines per a la presa de decisions, a la **taula 23** (apartat 5.7.6) es mostren resumits els factors que es van relacionar de manera significativa amb la millora de les variables resposta. Són aspectes coherents amb la pràctica clínica, i és fonamental haver-ho pogut demostrar de manera consistent.

6.6. Hemorràgia i transfusió en els malalts oncològics avançats

L'hemorràgia és un problema freqüent en pacients amb càncer, i està relacionat amb la invasió local del tumor, l'angiogènesi, els efectes sistèmics del càncer o els tractaments oncoespecífics (122). En el nostre estudi, el 39,0% dels malalts transfosos van

presentar hemorràgia. D'aquests, el 68,1% ja sagnaven abans de la transfusió i en el 31,9% el sagnat es va produir posteriorment.

La mortalitat als 7 dies de la transfusió en els malalts que van presentar hemorràgia va ser del 22,5%, discretament superior a la global de la mostra estudiada, que va ser del 14,5%. En els malalts en els que l'hemorràgia va persistir o va empitjorar després de la transfusió, aquesta mortalitat va ser molt superior (76,2%). Així, es podria deduir que el fet de presentar hemorràgia persistent posttransfusional és un factor que empitjora el pronòstic vital.

Dels 22 malalts amb hemorràgia i plaquetopènia, 12 (54,5%) van rebre transfusió de plaquetes, no associant-se a una major disminució del sagnat respecte els que no en van rebre. Per interpretar els resultats s'haurien d'analitzar les característiques del sagnat i el nivell de plaquetopènia, però no era un objectiu de l'estudi i els resultats no serien extrapolables. S'ha de considerar que les plaquetes també són un recurs limitat i encara més costós d'obtenció que la transfusió d'hematies, i amb una efectivitat molt limitada en el malalt pal·liatiu (60,123). En general, no està tan generalitzada en les UCP com la d'hematies. Habitualment s'administren en pacients amb plaquetopènia $< 10000/\mu\text{l}$ per prevenir hemorràgia espontània o en presència d'hemorràgia activa, però aquest llindar i la indicació com a prevenció estan molt controvertits en aquest perfil de malalts. Un aspecte que sol ser difícil de decidir és quan interrompre les transfusions de plaquetes periòdiques en malalts hematològics terminals, pel risc d'una hemorràgia catastròfica. S'ha demostrat que el fet d'interrompre les transfusions de plaquetes no sol produir hemorràgies severes, i el pacient sol morir una setmana després d'haver-les parat (124).

Com a alternatives a la transfusió de plaquetes, s'inclou el tractament de coagulopaties, l'optimització de qualsevol anticoagulant o agent antiplaquetari, l'àcid tranexàmic i mesures de compressió local si són possibles (122). Darrerament hi ha més evidència sobre l'efectivitat de l'àcid tranexàmic, tant a nivell tòpic com sistèmic (125-130), tot i que hi ha una manca d'estudis de qualitat (131) que permetin concloure recomanacions sòlides. En el nostre estudi, l'efectivitat de l'àcid tranexàmic va ser menor de l'esperada (35%), però no es van avaluar les dosis, les vies d'administració ni el tipus de tumor, donat que no era un objectiu de l'estudi. Actualment hi ha 2 assaigs clínics

(132,133) en procés de finalitzar reclutament que pretenen avaluar l'eficàcia de l'àcid tranexàmic en malalts amb anèmia i trombocitopènia. El resultat d'aquest estudi pot ser rellevant per a la nostra població, doncs potencialment podria ser més efectiu i rentable que la transfusió de plaquetes.

La RDT hemostàtica i retirada dels anticoagulants es van relacionar de manera estadísticament significativa amb la disminució de l'hemorràgia. Aquestes dades són rellevants a l'hora de prendre decisions, tot i que cal ser prudents amb la interpretació dels resultats, ja que és una anàlisi descriptiva, no va ser un estudi aleatori ni amb grup control, ni dissenyat per avaluar específicament el resultat del tractament hemostàtic.

L'efectivitat de la RDT amb finalitat pal·liativa hemostàtica està ben descrita a la literatura (134-136), principalment en l'hematúria (134,137), l'hemorràgia gastrointestinal (135,138,139) i l'hemoptisi (140).

Tenint en compte aquests resultats, els autors recomanen que en cas que es prengui la decisió de transfondre, cal avaluar el risc d'hemorràgia posttransfusional. A més, convé prendre mesures per aturar l'hemorràgia en la mesura que sigui possible amb algun tractament hemostàtic (RDT, retirada d'anticoagulants), de manera que l'evolució posttransfusional global sigui més satisfactòria, obtenint una menor mortalitat i major benefici en l'astènia.

El sagnat posttransfusional, tot i ser poc freqüent, és un risc a considerar. Es podria atribuir a l'increment de la volèmia en el context d'una lesió tumoral hipervascularitzada, de manera que s'incrementa la perfusió del teixit cancerós. El fet que les neoplàsies més freqüents entre els malalts que van presentar hemorràgia fossin les del tub digestiu podria recolzar aquesta hipòtesi. Com a proposta a valorar, es podria estudiar si en malalts amb tumors amb risc de resagnat, aquest es podria prevenir amb transfusions fraccionades i lentes (disminuint volum i velocitat), associat a un tractament complementari per aturar el sagnat.

6.7. Guia per a la presa de decisions per a la transfusió en malalts oncològics avançats

6.7.1. Presa de decisions

La present tesi, amb els resultats obtinguts, pretén donar més eines al professional i al malalt per a la presa de decisions. En aquest procés, en el que cal incorporar els valors, desitjos i expectatives del pacient a l'evidència científica, en cures pal·liatives es suma la dificultat que el pronòstic és desfavorable i el camí ple d'incerteses. Sovint no hi ha una decisió "correcta" o "equivocada", tan sols una decisió adequada i consensuada per uns objectius clars, en base als principis ètics (2). Qualsevol decisió té implicacions per a la persona i per al sistema sanitari, per tant cal valorar-la atentament i amb responsabilitat.

El reconegut bioeticista Dr. Diego Gracia considera la deliberació com un procés per a la presa de decisions, a partir de l'anàlisi detinguda de les circumstàncies i conseqüències que concorren a una situació concreta, i de la identificació dels cursos d'acció possibles, i entre tots ells del curs òptim (141). Aquesta habilitat permet l'anàlisi de les situacions complexes i la recerca de la millor solució, a partir del reconeixement de la naturalesa contingent i probabilística del coneixement humà (142). Així, el seu mètode es basa en la deliberació sobre els fets, sobre els valors, i finalment sobre els deures, per poder determinar els millors cursos d'acció (143). Les decisions que es prenguin sempre tindran algun grau d'incertesa, allunyades de la certesa i veritat absoluta pròpies de la lògica i les matemàtiques, i això fa que sigui un procés obert que permet i promou la participació lliure, prudent i racional de tots els interessats (144).

A un nivell més operatiu, coherent amb Diego Gracia, per a la presa de decisions, Porter Miller G (145) recomana seguir els següents punts:

1. Disposar d'informació (font fiable).
2. Tenir clar l'objectiu.
3. Conèixer els valors i preferències que influeixen en la decisió.

4. Tenir una estimació acurada de les probabilitats reals de que el resultat desitjat es produeixi.
5. Conèixer si hi ha alternatives que podrien conduir als resultats desitjats, així com els seus aspectes positius i negatius.
6. Elecció de l'opció.
7. Valorar com es portarà a terme l'acció decidida.
8. Finalment, avaluar els resultats de la decisió. És a dir, el procés no s'acaba amb la decisió sinó en l'avaluació dels resultats de la mateixa.

La transfusió és una actuació que, com tantes d'altres, està subjecta al dubte i al desconeixement de quin serà exactament el resultat de l'aplicació del procediment. Així, un factor que sol dificultar les decisions sol ser la incertesa. El professional sanitari de cures pal·liatives sol estar habituat a prendre decisions sustentant moltes incerteses (de pronòstic, d'evolució de la malaltia terminal, de temps, d'eficàcia i tolerància a tractaments simptomàtics, entre d'altres).

Per altra banda, la presa de decisions és un procés dinàmic. Cada situació exigeix la identificació de noves variables que s'hauran de contemplar, i això requereix flexibilitat i capacitat d'adaptació per millorar la qualitat de les decisions.

Un element clau en el procés és disposar d'informació fiable (145). En el tema que ens ocupa, és important conèixer la probabilitat estimada d'èxit de la transfusió (millora clínica), i és per aquest motiu que cal avançar en l'evidència.

La decisió final consisteix en transfondre o no transfondre. En el cas de decidir transfondre, cal tenir clars els objectius (el malalt i el professional), per avaluar-ne conjuntament la resposta. Recomanem pactar amb el malalt i familiars que, en cas de manca d'efectivitat, no es faran més actes transfusionals en el futur. Aquesta planificació anticipada sol ser ben acollida i entesa pels interessats.

6.7.2. Ètica transfusional: transfusió apropiada o fútil

L'OMS (146) defineix transfusió apropiada com "Transfusió de productes sanguinis segurs per tractar situacions que condueixen a morbiditat significativa o mortalitat, i que no poden ser previngudes o tractades efectivament per cap altre mitjà". De la mateixa manera que es parla de medicació apropiada, també ho podem fer de transfusió apropiada. L'acte transfusional només hauria de ser considerat quan l'anèmia pot causar o ha causat una reducció en el subministrament d'oxigen que és inadequada per a les necessitats del pacient. La indicació ha de seguir recomanacions establertes a les guies consensuades sobre l'ús clínic de la sang, tenint en compte les necessitats individuals dels pacients (46).

Raval J et al. (60), en una revisió de 2019, fan una avaluació dels aspectes ètics transfusionals. Els productes sanguinis per transfondre provenen d'actes altruistes de donació, i són recursos finits i costosos. Les darreres tendències en les guies solen ser més restrictives i recomanen fonamentar-se al màxim en l'evidència científica. No obstant, en l'àmbit de les cures pal·liatives, com hem esmentat diverses ocasions, manquen estudis que facilitin informació per prendre les decisions. Tenint en compte els principis ètics, el d'autonomia (consentiment del malalt per acceptar o rebutjar el tractament), de no maleficència (no provocar perjudici amb la transfusió) i de beneficència (actuar en el major benefici per al malalt) cal sospesar-los amb el de justícia (equitat per a tots els pacients que ho necessiten). Cada prescripció individual de suport transfusional s'ha d'avaluar detingudament i de manera responsable. En l'àmbit de cures pal·liatives, donat que l'eficàcia clínica del suport transfusional és poc previsible, té encara més importància el procés informatiu, dialogant sobre els desitjos i preferències del malalt de manera multidimensional, i explicant les limitacions de l'eficàcia de la transfusió en el context del pacient i de la malaltia.

Els riscos han estat poc avaluats, però tal i com es desprèn també del nostre treball, amb les mesures de seguretat actuals, el nombre de reaccions adverses és molt escàs. El que té més valor a l'hora de prendre la decisió és si aquella transfusió produirà algun benefici al malalt o no en produirà cap, és a dir, no es tracta tant de sospesar risc vs benefici, sino "benefici" vs "no benefici", per tal d'evitar transfusions fútils o inapropiades. Si no produeix cap rendiment i es transfon innecessàriament, és un

recurs humà, car i escàs que s'haurà emprat sense cap utilitat (transfusió fútil), i que podria haver utilitzat algun altre pacient curable. Contràriament, faltaria a l'ètica no oferir la transfusió a un malalt que li pugui oferir un benefici simptomàtic, encara que sigui un malalt incurable en situació de final de vida.

Un aspecte que podria també ser èticament discutible és l'escassa durada de millora simptomàtica en els estudis realitzats (habitualment menys de 14 dies, que coincideix amb les dades del nostre estudi) i l'esperança de vida tan limitada d'aquest malalts. Des d'una visió pragmàtica, es podria considerar que, encara que produís una millora simptomàtica, si aquesta és menor de dues setmanes i l'esperança de vida del malalt menor d'un mes, la discreta millora transitòria no justificaria la despesa de la transfusió de productes sanguinis, sense considerar els costos i temps dedicat pels professionals implicats (infermeria, tècnics de laboratori, metges, administratius,...etc). No obstant, en casos concrets, dues setmanes de qualitat de vida al final de la vida poden tenir un valor intangible incalculable i permetre fer un tancament vital acurat, tant per al malalt com per a la família. El temps cronològic (*Kronos*) al final de la vida pot no tenir a veure amb el temps vital (*Kairós*) (147).

6.7.3. Proposta de guia per a la decisió terapèutica de la transfusió d'hematies en el malalt oncològic avançat en situació pal·liativa

La decisió de transfondre és un acte reflexiu i requereix una valoració individual de cada cas, amb diversos factors que influeixen, no només la xifra d'hemogloblina. Cada pacient es troba en un context biopsicosocial, i té els seus valors, desitjos i preferències. És interessant conèixer quins factors determinen la seva efectivitat per poder prendre una decisió més acurada.

Com es mostra a l'apartat 5.7.6, els factors que es van relacionar de manera significativa amb la millora de les variables resposta principals (astènia, PS, deambulació i la millora clínica global (CGI-I)) als 7 dies de la transfusió van ser:

- Millora clínica amb la transfusió prèvia (vs no millora)
- PS 3 basal (vs PS 4)
- Procés intercurrent: cap o infeccions (vs oclusió intestinal i insuficiència hepàtica)
- Increment d'Hb ≥ 2 g/dl (vs < 2 g/dl)
- Realitzar RHB (vs no RHB)

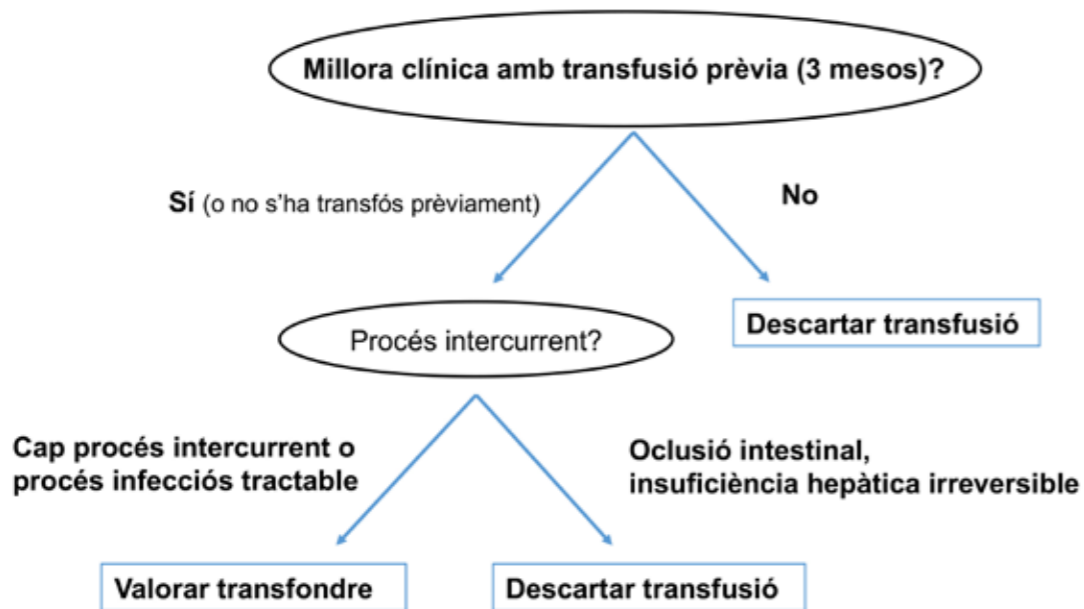
A l'apartat 5.8 es mostra l'**arbre de decisió** que es va construir estadísticament per avaluar quins eren els factors amb major poder predictiu d'efectivitat en l'astènia, i en quin ordre. Els factors amb major probabilitat de "no millora" de l'astènia (D7) van ser:

no millora clínica amb la transfusió prèvia (primer node de l'algoritme).

procés intercurrent: insuficiència hepàtica o oclusió intestinal (segon node de l'algoritme).

El punt fort d'aquest arbre de decisió va ser l'especificitat (91,1%), és a dir, la detecció dels malalts amb elevada probabilitat de no millorar. De l'arbre de decisions, es pot deduir l'algoritme de la **figura 25**.

Figura 25. Proposta d'algoritme de presa de decisions en referència a la transfusió

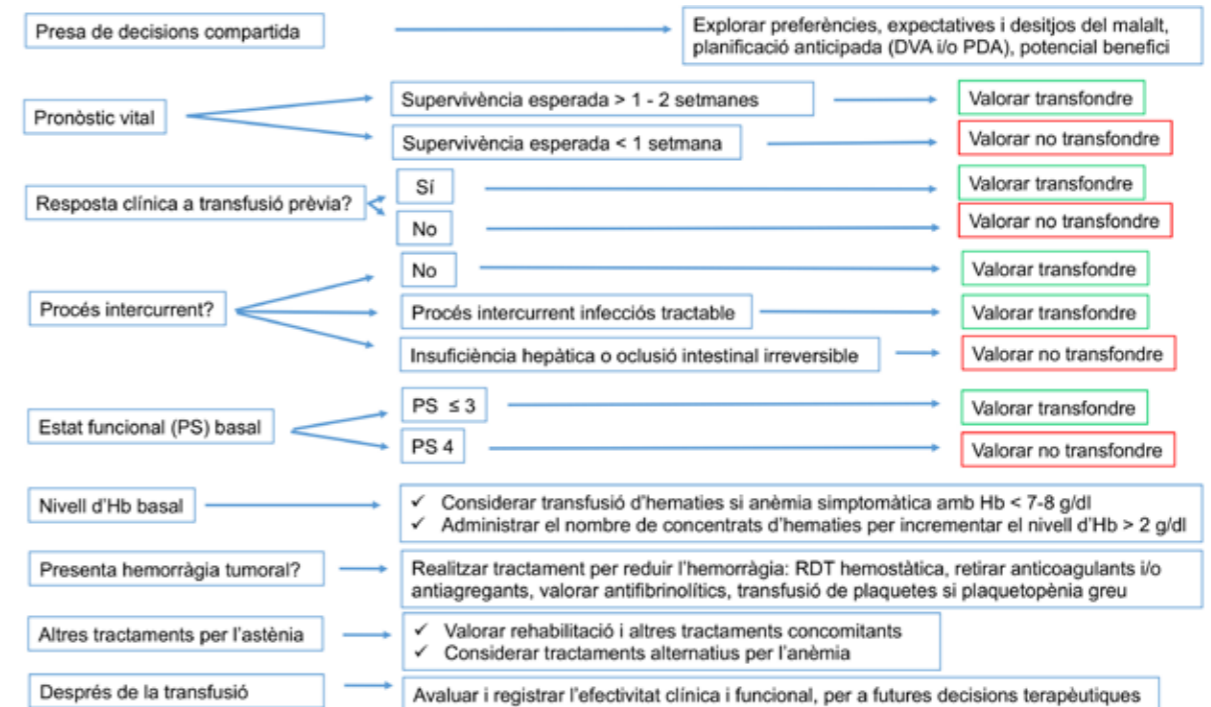


Segons els resultats obtinguts a la present tesi i la literatura revisada, proposem un llistat d'aspectes a considerar en la transfusió:

- Valors i preferències del malalt
- Pronòstic vital de la malaltia de base
- Efectivitat de transfusions prèvies
- Malalties intercurrents potencialment tractables
- Grau d'astènia i estat funcional basal
- Nivell d'hemoglobina basal
- Hemorràgia tumoral—tractament alternatiu possible – risc de resagnar

Aquests factors es desenvolupen a la **figura 26**, en la que es fa una proposta per a la presa de decisions en la transfusió de del malalt oncològic avançat en situació pal·liativa. Són molts els aspectes que cal tenir en compte de manera simultània (58), i això dificulta la presa de decisions. Com hem esmentat, el professional ha de tenir clars els objectius, els potencials beneficis i els riscos, les alternatives possibles, els valors i aspectes ètics, i, saber-ho consensuar amb el pacient i família. Seria important que els estudis incloguessin recerca en el procés de comunicació.

Figura 26. Factors a tenir en compte en la presa de decisió de transfusió d'hematies en el malalt oncològic avançat



6.8. Alternatives al suport transfusional per al tractament de l'anèmia

El tractament de l'anèmia en el malalt amb càncer es basa principalment en el suport transfusional, la ferroteràpia i l'eritropoietina. Donades les limitacions i el balanç risc-benefici de les transfusions, així com el seu efecte temporal i variable, és d'interès tenir en compte aquestes alternatives. En el present estudi no es van registrar per a cada pacient de manera sistemàtica aquestes altres mesures potencialment efectives. És una limitació compartida amb la gran majoria d'estudis en aquest àmbit (52).

No s'han trobat estudis que avaluin l'eficàcia de les teràpies alternatives al suport transfusional en el malalt pal·liatiu, però en sí els que reben quimioteràpia pal·liativa (148) i en *hospices* (78). Tal com descriu Raval J (60), els estudis coincideixen en que la determinació del dèficit de ferro, vitamina B12 i àcid fòlic en l'anàlisi va ser molt baixa (menys de la meitat dels pacients), i en cas de detectar-ho, la suplementació també va ser infreqüent. La correcció d'aquests paràmetres pot resultar en un incre-

ment de la xifra d'Hb a la setmana, per tant es recomana detectar i suplementar els dèficits en malalts amb una SV esperada superior a 7 dies (60).

En el nostre estudi (apartat 5.2), l'ús de la ferroteràpia ev es va incrementar a UCP els darrers anys (i s'ha mantingut elevat posteriorment), de manera similar al descrit en la bibliografia recent. Per altra banda, el nombre de tractaments amb eritropoietina persisteix baix al llarg dels anys, degut a que la seva indicació està limitada pel perfil propi dels malalts.

En el estudi "The European Cancer Anaemia Survey" (94), de 15.367 malalts amb càncer, en el 38,9% es va realitzar tractament de l'anèmia: eritropoietina 17,9%, transfusió 14,9%, i ferroteràpia el 6,5%. Aquestes dades no són extrapolables a la nostra mostra, que són exclusivament malalts amb càncer avançat.

6.8.1. Ferroteràpia

El ferro és un component imprescindible per a la síntesi de l'Hb, forma part directa de la seva composició i és el nucli principal de la seva funció. El dèficit de ferro es caracteritza per disminució de la saturació de la transferrina (índex de saturació de transferrina < 20%), i pot ser absolut (depleció de dipòsits de ferro, ferritina sèrica < 30ng/ml) o funcional (ferritina sèrica normal o alta), i ambdues són complicacions freqüents en malalts amb tumors sòlids (30). En el dèficit funcional de ferro, l'hormona hepcidina, així com els altres paràmetres inflamatoris, estan incrementats per la inflamació i no permeten l'alliberament dels dipòsits de ferro ni la seva absorció duodenal. En incrementar-se els nivells de ferritina, l'absorció intestinal de ferro disminueix (36). L'estudi "The European Cancer Anaemia Survey" (94) va objectivar que més d'un 40% dels malalts oncològics inclosos presentaven dèficit de ferro, i entre ells un terç tenien Hb < 12 g/dl. També van determinar que la prevalença de dèficit de ferro en malalts amb tumors sòlids era més alta que en els malalts hematològics, i el dèficit augmentava en estats avançats del càncer i amb pitjor estat funcional.

Segons la SEOM (30), la suplementació de ferro s'hauria de considerar en malalts que realitzen quimioteràpia i que tenen anèmia amb Hb ≤ 11 g/dl o disminució d'Hb de ≥ 2 g/dl des d'un nivell basal Hb ≤ 12 g/dl. Alguns estudis també recolzen l'administració

de ferroteràpia ev en pacients amb astènia, inclús en absència d'anèmia, doncs es mantenen nivells superiors d'Hb i es redueix la necessitat de transfusions (149,150). La ferroteràpia no està clarament indicada en el dèficit funcional de ferro, només en el dèficit absolut.

El tractament amb ferro via oral, encara que sigui segur, efectiu i de baix cost, no se sol prescriure a cures pal·liatives, principalment degut als efectes gastrointestinals, polimediació oral i temps de resposta (36). Alguns estudis recents proposen que el ferro oral és millor tolerat i absorbit si es dona a dosis baixes a dies alterns, essent una opció en pacients domiciliaris (151). En cas de no resposta al tractament oral durant 4 setmanes es recomana canviar a administració endovenosa.

Els darrers anys la ferroteràpia intravenosa s'utilitza més freqüentment per un efecte més ràpid i millor tolerància. Diversos estudis demostren que l'efectivitat endovenosa és superior a la ferroteràpia oral (152). L'administració endovenosa evita el bloqueig inflamatori de l'absorció oral. S'absorbeix ràpidament per la medulla òssia i està disponible per a l'eritropoesi, tal com s'ha evidenciat en estudis en malalts que reben quimioteràpia o pacients amb insuficiència cardíaca, malalties inflamatòries intestinals i malalts renals (36,151,153-155). En els malalts pal·liatius, s'ha de considerar el temps de resposta a la ferroteràpia ev, així com la seva eficàcia real en el malalt amb dèficit de ferro funcional. No s'ha detectat que la ferroteràpia ev incrementi el risc d'infeccions, ni de fenòmens tromboembòlics i malaltia cardiovascular. Cal evitar el tractament en pacients amb infecció activa o amb quimioteràpia concomitant.

6.8.2. Agents estimulants de l'eritropoesi

La secreció d'eritropoietina disminueix en l'anèmia relacionada amb el càncer, i la seva administració podria potencialment disminuir la necessitat de suport transfusional. L'eritropoietina es va introduir a les guies clíniques (NCCN) l'any 2001 (30). Actua selectivament a la medulla òssia per induir l'eritropoesi. Exerceix el seu efecte biològic unint-se a un receptor específic de la superfície de les cèl·lules diana, forma part de la família dels factors de creixement, i això es tradueix en un increment de la proliferació i divisió dels eritroblastes, augment de consum de ferro i de la síntesi d'Hb. Gràcies a les tècniques de clonació i recombinació genètica, és possible obtenir

eritropoietina recombinant humana (rH-EPO) biològicament activa. Aquesta consisteix en un factor de creixement hematològic que regula la proliferació, maduració i diferenciació dels eritròcits, de manera que incrementa els nivells d'Hb i redueix la necessitat de transfusions. Actualment estan comercialitzades a Espanya dues menes d'eritropoietina (epoietina alfa, darbopoetina), amb diferents perfils farmacocinètics i farmacodinàmics. Es considera resposta hematològica quan es produeix un increment de les xifres d'Hb d'1 ó 2 g/dl en un temps de 4 a 12 setmanes. La manca d'efectivitat de l'eritropoietina pot ser deguda a insuficient aportació de ferro, o bé també per invasió de moll de l'os. Per una efectivitat superior és important que els nivells de ferro siguin adequats, i si no és així cal suplementar-los, preferentment amb ferroteràpia endovenosa (95).

El principal risc de l'eritropoietina són els fenòmens trombòtics, principalment el tromboembolisme venós. Aquest efecte es produeix sobretot en pacients tractats amb Hb > 12 g/dl i, per tant, el tractament profilàctic en pacients no anèmics no està recomanat. També cal avaluar el risc en pacients allitats, d'edat avançada, amb insuficiència cardíaca, trombocitosi, història de fenòmens tromboembòlics, adenocarcinoma (principalment de pàncrees) i alguns tractaments antineoplàsics (30). Altres complicacions més infreqüents són l'aplàsia d'hematies, hipertensió, trombocitopènia i reaccions al·lèrgiques.

Seguint les recomanacions de la SEOM, (30) així com altres societats mèdiques de referència (ASCO, ESMO, NCCN), les indicacions actuals de l'ús d'agents estimulants de l'eritropoiesi són en pacients amb tumors sòlids que reben quimioteràpia o quimioradioteràpia i presenten anèmia simptomàtica amb Hb ≤ 10 g/dl o anèmia asimptomàtica amb Hb < 8 g/dl.

La indicació s'ha de realitzar després de la correcció dels nivells de ferro i d'altres causes, i tenint en compte el risc de malaltia tromboembòlica. Pacients amb nivells d'Hb 7-8 g/dl i/o anèmia simptomàtica, la transfusió de concentrats d'hematies hauria de ser considerada abans dels agents estimulants de l'eritropoiesi.

La SEOM (30) afirma que els agents estimulants d'eritropoietina no s'haurien d'administrar en pacients que no estan rebent quimioteràpia (nivell d'evidència I, grau de recomanació A).

Tenint en compte aquestes indicacions, el perfil de malalts pal·liatius com els del nostre estudi no correspondria a les indicacions dels agents estimulants d'eritropoietina, i en tot cas s'haurien de seleccionar amb cura, degut al citat risc de fenòmens tromboembòlics.

6.8.3. Altres alternatives al suport transfusional

En la recerca de substituents sanguinis (popularment anomenats "sang artificial o substitut de la sang") que millorin l'oxigenació tissular, encara no ha estat possible trobar-ne cap amb efectivitat equiparable sense efectes adversos significatius (156,157). Els expanders de volum no sanguinis ofereixen restauració de volum en hemorràgies agudes, però no tenen efecte en l'oxigenació tissular. Actualment, els esforços es centren en cercar un transportador d'oxigen artificial, que tindria les avantatges de ser universal i no necessitar proves creuades, permetre un emmagatzematge de llarga durada, no tenir risc de transmissió de patògens i no dependre de les donacions de sang per a la seva disponibilitat. Els principals transportadors d'oxigen són els portadors d'oxigen basats en l'Hb recombinant (HBOC) (actualment gairebé descartats per risc d'infecció i efectes secundaris) i els basats en perfluorocarburs (PFBOC), compostos químics que poden transportar i alliberar oxigen, que estan en estudi. Una altra opció és la utilització de cèl·lules mare hematopoietiques (del cordó umbilical o fetus) per produir eritròcits madurs. És possible que en el futur les opcions de substituents sanguinis estigui més desenvolupada (157), i s'hauria de valorar si podria ser útil en el malalt oncològic avançat.

6.9. Punts forts i limitacions de l'estudi

Es tracta d'un estudi essencialment clínic, amb una mostra pròpia de malalts, tots atesos pel mateix equip assistencial i en un entorn homogeni. El període d'inclusió de malalts és llarg (10 anys) i el nombre de pacients molt elevat en relació als estudis similars publicats (**taula 25** de l'apartat 6).

Les aportacions destacables són::

- Seguiment longitudinal dels malalts que van millorar i durada de l'efectivitat.
- Aportació de dades en referència a l'hemorràgia posttransfusional tumoral, aspecte no esmentat en estudis previs.
- Avaluació clínica del professional de la resposta al suport transfusional mitjançant l'escala validada CGI-I. Es tracta d'una variable que avalua el canvi posttransfusional directament en el moment de la valoració del malalt.
- Avaluació dels factors associats amb la millora simptomàtica i funcional, i factors amb elevat valor precictiu per a la no millora. Aquest és un aspecte escassament estudiat a la literatura.

Les limitacions s'han de contextualitzar en un perfil de malalt complex, amb síndromes clíniques multifactorials, pronòstic de vida molt limitat, i en el que no seria adequat sobrecarregar la visita amb escales de mesura inacabables.

Metodològicament, es tracta d'un estudi observacional quasiexperimental, segons la pràctica clínica habitual, sense grup control ni aleatorització. Aquesta limitació és comú a tots els estudis similars (**taula 25**). En una situació ideal, les hipòtesis generades pels estudis observacionals s'haurien de confirmar en assaigs clínics controlats. En el cas que ens ocupa, seria necessari un grup control aleatoritzat per poder establir que la millora és deguda a la transfusió, però el disseny és difícil portar-lo a terme en malalts terminals, tant per motius ètics com clínics. No seria ètic deixar de transfondre a malalts que se'n poguessin beneficiar. Tampoc hi ha cap tractament equivalent als

concentrats d'hematies que permetés aleatoritzar dos grups de tractaments per comparar-los. Es va contemplar la possibilitat d'un grup control amb malalts no transfosos, però no serien pacients comparables. Tot i que la xifra d'Hb podia ser similar, no ho eren l'estat funcional i pronòstic, que eren criteris que per no transfondre. Per altra banda, com refereixen Brown E et al (66) i Mercadante S et al (77), no es pot descartar que existeixi un efecte placebo amb els concentrats d'hematies.

Cal tenir en compte que gran part de l'estudi va ser retrospectiu (7 anys), superior a la part prospectiva (3 anys). La part retrospectiva té la limitació de la dificultat en valorar les variables segons la història clínica informatitzada, donat que no totes estan recollides de manera sistemàtica. Tot i així, la recollida de dades a la història clínica, l'equip assistencial i l'entorn van ser homogenis, fet que va permetre la comparació global de tota la mostra. Només es van incloure a l'estudi les dades que es van poder obtenir objectivament i de manera fiable. El fet d'incloure les dades retrospectives, va permetre que la mostra fos molt superior.

La principal limitació de l'estudi és l'escassa utilització d'escales validades per mesurar la intensitat dels símptomes i l'efectivitat. Per avaluar l'efectivitat d'una intervenció, és essencial tenir mesures de resultats objectives. Com conclou la revisió *Cochrane Database of Systematic Reviews* (29) i com també es desprèn de la taula comparativa (**taula 25** de l'apartat 6), pocs estudis han utilitzat escales validades per mesurar la intensitat dels símptomes i l'efectivitat de les transfusions. La diversitat d'eines fa que la comparació dels estudis sigui molt difícil (61). Per altra banda, la utilització d'escales validades exhaustives dificulta el reclutament a la pràctica clínica diària i pot sobrecarregar el malalt, que sol estar molt deteriorat i amb poc temps de vida. La majoria d'escales no són útils i àgils per aquests malalts. Els autors que les han utilitzat han inclòs una mostra de poca grandària (37,66,77).

En el present treball es va emprar l'escala Likert de 5 ítems (0: no, 1: lleu, 2: moderada, 3: intensa, 4: greu), que no està validada com a mesura d'intensitat dels símptomes, però era avaluable en la part retrospectiva, de fàcil aplicació i entenedora pel malalt en la part prospectiva i permet realitzar les anàlisis necessàries pels objectius de la investigació.

Les escales validades en pacients amb càncer per avaluar la intensitat de l'astènia, principalment són:

- Edmonton Symptom Assessment System (ESAS), que pot considerar-se un instrument de referència per l'avaluació simptomàtica en cures pal·liatives oncològiques, i que està validada en espanyol (11,158). Valora de 0 a 10 la intensitat de 10 símptomes (dolor, astènia, nàusees, depressió, ansietat, somnolència, gana, malestar, falta d'aire i dificultat per dormir). En el disseny de l'estudi es va valorar utilitzar-la, però es va descartar perquè no era viable obtenir-la en la part retrospectiva (no estava registrada a la història clínica). L'escala no integra aspectes funcionals.
- Functional Assessment of Cancer Therapy: Fatigue (FACT-F) (159–161), que actualment s'anomena *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue* (FACIT-F) perquè també s'utilitza en malalts no oncològics. És un qüestionari autoadministrat de 40 ítems que avalua la fatiga en els darrers 7 dies i el seu impacte en les activitats de la vida diària. Està validat i traduït a l'espanyol. Per malalts terminals molt deteriorats, té l'inconvenient que és llarg, i per hospitalitzats que la valoració és en un període d'una setmana. Seria una bona opció per pacients pal·liatius ambulatoris. Hi ha autors que han utilitzat la subescala de 13 ítems (66,162). Existeix la versió *Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia* (FACT-An), dissenyada per mesurar la qualitat de vida i símptomes relacionats amb l'anèmia en malalts amb càncer, de 47 ítems i disponible en espanyol.
- *Brief Fatigue Inventory* (BFI) (163–165): escala que consta de 9 ítems, utilitzada en càncer i que avalua la intensitat de l'astènia i la interferència en la vida diària. Està traduïda i validada en espanyol. Té bona consistència interna, és curta i avalua la fatiga en les darreres 24h, motiu pel qual probablement hagués estat útil en la part prospectiva del present estudi.

Per avaluar l'efectivitat de les transfusions, principalment en l'astènia, caldrien escales validades, pràctiques, curtes, i que poguessin detectar canvis en els símptomes. D'aquesta manera, els resultats serien comparables en la literatura. Urgeix unificar escales per poder progressar en la recerca.

7. CONCLUSIONS DE L'ESTUDI

1. El 6,1% de malalts oncològics avançats ingressats a la UCP van rebre transfusió d'hematies.
2. La transfusió va ser un tractament efectiu per millorar l'astènia, la capacitat funcional, la somnolència diürna, el benestar i la impressió clínica global en gairebé la meitat dels actes transfusionals. En la dispnea l'efectivitat va ser menor.
3. En el 80% dels malalts que havien millorat l'astènia a les 24-48h, la millora es mantenia a la setmana, i en el 74,1% dels casos fins a dues setmanes.
4. En els pacients amb hemorràgia activa, el sagnat va disminuir si es realitzava tractament hemostàtic al mateix temps que la transfusió. En aquests casos, la millora de l'astènia va ser superior en la d'aquells en què el sagnat es mantenia o empitjorava.
5. Els factors associats amb la millora en l'astènia, capacitat funcional (PS) i clínica global (CGI-I), van ser:
 - millora clínica amb la transfusió prèvia (vs no millora)
 - millor capacitat funcional basal (categoria PS3 vs PS4)
 - absència de procés intercurrent o que aquest fos infecció (vs oclusió intestinal i insuficiència hepàtica)
 - increment d'Hb ≥ 2 g/dl (vs < 2 g/dl)
 - realitzar RHB (vs no RHB)
6. En l'arbre de decisió, els factors amb major valor predictiu per detectar transfusions NO efectives per l'astènia van ser:
 - Absència de millora clínica en la transfusió prèvia
 - Presència d'insuficiència hepàtica o oclusió intestinal com a procés intercurrent

8. LÍNIES DE FUTUR

Els resultats de la tesi permeten tenir un millor coneixement de les característiques i evolució dels malalts oncològics ingressats en una Unitat de Cures Pal·liatives que reben transfusió d'hematies. Els aspectes més rellevants i innovadors són la detecció dels factors associats a l'efectivitat clínica de la transfusió, fet que pot ser d'utilitat per a la presa de decisions.

És necessari continuar investigant en l'efectivitat del suport transfusional, amb estudis de qualitat metodològica, mesures objectives i integrant metodologia qualitativa que avalui i posi en valor altres beneficis potencials subjectius de final de vida.

Durant el procés de la tesi s'han concretat idees a tenir en compte en futures investigacions:

- Utilitzar **escales validades** per a les variables clíniques principals que no sobrecairreguin al malalt però que siguin fiables i reproduïbles. Es pot avaluar l'astènia en pacients hospitalitzats mitjançant l'escala *Brief Fatigue Inventory* (BFI), i per malalts ambulatoris la *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue* (FACIT-F).
- Integrar **metodologia qualitativa** per a l'anàlisi de beneficis subjectius essencials al final de la vida, difícils de quantificar numèricament. Per exemple, la millora post-transfusional pot ajudar a l'acomiadament amb les persones properes i al tancament d'aspectes vitals. Una altra utilitat d'aquesta metodologia seria la recerca en el procés de comunicació i de presa de decisions.
- **Validar** el valor predictiu de la **pregunta simple de millora subjectiva** de l'astènia, ja que tant en la present tesi com en la literatura ha mostrat una forta correlació amb el resultat de les escales (66)
- **Validar l'arbre de decisió** obtingut en el present estudi (apartat 5.8).

- Valorar implementar un model de **Patient Blood Management (PBM)** (apartat 1.5.1) específic pel malalt en situació pal·liativa. El PBM es defineix com un conjunt d'estratègies terapèutiques, basades en l'evidència científica, per reduir les necessitats de transfusió dels malalts i optimitzar els resultats transfusionals. Posteriorment es podria avaluar els resultats i comparar-los amb la present cohort retrospectiva.
- Estudis específics per avaluar **l'eficàcia multimodal en l'astènia** (transfusió d'hematies, rehabilitació, corticoteràpia, altres), i valorar si els tractaments es potencien entre ells.
- Potenciar la pràctica clínica i la recerca en la **transfusió domiciliària** (68,73,166).
- Seria interessant incloure aspectes fisiològics objectius, a més de clínics i analítics, per avaluar la indicació i l'efectivitat del suport transfusional. Per conèixer l'estat d'oxigenació tissular cerebral es podria investigar la utilitat de **l'oximetria cerebral** (47,48). Aquesta tècnica no invasiva podria ser adient en el malalt amb càncer avançat en situació pal·liativa, sobretot quan l'objectiu de la transfusió sigui millorar l'estat mental. Tanmateix, podria permetre diferenciar l'alteració de l'estat mental per manca d'oxigenació d'altres causes, com per exemple per neurotoxicitat per opioïdes.
- Realitzar la recerca en substituents sanguinis que millorin l'oxigenació tissular (apartat 6.8.3), per no dependre exclusivament de la transfusió d'hematies.

L'equip investigador es compromet a publicar els resultats de l'estudi.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Cuidados paliativos [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2020 [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>
2. Gómez-Batiste X, Connor S. Building Integrated Palliative Care Programs and Services [Internet]. Càtedra de Cures Pal·liatives; 2017 [cited 2021 Jul 14]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/317258932_Building_integrated_Palliative_Care_Programs_and_Services
3. Gómez-Batiste X, Amblàs J, Costa X, Lasmarías C, Santa Eugènia S, Sanchez P, et al. Development of Palliative Care: Past, Present, and Future. In: MacLeod RD, van den Block L, editors. Textbook of Palliative Care [Internet]. 1st ed. Springer Nature Switzerland: Springer Cham; 2019. p. 77–88. Available from: https://www.researchgate.net/publication/329741095_Development_of_Palliative_Care_Past_Present_and_Future
4. Murray SA, Kendall M, Mitchell G, Moine S, Amblàs-Novellas J, Boyd K. Palliative care from diagnosis to death. *BMJ (Online)*. 2017;356(February):1–5.
5. Amblàs-Novellas J, Espauella J, Rexach L, Fontecha B, Inzitari M, Blay C, et al. Frailty, severity, progression and shared decision-making: A pragmatic framework for the challenge of clinical complexity at the end of life. *European Geriatric Medicine*. 2015;6(2):189–94.
6. Hodiamont F, Jünger S, Leidl R, Maier BO, Schildmann E, Bausewein C, et al. Understanding complexity - The palliative care situation as a complex adaptive system. *BMC Health Services Research*. 2019 Mar 12;19(1):1–14.
7. Departament de Salut. Pla de Salut de Catalunya 2016-2020. Un sistema centrat en la persona: públic, universal i just. Generalitat de Catalunya, Departament de Salut [Internet]. 2016;162. Available from: https://salutweb.gencat.cat/web/content/_departament/pla-de-salut/Pla-de-salut-2016-2020/documents/Pla_salut_Catalunya_2016_2020.pdf

8. Departament de Salut. Pla director sociosanitari 2017-2019. Planificació i Avaluació [Internet]. 2006. 1-149 p. Available from: http://salutweb.gencat.cat/web/content/_ambits-actuacio/Linies-dactuacio/Estrategies-de-salut/Sociosanitari/Pla-director/pd_socisanitari271006.pdf%0Ahttp://salutweb.gencat.cat/web/content/home/ambits_tematicos/linies_dactuacio/salut_i_qualitat/plans_dire
9. Lasmarías C, Aradilla-Herrero A, Santaeugènia S, Blay C, Delgado S, Ela S, et al. Development and implementation of an advance care planning program in Catalonia, Spain. *Palliative and Supportive Care*. 2018;17:415-24.
10. Grup de treball del model català de planificació de decisions anticipades. Model català de planificació de decisions anticipades. Document conceptual. [Internet]. [cited 2021 Jul 15]. Available from: https://salutweb.gencat.cat/web/content/_ambits-actuacio/Linies-dactuacio/Estrategies-de-salut/Cronicitat/Documentacio-cronicitat/arxiu/model_pda_definitiu_v7.pdf
11. Li B, Mah K, Swami N, Pope A, Hannon B, Lo C, et al. Symptom Assessment in Patients with Advanced Cancer: Are the Most Severe Symptoms the Most Bothersome? *Journal of Palliative Medicine*. 2019;22(10):1252-9.
12. Overview of managing common non-pain symptoms in palliative care - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Jul 20]. Available from: https://www.uptodate-com.ezproxy.bibliotecasalut.gencat.cat/contents/overview-of-managing-common-non-pain-symptoms-in-palliative-care?search=Overview of managing common non-pain symptoms in palliative care&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_ty
13. Julià Torras J, Serrano Bermudez G, editors. Manual de control de síntomas en pacientes con cáncer. 4ª edición. Madrid: Arán Ediciones; 2019.
14. Aranha O, Banerjee C, Breitbart WS, Carpenter KM, Chang Y, Davis E, et al. Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN Guidelines Version 1.2021 Cancer-Related Fatigue. National Comprehensive Cancer Network. 2021.

15. Schiappacasse Cocio G, Soto PG. Terapia multimodal en la fatiga oncológica: Estudio prospectivo, doble ciego, con asignación aleatoria fase 3. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2015;14(2):85-91.
16. Bruera E, Yennurajalingam S. Overview of fatigue, weakness, and asthenia in palliative care - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 Jul 20]. Available from: https://www-uptodate-com.ezproxy.bibliotecasalut.gencat.cat/contents/overview-of-fatigue-weakness-and-asthenia-in-palliative-care?search=Overview of fatigue, weakness, and asthenia in palliative care&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=de
17. Okon T, Christensen A. Overview of comprehensive patient assessment in palliative care - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 Jul 20]. Available from: https://www-uptodate-com.ezproxy.bibliotecasalut.gencat.cat/contents/overview-of-comprehensive-patient-assessment-in-palliative-care?search=Overview of comprehensive patient assessment in palliative care&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type
18. Escalante C. Cancer-related fatigue: Treatment - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2022 [cited 2021 Jul 20]. Available from: https://www-uptodate-com.ezproxy.bibliotecasalut.gencat.cat/contents/cancer-related-fatigue-treatment?search=Ccancer-related fatigue treatment&source=search_result&selectedTitle=1~32&usage_type=default&display_rank=1
19. Ballesteros A, Nabal M. Aproximación terapéutica al síndrome de anorexia-caquexia en pacientes con cáncer. Revisión sistemática de la literatura. *Med Paliat*. 2019;26(1):67-76.
20. Wakabayashi H, Arai H, Inui A. The regulatory approval of anamorelin for treatment of cachexia in patients with non-small cell lung cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, and colorectal cancer in Japan: facts and numbers. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2021;12:14-6.

21. Yennurajalingam S, Basen-Engquist K, Reuben JM, Fellman BM, Shete S, Maddi R, et al. Anamorelin combined with physical activity, and nutritional counseling for cancer-related fatigue: a preliminary study. *Supportive Care in Cancer*. 2022;30:497–509.
22. Yennurajalingam S, Reddy A, Tannir NM, Chisholm GB, Lee RT, Lopez G, et al. High-Dose Asian Ginseng (Panax Ginseng) for Cancer-Related Fatigue: A Preliminary Report. *Integrative Cancer Therapies*. 2015 Sep 18;14(5):419–27.
23. Yennurajalingam S, Tannir NM, Williams JL, Lu Z, Hess KR, Frisbee-Hume S, et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Panax Ginseng for Cancer-Related Fatigue in Patients With Advanced Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Sep 1;15(9):1111–20.
24. Gaafer OU, Zimmers TA. Nutrition challenges of cancer cachexia. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2021 Nov 1;45:16–25.
25. Montagnini M, Marie Javier N. Physical therapy and other rehabilitation issues in the palliative care setting - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2021 Jul 20]. Available from: [https://www-uptodate-com.ezproxy.bibliotecasalut.gencat.cat/contents/physical-therapy-and-other-rehabilitation-issues-in-the-palliative-care-setting?search=Physical therapy and other rehabilitation issues in the palliative care %3E setting&source=search_r](https://www-uptodate-com.ezproxy.bibliotecasalut.gencat.cat/contents/physical-therapy-and-other-rehabilitation-issues-in-the-palliative-care-setting?search=Physical%20therapy%20and%20other%20rehabilitation%20issues%20in%20the%20palliative%20care%20setting&source=search_r)
26. Lee CH, Kim JK, Jun HJ, Lee DJ, Namkoong W, Oh JH. Rehabilitation of advanced cancer patients in palliative care unit. *Annals of Rehabilitation Medicine*. 2018 Feb 1;42(1):166–74.
27. Okamura H. Importance of rehabilitation in cancer treatment and palliative medicine. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2011 Jun;41(6):733–8.
28. Dudgeon DJ. Assessment and management of dyspnea in palliative care - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 Jul 20]. Available from: [https://www-uptodate-com.ezproxy.bibliotecasalut.gencat.cat/contents/assessment-and-management-of-dyspnea-in-palliative-care?search=Assessment and management of dyspnea in palliative care&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display](https://www-uptodate-com.ezproxy.bibliotecasalut.gencat.cat/contents/assessment-and-management-of-dyspnea-in-palliative-care?search=Assessment%20and%20management%20of%20dyspnea%20in%20palliative%20care&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display)
29. Preston NJ, Hurlow A, Brine J, Bennett MI. Blood transfusions for anaemia in patients with advanced cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;(2):CD009007.
30. Escobar Álvarez Y, de las Peñas Bataller R, Perez Altozano J, Ros Martínez S, Sabino Álvarez A, Blasco Cordellat A, et al. SEOM clinical guidelines for anaemia treatment in cancer patients (2020). [cited 2021 Jul 21]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02580-2>
31. Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, Mulas C, Tanca L, Cherchi M, et al. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study. *Haematologica*. 2015;100(1):124–32.
32. Goodnough L, Panigrahi A. Blood Transfusion Therapy. *Med Clin North Am*. 2017 Mar 1;101(2):431–47.
33. Patel S, Jose A, Mohiuddin SS. Physiology, Oxygen Transport And Carbon Dioxide Dissociation Curve [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jun 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539815/>
34. Drews R. Causes of anemia in patients with cancer - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 Jul 20]. Available from: [https://www-uptodate-com.ezproxy.bibliotecasalut.gencat.cat/contents/causes-of-anemia-in-patients-with-cancer?search=Causes of anemia in patients with cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www-uptodate-com.ezproxy.bibliotecasalut.gencat.cat/contents/causes-of-anemia-in-patients-with-cancer?search=Causes%20of%20anemia%20in%20patients%20with%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
35. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, Dicato M, Gascón P, Glaspy J, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2018;29(February):iv96–110.

36. Brown E. Blood transfusions: Time for a change in practice? *BMJ Supportive and Palliative Care*. 2019;367–9.
37. To TH, To LB, Currow DC. Can We Detect Transfusion Benefits in Palliative Care Patients? *Journal of Palliative Medicine*. 2016;19(10):1110–3.
38. Mañas MD, Lázaro C, Galiana J, Abataneo G, Bencosme E, Salcedo T, et al. Características de la anemia en los pacientes oncológicos en tratamiento paliativo. *Medicina Paliativa*. 2015;22(3):100–5.
39. Diel P. *Simbolismo en la mitología griega*. Barcelona: Idea Books, S.A.; 2004.
40. Homer. *L'Odissea* (versió Carles Riba). Magrana; 2001.
41. Sacrificios humanos en la cultura maya - Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. [cited 2021 Jul 13]. Available from: https://es.wikipedia.org/wiki/Sacrificios_humanos_en_la_cultura_maya
42. Marrón-Peña GM. Historia de la transfusión sanguínea. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2017;40(3):233–8.
43. Garolera Comerma M, Fons V. La donació de sang [Internet]. 2017 [cited 2021 Jul 13]. Available from: <https://ddd.uab.cat/record/181878>
44. Banc de Sang - Banc de Sang i Teixits [Internet]. [cited 2021 Jul 14]. Available from: <https://www.bancsang.net/banc-sang/>
45. Día Mundial del Donante de Sangre 2021 [Internet]. [cited 2021 Jul 2]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/events/detail/2021/06/14/default-calendar/world-blood-donor-day-2021>
46. Arbona Castaño C, M. Bautista-Gili A, Castellà Cahiz D. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos 5ª edición Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular. 2015.
47. Ripollés-Melchor J, García-Erce JA, Vincent JL. Transfusion thresholds and red blood cells transfusion focused on tissue oxygenation. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2018;65(7):363–5.
48. Leal-noval SR, Fernández E, Arellano V, Martínez C. Efectos adversos de la transfusión de sangre conservada. ¿Qué hay de verdad y qué se puede hacer? *haematologica*. 2011;96(Extra 1):25–7.
49. Vlaar AP, Oczkowski S, de Bruin S, Wijnberge M, Antonelli M, Aubron C, et al. Transfusion strategies in non-bleeding critically ill adults: a clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(4).
50. Overview | Blood transfusion | Guidance | NICE [Internet]. [cited 2021 Jul 22]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng24>
51. Carson JL. Indications and hemoglobin thresholds for red blood cell transfusion in the adult [Internet]. Vol. i, UpToDate. 2015. p. 1–19. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/indications-and-hemoglobin-thresholds-for-red-blood-cell-transfusion-in-the-adult?topicKey=HEME/7948&elapsedTimeMs=0&view=print&displayedView=full#>
52. Timilsina S, Karki S, Timalina S, Gautam A, Sharma S. Does packed red cell transfusion provide symptomatic benefits to cancer palliative patients?: A longitudinal study from a single private oncology center in Nepal. *BMC Palliative Care*. 2019;18(1):1–6.
53. Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, Cid J, Cohn C, Dunbar NM, et al. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. *The Lancet*. 2016;388(10061):2825–36.
54. Shander A, Goobie SM, Warner MA, Apro M, Bisbe E, Perez-Calatayud AA, et al. Essential Role of Patient Blood Management in a Pandemic: A Call for Action. *Anesthesia and Analgesia*. 2020;74–85.

55. Mawalla WF, Njiro BJ, Bwire GM, Nasser A, Sunguya B. No evidence of SARS-CoV-2 transmission through transfusion of human blood products: A systematic review. *eJHaem*. 2021 Jul 19;1-6.
56. International Foundation Patient Blood Management [Internet]. [cited 2021 Jul 23]. Available from: <https://www.ifpbm.org/>
57. La importància d'implementar un Programa d'adequació de la transfusió en els hospitals en plena epidèmia de COVID-19 - Notícies - Parc de Salut Mar [Internet]. [cited 2021 Jul 23]. Available from: <https://www.parcdesalutmar.cat/ca/noticies/view.php?ID=10883>
58. Bisbe E, Garcia-Casanovas A, Illa C, Varela J, Basora M, Barquero M, et al. Maturity Assessment model for Patient Blood Management to assist hospitals in improving patients' safety and outcomes. The MAPBM project. *Blood Transfusion*. 2021 May 1;19(3):205.
59. Hernández Bello E, Gasch Gallén Á, Tomás Aznar C. What benefits may we find with the transfusion of blood products to terminal patients? A systematic review. *Medicina Paliativa*. 2020;27(1):44-53.
60. Raval JS. Transfusion as a Palliative Strategy. *Current Oncology Reports*. 2019 Oct 1;21(10):1-7.
61. Chin-Yee N, Taylor J, Rourke K, Faig D, Davis A, Fergusson D, et al. Red blood cell transfusion in adult palliative care: a systematic review. *Transfusion (Paris)*. 2018;58(1):233-41.
62. Torres MEU, Rodríguez JNR, Ramos JLS, Gómez FA. Transfusion in palliative cancer patients: A review of the literature. *Journal of Palliative Medicine*. 2014;17(1):88-104.
63. Sirianni G, Perri G, Callum J, Gardner S, Berall A, Selby D. A Retrospective Chart Review of Transfusion Practices in the Palliative Care Unit Setting. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*. 2019;36(3):185-90.
64. To TH, LeBlanc TW, Eastman P, Neoh K, Agar MR, To LB, et al. The Prospective Evaluation of the Net Effect of Red Blood Cell Transfusions in Routine Provision of Palliative Care. *Journal of Palliative Medicine*. 2017;20(10):1152-7.
65. Monti M, Castellani L, Berlusconi A, Cunietti E, M M, L C, et al. Use of red blood cell transfusions in terminally ill cancer patients admitted to a palliative care unit. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1996;12(1):18-22.
66. Brown E, Hurlow A, Rahman A, Closs SJ, Bennett MI. Assessment of fatigue after blood transfusion in palliative care patients: A feasibility study. *Journal of Palliative Medicine*. 2010;13(11):1327-30.
67. Chin-Yee N, Scott M, Perelman I, Pugliese M, Tuna M, Fitzgibbon E, et al. Red blood cell transfusion and associated outcomes in patients referred for palliative care: A retrospective cohort study. *Transfusion (Paris)*. 2021;(April):1-10.
68. Fridey JL. General principles of home blood transfusion - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2022 [cited 2021 Jul 20]. Available from: [https://www.uptodate-com.ezproxy.bibliotecasalut.gencat.cat/contents/general-principles-of-home-blood-transfusion?search=General principles of home blood transfusion&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate-com.ezproxy.bibliotecasalut.gencat.cat/contents/general-principles-of-home-blood-transfusion?search=General+principles+of+home+blood+transfusion&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
69. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology [Internet]. DHEW publi. Public Health Service. Rockville: US Department of Health, Education and Welfare; 1976. 284 p. Available from: <https://archive.org/details/ecdeuasessmentm1933guyw/page/n1/mode/2up?ref=ol&view=theater&q=CGI>
70. Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice. *Psychiatry*. 2007;July:1-5.

71. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. National Institutes of Health (NIH). 2020 [cited 2021 Jul 21]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60
72. Árboles - Recursive Partitioning and Regression Trees [Internet]. [cited 2021 Dec 8]. Available from: https://themys.sid.uncu.edu.ar/rpalma/MBA/Simuladores/Arboles/Wine_Tree.html
73. Sciortino AD, Carlton DC, Alan A, Marguerite E, Zhukovsky DS, Vinciguerra V. The Efficacy of Administering Blood Transfusions at Home to Terminally Ill Cancer Patients. *J Palliat Care*. 1993;9(3):14–7.
74. Gleeson C, Spencer D. Blood transfusion and its benefits in palliative care. *Palliative Medicine*. 1995;9(4):307–13.
75. Tanneberger S, Melilli G, Strocchi E, Frenquelli C, Pannuti QF. Use of red blood cell transfusion in palliative care services: Is it still up to date or is cancer-related anaemia controlled better with erythropoietic agents? [1]. *Annals of Oncology*. 2004;15(5):839–40.
76. Brown E, Bennett M. Survey of blood transfusion practice for palliative care patients in Yorkshire: Implications for clinical care. *Journal of Palliative Medicine*. 2007;10(4):919–22.
77. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, David F, Giarratano A, Riina S. Effects of red blood cell transfusion on anemia-related symptoms in patients with cancer. *Journal of Palliative Medicine*. 2009;12(1):60–3.
78. Neoh K, Stanworth S, Bennett MI. Blood transfusion practice in the UK and Ireland: A survey of palliative care physicians. *BMJ Supportive and Palliative Care*. 2018;9(4):474–7.

79. Kaasa S, Loge JH, Aapro M, Albrecht T, Anderson R, Bruera E, et al. Integration of oncology and palliative care: a Lancet Oncology Commission. *The Lancet Oncology*. 2018;19(11):e588–653.
80. Zimmermann C. Palliative care for patients with hematological malignancies: Time for a new model. *Leukemia Research*. 2016;48:78–9.
81. Goksu SS, Gunduz S, Unal D, Uysal M, Arslan D, Tatli AM, et al. Use of blood transfusion at the end of life: Does it have any effects on survival of cancer patients? *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15(10):4251–4.
82. LeBlanc TW, El-Jawahri A. Hemato-oncology and palliative care teams: Is it time for an integrated approach to patient care? *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*. 2018;12(4):530–7.
83. El-Jawahri A, Traeger L, Greer J, VanDusen H, Fishman SR, LeBlanc TW, et al. Effect of Inpatient Palliative Care During Hematopoietic Stem-Cell Transplant on Psychological Distress 6 Months After Transplant: Results of a Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Nov 10;35(32):3714–21.
84. Beaussant Y, Daguindau E, Chauchet A, Rochigneux P, Tournigand C, Aubry R, et al. Hospital end-of-life care in haematological malignancies. *BMJ Supportive & Palliative Care*. 2018;8:314–24.
85. Porta-Sales J, Moreno-alonso D, Guerrero-torrelles M, Llorens-torrome S, Galiano-barajas M, Trelis-navarro J. Experiencia de una consulta integrativa en pacientes hematológicos. 2017;24(4):188–95.
86. Porta-Sales J, Guerrero-Torrelles M, Moreno-Alonso D, Sarrà-Escarré J, Clapés-Puig V, Trelis-Navarro T, et al. Is Early Palliative Care Feasible in Patients With Multiple Myeloma? *J Pain Symptom Manage*. 2017 Nov 1;54(5):692–700.

87. Loke J, Lowe DM, Miller LJ, Morton S, Emi N, Roy BA, et al. Supportive care for patients with acute myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2020;190:311–3.
88. Loke J, Lowe DM, Miller LJ, Morton S, Roy NBA, Sekhar M, et al. Supportive care in the management of patients with acute myeloid leukaemia: where are the research needs? *Br J Haematol*. 2020 Aug 1;190(3):311–3.
89. LeBlanc TW, Roeland EJ, El-Jawahri A. Early Palliative Care for Patients with Hematologic Malignancies: Is It Really so Difficult to Achieve? *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2017;12(4):300–8.
90. LeBlanc TW, Egan PC, Olszewski AJ. Transfusion dependence, use of hospice services, and quality of end-of-life care in leukemia. *Blood*. 2018;132(7):717–26.
91. Odejide OO, Steensma DP. Patients with haematological malignancies should not have to choose between transfusions and hospice care. *The Lancet Haematology*. 2020;7(5):e418–24.
92. Vidal M, Hui D, Bruera E. Palliative Care in Patients with Leukemia: When and How? *Current Oncology Reports*. 2018;20(12):18–22.
93. Gerlach C, Alt-epping B, Oechsle K, C G, B AE, K O. Specific challenges in end-of-life care for patients with hematological malignancies. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2019 Dec 1;13(4):369–79.
94. Ludwig H, van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004 Oct;40(15):2293–306.
95. Loprinzi CL, Patnaik MM. Role of erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in patients with cancer - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 Jul 21]. Available from: [https://www-uptodate-com.ezproxy.](https://www-uptodate-com.ezproxy.bibliotecasalut.gencat.cat/contents/role-of-erythropoiesis-stimulating-agents-in-the-treatment-of-anemia-in-patients-with-cancer?search=Causes of anemia in patients with cancer&topicRef=7140&source=see_link)

- [bibliotecasalut.gencat.cat/contents/role-of-erythropoiesis-stimulating-agents-in-the-treatment-of-anemia-in-patients-with-cancer?search=Causes of anemia in patients with cancer&topicRef=7140&source=see_link](https://www-uptodate-com.ezproxy.bibliotecasalut.gencat.cat/contents/role-of-erythropoiesis-stimulating-agents-in-the-treatment-of-anemia-in-patients-with-cancer?search=Causes of anemia in patients with cancer&topicRef=7140&source=see_link)
96. Karen N, Gray R, Grant-Casey J, Estcourt L, Malia C, Boland JW, et al. National comparative audit of red blood cell transfusion practice in hospices: Recommendations for palliative care practice. *Palliative Medicine*. 2019 Jan 1;33(1):102–8.
97. Hoeks MPA, Kranenburg FJ, Middelburg RA, van Kraaij MGJ, Zwaginga JJ. Impact of red blood cell transfusion strategies in haemato-oncological patients: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Haematology*. 2017;178(1):137–51.
98. Singer Y, Shvartzman P. The feasibility and advisability of administering home blood transfusions to the terminally ill patient. *Journal of Palliative Care*. 1998;14(3):46–8.
99. Hemovigilancia - Banc de Sang i Teixits [Internet]. [cited 2021 Jul 17]. Available from: https://www.bancsang.net/receptors/banc-sang/es_hemovigilancia/
100. Home - Serious Hazards of Transfusion [Internet]. [cited 2021 Jul 17]. Available from: <https://www.shotuk.org/>
101. Farriols Danés C, Landa Teran CP, Ruiz Ripoll AI, Planas Domingo J. Prevalence of delirium in patients with advanced cancer admitted to a palliative care unit. *Medicina Paliativa*. 2016;23(4).
102. Mercadante S, Intravaia G, Villari P, Ferrera P, David F, Casuccio A, et al. Clinical and financial analysis of an acute palliative care unit in an oncological department. *Palliative Medicine*. 2008;22(6):760–7.
103. Hilarius DL, Kloeg PH, van der Wall E, Komen M, Gundy CM, Aaronson NK. Cancer-related fatigue: Clinical practice versus practice guidelines. *Supportive Care in Cancer*. 2011;19(4):531–8.

- 104.** Mercadante S, Intravaia G, Villari P, Ferrera P, David F, Casuccio A, et al. Clinical and financial analysis of an acute palliative care unit in an oncological department. *Palliative Medicine*. 2008;22(6):760–7.
- 105.** Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL, Delgado-Guay MO, Bull J, Phan AT, et al. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 1;31(25):3076–82.
- 106.** Miura T, Okizaki A, Hasuo H, Satomi E, Tagami K, Imai K, et al. Dexamethasone 8 mg for Cancer-Related Fatigue in Inpatients with Advanced Cancer Undergoing Palliative Care: A Multicenter Phase II Trial. *Palliative Medicine Reports*. 2021 Nov 1;2(1):316–23.
- 107.** Gong S, Sheng P, Jin H, He H, Qi E, Chen W, et al. Effect of methylphenidate in patients with cancer-related fatigue: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014 Jan 8;9(1).
- 108.** Bruera E, Yennurajalingam S, Palmer JL, Perez-Cruz PE, Frisbee-Hume S, Allo JA, et al. Methylphenidate and/or a nursing telephone intervention for fatigue in patients with advanced cancer: A randomized, placebo-controlled, phase II trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 Jul 1;31(19):2421–7.
- 109.** Monforte-Royo C, Crespo I, Rodríguez-Prat A, Marimon F, Porta-Sales J, Balaguer A. The role of perceived dignity and control in the wish to hasten death among advanced cancer patients: A mediation model. *Psychooncology*. 2018 Dec 1;27(12):2840–6.
- 110.** Guerrero-Torrelles M, Monforte-Royo C, Tomás-Sábado J, Marimon F, Porta-Sales J, Balaguer A. Meaning in Life as a Mediator Between Physical Impairment and the Wish to Hasten Death in Patients With Advanced Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2017 Dec 1;54(6):826–34.

- 111.** Tim Goodnough L, Comin-Colet J, Leal-Noval S, Ozawa S, Takere J, Henry D, et al. Management of anemia in patients with congestive heart failure. *American Journal of Hematology*. 2017 Jan 1;92(1):88–93.
- 112.** Dudgeon DJ, Lertzman M. Dyspnea in the advanced cancer patient. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1998;16(4):212–9.
- 113.** Planas J, Escudé N, Farriols C, Villar H, Mercadé J, Ripoll AIR, et al. Effectiveness of music therapy in advanced cancer patients admitted to a palliative care unit: A non-randomized controlled, clinical trial. *Music and Medicine*. 2015;7(1):23–31.
- 114.** Munch TN, Zhang T, Willey J, Palmer JL, Bruera E. The association between anemia and fatigue in patients with advanced cancer receiving palliative care. *Journal of Palliative Medicine*. 2005;8(6):1144–9.
- 115.** Prochaska MT, Newcomb R, Block G, Park B M do. Association Between Anemia and Fatigue in Hospitalized Patients: Does the Measure of Anemia Matter? *J Hosp Med*. 2017;12(11):898–904.
- 116.** Laird BJA, Whyte G, Laird JH, Soutar RL, Welsh J, Fallon MT. An observational study of red cell transfusion in specialist palliative care. *Palliative Medicine*. 2008;22(7):874–5.
- 117.** Ramón C, Miralles R, Ribera-Casado JM. Geriatria. In: Elsevier, editor. *Farreras Rozman Medicina Interna*. 17th ed. Elsevier España, S.L.U.; 2017. p. 1207–33.
- 118.** Davies A. Blood transfusions in patients with advanced cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1997;13(6):318.
- 119.** Robinson S, Harris A, Atkinson S, Atterbury C, Bolton-Maggs P, Elliott C, et al. The administration of blood components: a British Society for Haematology Guideline. *Transfusion Medicine*. 2018 Feb 1;28(1):3–21.

- 120.** Karndumri K, Tantiworawit A, Hantrakool S, Fahnchaksai K, Rattarittamrong E, Limsukon A, et al. Comparison of hemoglobin and hematocrit levels at 1, 4 and 24 h after red blood cell transfusion. *Transfusion and Apheresis Science*. 2020;59(1).
- 121.** Crawford J, Cella D, Cleeland C, Cremieux P, Demetri G, Sarokhan B, et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer*. 2002 Aug 15;95(4):888–95.
- 122.** Johnstone C, Rich SE. Bleeding in cancer patients and its treatment: A review. *Annals of Palliative Medicine*. 2018 Apr 1;7(2):265–73.
- 123.** Sood R, Mancinetti M, Betticher D, Cantin B, Ebnetter A. Management of bleeding in palliative care patients in the general internal medicine ward: a systematic review. *Annals of Medicine and Surgery*. 2020 Feb 1;50:14–23.
- 124.** Gergi M, Soriano-Pisaturo MA. Palliative Care Issues for Transfusion-Dependent Patients #359. *Journal of Palliative Medicine*. 2018;21(9):1359–60.
- 125.** Ker K, Beecher D, Roberts I. Topical application of tranexamic acid for the reduction of bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;2013(7).
- 126.** Perel P, Ker K, Morales Uribe CH, Roberts I. Tranexamic acid for reducing mortality in emergency and urgent surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;2013(1).
- 127.** Evangelista PJ, Aversano MW, Koli E, Hutzler L, Inneh I, Bosco J, et al. Effect of Tranexamic Acid on Transfusion Rates Following Total Joint Arthroplasty: A Cost and Comparative Effectiveness Analysis. *Orthopedic Clinics of North America*. 2017;48(2):109–15.
- 128.** Xu JW, Qiang H, Li TL, Wang Y, Wei XX, Li F. Efficacy of Topical Vs Intravenous Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss and Promoting Wound Healing in Bone

Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Journal of Clinical Cases*. 2021 Jun 16;9(17):4210–20.

- 129.** Geist MJP, Kessler J, Frankenhauser S, Bardenheuer HJ. Bleeding control in palliative care patients with the help of tranexamic acid. *Journal of Palliative Care*. 2017 Apr 1;32(2):47–8.
- 130.** Atreya S. High-dose continuous infusion of tranexamic acid for controlling life-threatening bleed in advanced cancer patients. *Indian Journal of Palliative Care*. 2021 Jan 1;27(1):172–5.
- 131.** Beyda R, Johari D. Tranexamic Acid for Upper Gastrointestinal Bleeding. *Academic Emergency Medicine*. 2019;26(10):1181–2.
- 132.** Estcourt LJ, McQuilten Z, Powter G, Dyer C, Curnow E, Wood EM, et al. The TREATT Trial (TRial to EvaluAte Tranexamic acid therapy in Thrombocytopenia): Safety and efficacy of tranexamic acid in patients with haematological malignancies with severe thrombocytopenia: Study protocol for a double-blind randomised controlled tri. *Trials*. 2019 Oct 15;20(1).
- 133.** American Trial Using Tranexamic Acid in Thrombocytopenia - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2021 Aug 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02578901>
- 134.** Ogita M, Kawamori J, Yamashita H, Nakagawa K. Palliative radiotherapy for gross hematuria in patients with advanced cancer. *Scientific Reports* [Internet]. 2021;11:9533. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88952-8>
- 135.** Lee J, Byun HK, Koom WS, Lee YC, Seong J. Efficacy of radiotherapy for gastric bleeding associated with advanced gastric cancer. *Radiat Oncol*. 2021 Dec 1;16(1):161.

136. Saito T, Kosugi T, Nakamura N, Wada H, Tonari A, Ogawa H, et al. Treatment response after palliative radiotherapy for bleeding gastric cancer: a multicenter prospective observational study (JROSG 17-3). *Gastric Cancer*. 2022 Mar 1;25(2):411–21.
137. Tey J, Soon YY, Cheo T, Ooi KH, Ho F, Vellayappan B, et al. Efficacy of Palliative Bladder Radiotherapy for Hematuria in Advanced Bladder Cancer Using Contemporary Radiotherapy Techniques. *In Vivo*. 2019;33(6):2161–7.
138. Tey J, Choo BA, Leong CN, Loy EY, Wong LC, Lim K, et al. Clinical outcome of palliative radiotherapy for locally advanced symptomatic gastric cancer in the modern era. *Medicine (United States)*. 2014 Nov 10;93(22).
139. Hughes C, Radhakrishna G. Haemostatic radiotherapy for bleeding cancers of the upper gastrointestinal tract. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019 Oct 2;80(10):579–83.
140. Gaito S, Hughes C, Woolf D, Radhakrishna G. Radiotherapy in the control of bleeding from primary and secondary lung tumours. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019 Apr 2;80(4):211–5.
141. Gracia D. Teoría y práctica de la deliberación moral. In: Feito L, Gracia D, Sánchez M, editors. *Bioética: el estado de la cuestión*. Triacastela; 2011. p. 101–54.
142. Gracia D. La deliberación moral: el método de la ética clínica. In: Gracia D, Júdez J, editors. *Ética en la práctica clínica*. Madrid: Triacastela; 2004. p. 21–35.
143. Gracia D. La deliberación en la toma de decisiones bioético-clínicas según Diego Gracia. *Investigaciones Andina*. 2018;20(37):27–40.
144. Gracia D. La deliberación moral. El papel de las metodologías en ética clínica. In: JS, de los Reyes M, editors. *Comités de ética asistencial*. Madrid: Asociación de Bioética Fundamental y Clínica; 2000. p. 21–41.

145. Porter Miller G. *Cómo decidir mejor y más rápido*. Barcelona: Deusto S.A. Ediciones; 2007.
146. WHO (World Health Organization). *Transfusiones apropiadas e inaper* [Internet]. WHO (World Health Organization). 2021 [cited 2021 Jul 2]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability>
147. Danés MJ, Ribes JM. *IANULA*. 1st ed. 2020. 5 p.
148. de Putter R, Geboes K, de Man M, van Belle S. Treatment of anemia in patients with solid tumors receiving chemotherapy in palliative setting: usual practice versus guidelines. *Acta Clin Belg*. 2018 Jul 4;73(4):251–6.
149. de Castro J, Gascón P, Casas A, Muñoz-Langa J, Alberola V, Cucala M BF. Iron deficiency in patients with solid tumours: prevalence and management in clinical practice. *Clin Transl Oncol*. 2014;16(9):823–8.
150. Gómez-Ramírez S, Bisbe E, Shander A, Spahn DR, Muñoz M. Management of Perioperative Iron Deficiency Anemia. *Acta Haematologica*. 2019 May 1;142(1):21–9.
151. Ruul A, Saar B. Anaemia of chronic disease. *Eesti Arst*. 2015 Oct 1;94(9):538–46.
152. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol*. 2017 Nov 1;4(11):e524–33.
153. Gemici C, Yetmen O, Yaprak G, Ozden S, Tepetam H, Ozyurt H, et al. Is there any role of intravenous iron for the treatment of anemia in cancer? *BMC Cancer*. 2016 Aug 20;16(1).

154. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2005 Mar 10;352(10):1011-23.
155. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2016 Dec;69(12):1167.
156. Fridey JL. Oxygen carriers as alternatives to red blood cell transfusion - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2022 [cited 2021 Jul 20]. Available from: [https://www-uptodate-com.ezproxy.bibliotecasalut.gencat.cat/contents/oxygen-carriers-as-alternatives-to-red-blood-cell-transfusion?search=Oxygen carriers as alternatives to red blood cell transfusion&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=def](https://www-uptodate-com.ezproxy.bibliotecasalut.gencat.cat/contents/oxygen-carriers-as-alternatives-to-red-blood-cell-transfusion?search=Oxygen+carriers+as+alternatives+to+red+blood+cell+transfusion&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=def)
157. Jahr JS, Guinn NR, Lowery DR, Shore-Lesserson L, Shander A. Blood Substitutes and Oxygen Therapeutics: A Review. *Anesthesia and Analgesia*. 2020;132(1):119-29.
158. Carvajal Valcárcel A, Martínez García M, Centeno Cortés C. Versión española del Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): un instrumento de referencia para la valoración sintomática del paciente con cáncer avanzado. *Med Paliat*. 2013;20(4):143-9.
159. Yellen SB, Cella D. Functional Assessment of Cancer Therapy: Fatigue (FACT-F) [Internet]. American Thoracic Society. 2008 [cited 2022 Apr 25]. Available from: <https://qol.thoracic.org/sections/instruments/fj/pages/fact-f.html>
160. FACIT-F [Internet]. FACIT.org (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy). [cited 2022 Apr 25]. Available from: <https://www.facit.org/measures/FACIT-F>

161. Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1997;13(2):63-74.
162. Schwartz AH. Validity of cancer-related fatigue instruments. *Pharmacotherapy*. 2002;22(11):1433-41.
163. Brief Fatigue Inventory (BFI) | MD Anderson Cancer Center [Internet]. [cited 2022 Apr 25]. Available from: <https://www.mdanderson.org/research/departments-labs-institutes/departments-divisions/symptom-research/symptom-assessment-tools/brief-fatigue-inventory.html>
164. Lorca L, Cacomori C, Puga B. Propiedades psicométricas del inventario breve de fatiga en personas tratadas por neoplasias hematológicas en Chile. *Rev Med Chile*. 2016;144:894-9.
165. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: Use of the brief fatigue inventory. *Cancer*. 1999;85(5):1186-96.
166. Devlin B, Agnew A. An evaluation of a domiciliary blood transfusion service for palliative care patients in Northern Ireland. *Community Pract*. 2008;81(7):32-5.

10. ANNEXES

ANNEX 1. Enquesta del suport transfusional a les unitats de cures pal·liatives de Catalunya

1.1. Introducció

En els malalts amb càncer avançat i terminal és molt freqüent la presència de símptomes relacionats amb l'anèmia. Pocs estudis han avaluat l'efectivitat clínica del suport transfusional en cures pal·liatives. Paral·lelament a la realització de l'estudi observacional sobre l'efectivitat del suport transfusional, es va considerar oportú conèixer l'opinió dels professionals sanitaris de cures pal·liatives.

1.2. Objectiu

Conèixer l'estat del suport transfusional en malalts oncològics avançats ingressats a les Unitats de Cures Pal·liatives (UCP) de Catalunya mitjançant una enquesta als professionals. La finalitat era obtenir una valoració senzilla i de caràcter transversal i multicèntrica. Donada l'heterogeneïtat del recurs, no totes les UCP en tenen la mateixa facilitat.

1.3. Mètode

Enquesta dirigida a metges/esses responsables de totes les UCP de Catalunya per conèixer la freqüència i la percepció dels professionals sobre l'efectivitat del suport transfusional en cures pal·liatives (abril-maig 2018).

Es va realitzar una enquesta dirigida a metges/esses responsables de totes les UCP de Catalunya. Les fonts dels correus electrònics van ser el Directori de recursos específics de Cures Pal·liatives de la Generalitat de Catalunya (DIRCAT-CP 2012 i DIRCAT-CP 2017) i el *Directorio de Recursos de Cuidados Paliativos en España* (Sociedad Española de Cuidados Paliativos, SECPAL 2015).

Es van incloure les unitats d'hospitalització que disposessin de llits destinats a cures pal·liatives:

- Centres socio-sanitaris: UCPs amb llits propis o Unitats Polivalents destinats a cures pal·liatives.
- Hospital d'Aguts amb llits propis o amb llits compartits amb altres serveis/unitats (ex. oncologia), però destinats específicament a cures pal·liatives.

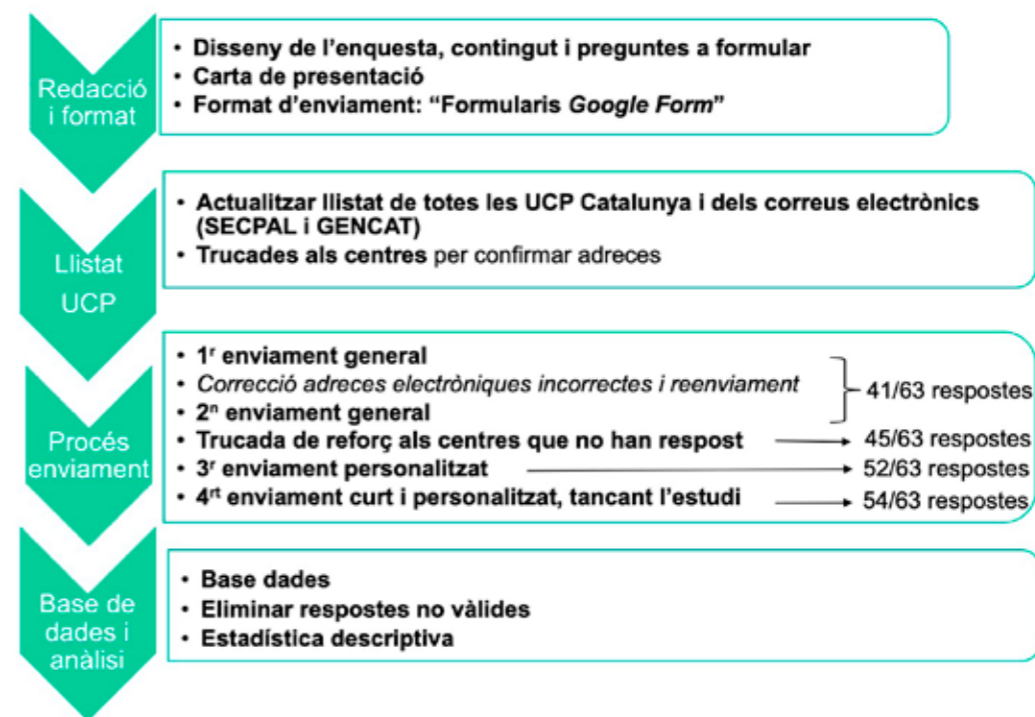
Els criteris d'exclusió van ser:

- Unitats Funcionals Interdisciplinàries Socio-sanitàries (UFIS) exclusivament consultores
- Equips d'atenció domiciliària (PADES)
- Consultes externes o qualsevol altra unitat sense hospitalització.
- Negativa a voler participar a l'enquesta

Es va dissenyar un qüestionari breu (5 minuts), mitjançant "Formularis Google Form", amb dos apartats, un de preguntes logístiques en referència al circuit de transfusions, i un altre de preguntes d'aspectes clínics. El contingut de l'enquesta s'adjunta (annex 1.7)

El procés d'enviament es mostra a la **figura 27**. El període d'enviament es va realitzar entre abril i maig de 2018. Es va realitzar un total de 4 enviaments i trucades finals de reforç. Es va enviar als metges o metgesses responsables, però s'aconsellava que les respostes fossin consensuades amb l'equip multidisciplinari de cada unitat. Es va garantir que hi hagués una sola resposta de l'enquesta per cada unitat. Tot i que anava dirigit a persones i unitats concretes, les dades posteriorment es van analitzar i exposar de manera anònima.

Figura 27. Esquema del procés de realització de l'enquesta als professionals de les UCP de Catalunya



1.4. Resultats

De les 63 enquestes enviades, es van rebre 54 respostes (85,7%), de les que van ser vàlides 50 (79,3%): 37 CSS i 13 Hospital d'Aguts.

a) Resultats referents a la 1^a part de l'enquesta: **ASPECTES LOGÍSTICS-CIRCUIT TRANSFUSIONAL**

- Dels 37 CSS, el 17 (45,9%) podien realitzar transfusió en el mateix centre (**figura 28**), i dels 13 Hospital d'Aguts, els 13 podien (100%).
- Dels 20 (54,1%) CSS que no realitzaven transfusions, 10(55,5%) derivaven el malalt a l'Hospital d'Aguts i 7(38,9%) a l'Hospital de Dia d'Oncologia (**figura 30**).
- 15 CSS (75,0%) referien que el fet de no poder transfondre al centre limitava la realització de transfusions en casos clínicament indicats (**figura 31**).

Figura 28. Tipus de centre de les respostes rebudes (n=50 enquestes vàlides): Hospital d'Aguts (H.Aguts) o Centre Sociosanitari (CSS)

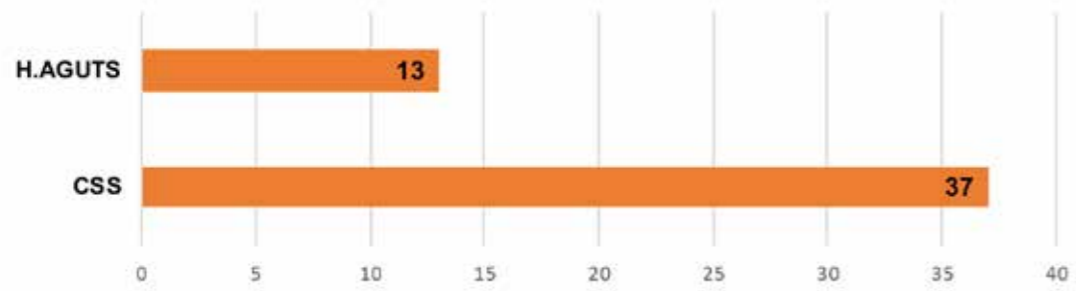


Figura 29. Possibilitat de transfusió al centre en UCP de CSS de Catalunya

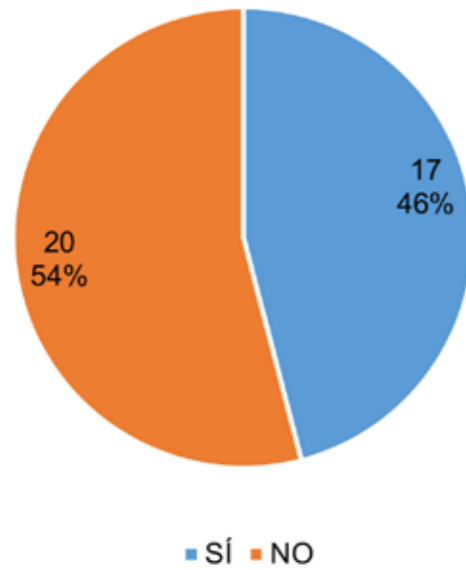


Figura 30. Derivació del malalt dels CSS on no es realitzen transfusions (n=20)

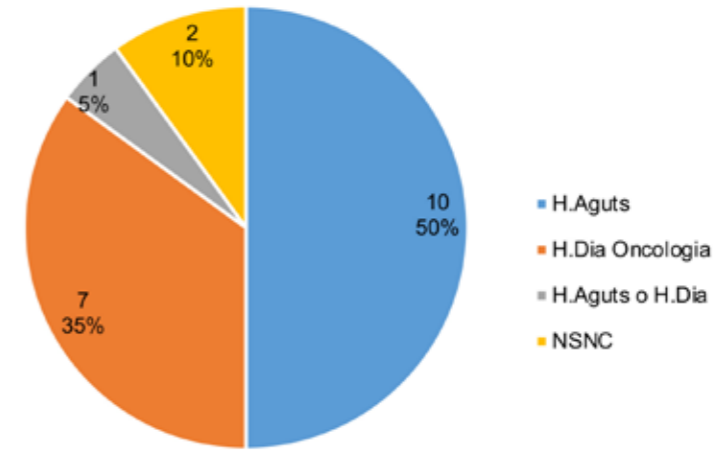
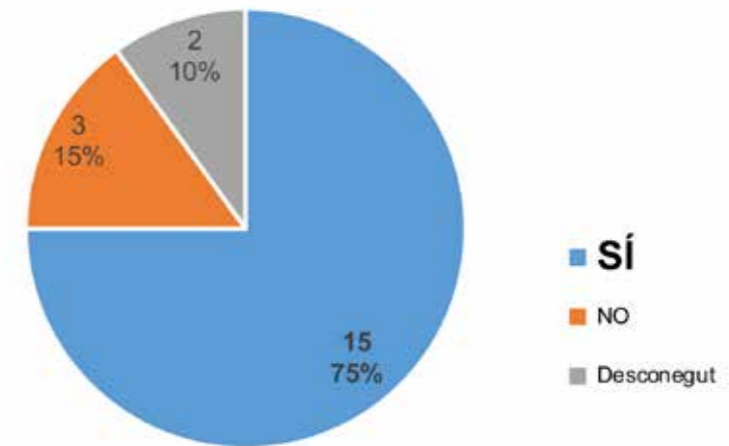


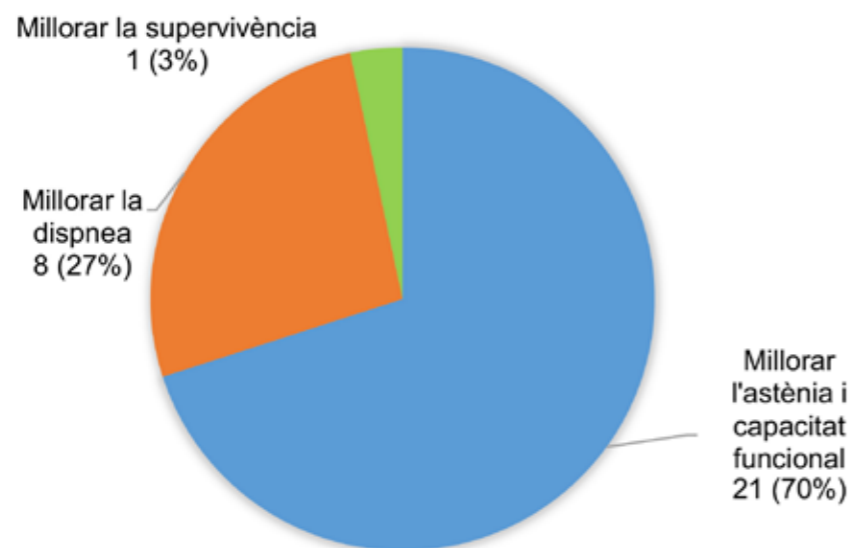
Figura 31. En els CSS que NO realitzen transfusions (N=20): "Aquest fet LIMITA la realització de transfusions en casos en que clínicament podria estar indicada?"



b) Resultats de la 2^a part de l'enquesta: ASPECTES CLÍNICS

- De les 30 UCP que transfonien (CSS i Hospital d'Aguts), les causes d'anèmia més freqüents per transfondre eren: 7 (23,3%) la infiltració moll d'os, 7 (23,3%) mielosupressió per quimioteràpia, 6 (20,0%) hemorràgia tumoral.
- 23 de les 30 UCPs (76,7%) realitzaven < 5 transfusions mensuals
- Els principals motius clínics per transfondre eren: 21 (70,0%) millorar l'astènia, 8 (26,7%) la dispnea, 1 (3,3%) la supervivència (**figura 32**).
- El principal motiu per no transfondre era: el mal pronòstic a curt termini en 19 (63,3%), i la manca de resposta a transfusions prèvies en 11 (36,7%).

Figura 32 Principal motiu clínic per transfondre (n=30 UCPs que realitzaven transfusions)



1.5. Conclusions

- El 79,3% de les UCP van respondre a l'enquesta.
- El 54,1% de CSS de Catalunya no podien realitzar transfusions al centre.
- La majoria (75,0%) des CSS que no realitzaven transfusions referien que aquest fet limitava la transfusió en casos potencialment indicats.
- L'objectiu clínic més freqüent per indicar la transfusió era millorar l'astènia i la capacitat funcional.
- Els autors consideren que el tractament transfusional ha de ser equitatiu en totes les persones que ho requereixin, per tant els centres haurien de disposar d'un bon circuit transfusional en cas que no puguin realitzar transfusions al mateix centre, sempre garantint el confort del malalt.

1.6. Carta de presentació de l'enquesta

Carta de presentació

Benvolgut/da,

Ens posem en contacte amb vostè per convidar-lo a participar a una enquesta que forma part d'un estudi sobre l'efectivitat clínica del suport transfusional en malalts oncològics ingressats en Unitats de Cures Pal·liatives.

L'enquesta va dirigida als metges responsables de totes les Unitats de Cures Pal·liatives de Catalunya (fonts: Directoris de recursos específics de Cures Pal·liatives de la Generalitat de Catalunya, DIRCAT-CP 2012 i DIRCAT-CP 2017, i *Directorio de Recursos de Cuidados Paliativos en España-SECPAL 2015*)

És un qüestionari breu, d'uns 5 minuts de durada. Hi ha dos apartats, un de preguntes logístiques en referència al circuit de transfusions, i un altre de preguntes d'aspectes clínics.

Considerem que el fet de conèixer la realitat sobre el suport transfusional en l'àmbit de cures pal·liatives a Catalunya pot comportar mesures de millora assistencial, ampliar la recerca en aquest camp i repercutir positivament en l'atenció als malalts.

PER EMPLENAR EL QÜESTIONARI, accedeixi a l'enllaç:

<https://goo.gl/forms/1LuggOXVnGVTSTkR2>

Si té qualsevol dubte, contacti amb Cristina Farriols, CFarriols@parcdesalutmar.cat

Moltes gràcies per la seva col·laboració.

Cordialment,

Dr. Josep Planas

Dra. Cristina Farriols

Unitat Cures Pal·liatives, Servei de Geriatria

Parc de Salut Mar. Centre Fòrum-Hospital del Mar, Barcelona

*Notes:

- En cas que vostè no sigui el metge responsable de la unitat de cures pal·liatives del seu centre, agràiem que redirigeixi el correu a la persona adient.

- Per assegurar que només es respon un qüestionari per unitat, a l'enquesta li demanem el nom del centre, però les dades després seran tractades de manera anònima en la seva globalitat.

1.7. Qüestionari

ENQUESTA SOBRE EL SUPORT TRANSFUSIONAL EN MALALTS ONCOLÒGICS INGRESSATS A LES UNITATS DE CURES PAL·LIATIVES DE CATALUNYA.

A. SECCIÓ ORGANITZATIVA - CIRCUIT DE TRANSFUSIONS

- En quin entorn d'unitat de cures pal·liatives treballa? Hospital d'Aguts / Centre Sociosanitari
- Nom del centre:
- Si treballa en un centre sociosanitari: Pot realitzar la transfusió en el mateix centre?
1. Sí 2. No
- Tenen servei de transfusió propi al centre on treballa? 1. Sí 2. No 3. No ho sé
- Tenen dipòsit de sang al centre? (nevera específica amb temperatura controlada)
1. Sí 2. No 3. No ho sé
- En cas que realitzin transfusions al centre però no tinguin servei de transfusió propi... els concentrats d'hematies els proporciona...: hospital d'aguts de referència / directament banc de sang i teixits
- El personal d'infermeria rep formació específica pel procés de suport transfusional?
1. Sí 2. No 3. No ho sé
- Considera que el circuit de transfusions del seu centre és (pot marcar més d'una resposta): segur / àgil / pràctic / revisable / ineficient / insegur / poc àgil
- Com creu que podria millorar el circuit? Propostes de millora (respostes obertes):

- En cas que NO realitzin transfusions al centre... quan un malalt precisa suport transfusional es deriva habitualment a: H.Aguts de referència / H.Dia / Altres
- En cas que NO realitzin transfusions al seu centre, considera que aquest fet limita la realització de transfusions en casos en que clínicament podria estar indicada? Sí / no / a vegades

B. SECCIÓ CLÍNICA

En referència als malalts ONCOLÒGICS ingressats a la Unitat de Cures Pal·liatives on treballa, podria respondre les següents preguntes?

- Quin nombre d'ingressos solen tenir en un mes a la seva unitat?

<10 11-20 21-30 >30

- Quantes persones ingressades solen rebre suport transfusional en un mes?

Cap 1-5 persones 6-10 persones Més de 10 persones

- Quin nombre d'ingressos solen tenir en un any?

<100, 101-200, 201-300, >300

- Quantes persones ingressades solen rebre suport transfusional en un any?

Cap 1-5 6-15 16-30 >30

- Coneix quants concentrats d'hematies transfonen a l'any, aproximadament?

<10 11-20 21-40 >41

- Quina xifra d'Hemoglobina en sang sol ser indicació de suport transfusional en l'àmbit on treballa?

<7,5 g/dl <8g/dl 8-9 g/dl

- Quina sol ser la causa més freqüent de l'anèmia que motiva la transfusió?

- Hemorràgia tumoral
- Infiltració de moll d'os
- Mielosupressió per QT
- Altres:

- Des del seu punt de vista clínic i segons la seva experiència, diria que el suport transfusional és efectiu...

- ... en l'astènia? 1. Sí, sempre 2. Sí, sovint 3. Sí, a vegades 4. No, mai
- ... en la dispnea? 1. Sí, sempre 2. Sí, sovint 3. Sí, a vegades 4. No, mai
- ... en el delírium? 1. Sí, sempre 2. Sí, sovint 3. Sí, a vegades 4. No, mai
- .. en el benestar psíquic i capacitat de comunicació? 1. Sí, sempre 2. Sí, sovint 3. Sí, a vegades 4. No, mai

- Quin és el principal motiu clínic que el porta a transfondre un malalt?

- Allargar la supervivència del malalt
- Millorar l'astènia i la capacitat funcional
- Millorar la dispnea
- Millorar el benestar psíquic
- Altres:

I el segon segon en importància? I el tercer?

- Quin és el principal motiu que el porta a no transfondre?
 - Mal pronòstic vital a curt termini
 - Manca de resposta a les darreres transfusions
 - Accés venós perifèric no accessible i necessitat de via central
 - Necessitat de trasllat a un altre centre
 - Altres:
 I el segon motiu en importància? I el tercer?

- Indicaria suport transfusional en un malalt en les següents situacions?
 - Expectativa de vida de dies
 - 1. Sí, sempre 2. Sí, sovint 3. Sí, a vegades 4. No, mai
 - Expectativa de vida de setmanes
 - 1. Sí, sempre 2. Sí, sovint 3. Sí, a vegades 4. No, mai
 - Expectativa de vida de mesos
 - 1. Sí, sempre 2. Sí, sovint 3. Sí, a vegades 4. No, mai

- En cas que hagi realitzat transfusions, ha detectat efectes adversos transfusionals el darrer any? No / Sí, lleus / Sí, greus... Quants?

- Ha observat si els malalts transfosos presenten major sagnat tumoral post- transfusió? 1. Sí, sempre 2. Sí, sovint 3. Sí, a vegades 4. No, mai

- Globalment, diria que el suport transfusional és efectiu pel control de símptomes? 1. Sí, sempre 2. Sí, sovint 3. Sí, a vegades 4. No, mai

- Comentaris:

Li recordem que tota la informació que vostè ens proporciona serà tractada de manera anònima.

Moltes gràcies per la seva participació

ANNEX 2. Carta de presentació al pacient

Apreciat/da Sr/Sra:

Les persones que pateixen malalties oncològiques avançades sovint presenten anèmia. En aquests casos és freqüent realitzar transfusions de sang per controlar millor molèsties com el cansament o l'ofec. No obstant, pocs estudis han avaluat amb certesa quin és el benefici real de la transfusió. Com vostè ja sap, el producte sanguini prové de la donació anònima i generosa de la societat, i és important fer-ne un bon ús, tant per la persona donant com per la que ho rep. Així doncs, és rellevant conèixer en quins casos està indicat administrar-ne perquè aporta benefici pel malalt, i en quins casos és millor no administrar-ne perquè no seria beneficiós pel malalt i per tant no comportaria un bon ús.

Actualment estem realitzant un estudi anomenat "Efectivitat clínica de la transfusió d'hematies en malalts amb càncer avançat ingressats en una Unitat de Cures Pal·liatives" per tenir un millor coneixement del benefici de la transfusió de sang en aquesta situació. Se li demanarà si vol participar a l'estudi tant si ha decidit i consentit amb l'equip mèdic que es vol transfondre, com si s'ha decidit no transfondre, i el fet d'entrar a l'estudi no canvia en absolut la decisió. L'estudi avaluarà les molèsties relacionades amb l'anèmia, com la debilitat i l'ofec, i també es registraran dades analítiques i del seu historial mèdic. Es recolliran dades mitjançant un qüestionari curt de preguntes que formen part de la visita mèdica habitual. El qüestionari se li aplicarà 4 vegades en 2 setmanes (el dia que inicia la participació a l'estudi, a les 24-48h, als 7 dies i als 14 dies).

Considerem que és important promoure la investigació clínica per millorar l'atenció de persones com vostè. L'estudi no representa cap perill ni inconvenient per vostè, i no canvia la pràctica clínica habitual ni les decisions de transfondre o no transfondre, ni se li realitzaran més analítiques pel fet d'entrar a l'estudi.

Si ho desitja i ens autoritza, ens agradaria que participés en aquest estudi i ens facilités les seves dades. En cas que vostè no estigués en condicions de comprendre l'estudi i signar, es sol·licitarà al seu familiar de primer grau o representant legal que valori i signi per vostè, sempre i quan consideri que vostè ho faria.

Si després de llegir aquesta informació i parlar amb l'equip assistencial no desitja participar a l'estudi, o si més endavant decideix retirar-se, ho podrà fer en qualsevol moment i sense necessitat d'explicar els motius, i la seva decisió no afectarà l'atenció que està rebent.

La informació recollida a l'estudi serà totalment confidencial, essent només comunicable a l'equip assistencial que l'atén. Les seves dades s'introduiran a una base de dades protegida d'acord amb la Llei Orgànica 15/1999 de Protecció de Dades de Caràcter Personal.

Barcelona, 13 de gener de 2016

ANNEX 3. Consentiment informat

FORMULARI DE CONSENTIMENT INFORMAT

(Exemplar pel pacient i/o familiar de primer grau i/o representant legal)

Codi del pacient _____ Cognoms i nom: _____

En qualitat de:

PACIENT

FAMILIAR DE PRIMER GRAU O REPRESENTANT LEGAL DEL PACIENT (en cas que el pacient no estigui en condicions de comprendre l'estudi)

He llegit i comprès la informació que se m'ha facilitat i dono lliurement el meu consentiment per participar en l'estudi: **"Efectivitat clínica de la transfusió d'hematies en malalts amb càncer avançat ingressats en una Unitat de Cures Pal·liatives"**.

Cognoms i nom del pacient o familiar de primer grau/representant legal:

Data:

Signatura:

INVESTIGADOR / COL·LABORADORS

Certifico que he explicat personalment la naturalesa i els objectius de l'estudi: "**Efectivitat clínica de la transfusió d'hematies en malalts amb càncer avançat ingressats en una Unitat de Cures Pal·liatives**" al pacient i/o familiar/representant legal anteriorment esmentat.

Cognoms i nom _____

Data:

Signatura:

FORMULARI DE CONSENTIMENT INFORMAT

(Exemplar per l'equip investigador)

Codi del pacient _____ Cognoms i nom: _____

En qualitat de:

PACIENT

FAMILIAR DE PRIMER GRAU O REPRESENTANT LEGAL DEL PACIENT (en cas que el pacient no estigui en condicions de comprendre l'estudi)

He llegit i comprès la informació que se m'ha facilitat i dono lliurement el meu consentiment per participar en l'estudi: "**Efectivitat clínica de la transfusió d'hematies en malalts amb càncer avançat ingressats en una Unitat de Cures Pal·liatives**".

Cognoms i nom del pacient o familiar de primer grau/representant legal:

Data:

Signatura:

INVESTIGADOR / COL·LABORADORS

Certifico que he explicat personalment la naturalesa i els objectius de l'estudi: "**Efectivitat clínica de la transfusió d'hematies en malalts amb càncer avançat ingressats en una Unitat de Cures Pal·liatives**" al pacient i/o familiar/representant legal anteriorment esmentat.

Cognoms i nom _____

Data:

Signatura:

ANNEX 4. Quadern de recollida de dades

Codi pacient:

EDAT:		SEXE: 1.Home <input type="checkbox"/> 2.Dona <input type="checkbox"/>
DATA INGRÉS UCP:	REINGRÉS: 1. SI <input type="checkbox"/> 2. NO <input type="checkbox"/>	DATA ALTA:
PROCEDÈNCIA: 1.Domicili /2.Hospital Mar/3. Altres:		DESTÍ: 1.Domicili / 2.Llarga estada / 3.Èxitus / 4.Altres
DATA ÈXITUS: 1). < 1mes post-transfusió 2.) 1-3 mesos post-transfusió 3.) >3 mesos post-transfusió		
CAUSA d'èxitus potencialment relacionada amb acte transfusional (AT): 1. SI <input type="checkbox"/> 2. NO <input type="checkbox"/> Quina? 1. EAP 2. Sagnat actiu 3. Reacció transfusional 4. Altres:		
CAUSA d'èxitus potencialment relacionada amb anèmia: 1. SI <input type="checkbox"/> 2. NO <input type="checkbox"/>		
CAUSA d'èxitus: 1. Ins.hepàtica/2. Ins.renal /3.Ins.resp./4. Ins. Card/5. Sepsis/6. F.multiorg./7.Hemorrag /8.Altres		

Data diagnòstic neoplàsia (mes i any):
TUMOR PRIMARI: colon(153) / ano-rectal (154) / mama(174) / pulmó(162) / pàncrees(157) / pròstata(185) / gàstric(151) / v.biliars (156) / hepatocarcinoma(155) / ovari(183) / úter(179) / bufeta urinària(188) / ORL(161) / cervell(191) / Malaltia Hodgkin (201) / MM i immunoproliferatives(203) / leucèmia limfoide(204) / leucèmia mieloide(205) / leucèmia crònica(208) / altres oncològiques (xxx) / altres hematològiques (yyy) /desconegut(239)
EXTENSIÓ NEOPLÀSIA: 1.localitzada / 2.regional /3.disseminada / 4.desconegut.
QUIMIOTERÀPIA EN DARRERS 3 MESOS: 1. SI <input type="checkbox"/> 2. NO <input type="checkbox"/> Data última sessió QT:
RADIOTERÀPIA EN DARRERS 3 MESOS: 1. SI <input type="checkbox"/> 2. NO <input type="checkbox"/> Data última sessió RDT:

CAUSA PRINCIPAL ANÈMIA: 1. Hemorràgia (tumoral:sí/no) , 2. Carencial(dèf.B12/fòlic/ferro), 3. Infiltr. m.òs. 4. Mielosup.QT, 5. Mielosupr. RDT, 6. Hemòlisi, 7. I.r.cròn 8. M.hemat., 9.altres, 10. Multifact.,11. Desconeguda Gravetat de l'anèmia: <input type="checkbox"/> de lleu a greu (grau <4) <input type="checkbox"/> Extremadament greu (risc mort imminent) (grau 4)
MOTIU TRANSFUSIÓ: 1. Dispnea, 2.Astènia, 3.Dispnea i astènia, 4. Anèmia <8g asimptomàtica 5. altres:
DATA ACTE TRANSFUSIONAL (AT): Inici: _____ Fi: _____
Nº AT/PACIENT: _____ Nº Concentrats Hematies per AT: _____
GRAU D'URGÈNCIA: 1.Desesperada / 2.En el dia / 3.No urgent / 4.Urgent (1 hora)
AT MES PREVI: 1. SI <input type="checkbox"/> 2. NO <input type="checkbox"/> Data: _____ Efectivitat clínica: 1. SI <input type="checkbox"/> 2. Parcial <input type="checkbox"/> 3. NO <input type="checkbox"/>
REACCIONS TRANSFUSIONALS: 1. SI <input type="checkbox"/> 2. NO <input type="checkbox"/> Si sí: Tipus: 1. <input type="checkbox"/> greu 2. <input type="checkbox"/> lleu
Plaquetopènia pre-AT : 1. SI <input type="checkbox"/> 2. NO <input type="checkbox"/> T. Protombina: : 1. Normal <input type="checkbox"/> 2. Alterat (<60) <input type="checkbox"/>
Transfusió plaquetes en el mateix AT: 1. SI <input type="checkbox"/> 2. NO <input type="checkbox"/>
HB PRE AT (t₀): _____ data: _____ HB POST-AT (t₁ - t₂ - t₃) _____ data/es: _____

Voluntat de viure: 1. SI 2. NO DVA: 1. SI 2. NO

I.C.Charlson: IAM (1), I.Card (1), M.Art. perif (1), AVC (1), Demència (1), MPOC (1), M.Tx conn (1), Ulcus (1), Hepatop. lleu (1), DM (1), Hemiplègia (2), I.Ren.Cron mod/sev (2), DM complic (2), Neo sòlida (2), Leucèmia (2), Limfoma (2), Hepatop.cron mod/sev. (3), Neo sòlida M1 (6), VIH (6) Puntuació total: _____
FÀRMACS COAGULACIÓ PRE-AT: 1.àc. Tranexàmic / 2.àc. Aminocaproic / 3. Heparines / 4. Sintrom / 5. Warfarina / 6. Antiagregants / 7.Vit K / 8.EPO / 9. Nous anticoagulants orals / 10. Ferroteràpia (vo o ev) / 11. Altres / 12.Cap
FÀRMACS ASTÈNIA PRE-AT: 1. Dexametasona / 2. Metilfenidat / 3. Altres / 4. Cap
ANTIDEPRESSIUS PRE-AT: 1. SI <input type="checkbox"/> 2. NO <input type="checkbox"/> OPIOIDS: 1. SI <input type="checkbox"/> 2. NO <input type="checkbox"/>
TRACTAMENT REHABILITADOR: 1. SI <input type="checkbox"/> 2. NO <input type="checkbox"/>

	D0	D2	D7	D14
ASTÈNIA ¹	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
DISPNEA ¹	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
PS (ECOG 0-4) ²	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
CAPACITAT DE SEURE	0 = No 1 = Sí, amb ajuda 2 = Sí, autònom	0 = No 1 = Sí, amb ajuda 2 = Sí, autònom	0 = No 1 = Sí, amb ajuda 2 = Sí, autònom	0 = No 1 = Sí, amb ajuda 2 = Sí, autònom
CAPACITAT DE DEAMBULAR	0 = No 1 = Sí, amb ajuda 2 = Sí, autònom	0 = No 1 = Sí, amb ajuda 2 = Sí, autònom	0 = No 1 = Sí, amb ajuda 2 = Sí, autònom	0 = No 1 = Sí, amb ajuda 2 = Sí, autònom
DELÍRIUM	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Sí / No
ALENTIMENT MENTAL	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Sí / No
SOMNOLÈNCIA DIÛRNA ¹	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
DOLOR ¹	0 1 2 3 4	-	-	-
INSOMNI	0 1 2 3 4	-	-	-
HEMORRÀGIA	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Sí / No
BENESTAR	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
CGI -I (0-7) ³	-	0 1 2 3 4 5 6 7	0 1 2 3 4 5 6 7	-

¹ Escala Likert 0-4 (0: no, 1: lleu, 2: moderada, 3: intensa, 4: greu) ² Escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS), límits del 0 al 4 (0=asimptomàtic, 4=allitat el 100% del dia). ³ CGI-I: escala d'Impressió Clínica Global: 1: Molt millor, 2: Moderadament millor; 3: Lleument millor; 4: Sense canvis; 5: Lleument pitjor; 6: Moderadament pitjor; 7: Molt pitjor; 0: No avaluat

Dispnea: hi ha una causa diferent a l'anèmia que provoqui la dispnea: 1. SI 2. NO

Percepció subjectiva de millora amb la transfusió per part del pacient: 1. SI 2. NO

Hemorragia macroscòpica: origen tumoral / no tumoral. Tractament hemostàtic: RDT, antifibrinolític, disminució anticoagulació, retirada anticoagulació, vitamina K, adrenalina tòpica. Efectivitat tto 1. SI 2. NO

Procés intercurrent mèdic agut: 1. Sí 2. No Quin: S'ha realitzat tto específic? 1. SI 2. NO Bona resposta al tto: 1. SI 2. NO

Sedació terminal: 1. SI (dia _____) 2. NO **Exitus amb símptomes controlats:** 1. SI 2. NO 3. Parcial

ANNEX 5. Escales i instruments de mesura

5.1. Criteris diagnòstics d'astènia d'origen oncològic o fatiga relacionada con neoplasia, CIE-10.

A. Els símptomes següents s'han presentat tots o gairebé tots els dies en un període de 2 setmanes en l'últim mes:

– Cansament significatiu, disminució de l'energia o increment de la necessitat de descans, desproporcionat per a qualsevol canvi en el nivell d'activitat.

– Més almenys 5 dels següents:

- Queixes de debilitat generalitzada o pesadesa a les extremitats.
- Disminució de la concentració o atenció.
- Insomni o hipersòmia.
- Sensació de son no reparador.
- Reactivitat emocional marcada (per exemple, tristesa, frustració, etc).
- Dificultat per fer les tasques diàries atribuïdes al sentiment de fatiga.
- Percepció de problemes de la memòria de curt termini.
- Malestar persistent (hores) després d'esforç.

B. Els símptomes causen estrès significatiu o deteriorament social, ocupacional o en altres àrees importants de funcionalitat.

C. Hi ha evidència per la història, l'examen físic, les troballes de laboratori que aquests símptomes són conseqüència del càncer o del seu tractament.

D. Els símptomes no són primàriament conseqüència de trastorns psiquiàtrics com ara depressió major, trastorns de somatització, trastorn somatomorf o delírium.

5.2. Escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) (Oken MM et al, 1982)

- **ECOG 0:** El pacient es troba totalment asimptomàtic i és capaç de realitzar un treball i activitats normals de la vida diària.
- **ECOG 1:** El pacient presenta símptomes que li impedeixen realitzar treballs arduos, encara que realitza de manera normal les seves activitats quotidianes i treballs lleugers. El pacient només roman al llit durant les hores de son nocturn.
- **ECOG 2:** El pacient no és capaç d'exercir cap treball, es troba amb símptomes que l'obliguen a romandre al llit durant diverses hores al dia, a més de les de la nit, però que no superen el 50% del dia. L'individu satisfà la majoria de les seves necessitats personals sol.
- **ECOG 3:** El pacient necessita estar allitat més de la meitat del dia per la presència de símptomes. Necessita ajuda per a la majoria de les activitats de la vida diària com ara el vestir-se.
- **ECOG 4:** El pacient roman allitat el 100% del dia i necessita ajuda per a totes les activitats de la vida diària, com ara la higiene corporal, la mobilització al llit i fins i tot l'alimentació.

5.3. Escala d'impressió clínica global (Clinical Global Impression, CGI)

(Guy et al, 1976; Busner J et al, 2007)

Gravetat de la malaltia (CGI-S) (Severity)

Basant-se en la seva experiència clínica, quina és la gravetat de la malaltia en el moment actual?:

- 0. No avaluat
- 1. Normal, no malalt
- 2. Dubtosament malalt
- 3. Lleument malalt
- 4. Moderadament malalt
- 5. Marcadament malalt
- 6. Greument malalt
- 7. Entre els pacients més extremadament malalts

Millora global (CGI-I) (Impression)

Comparat amb l'estat inicial, com es troba el pacient a hores d'ara? (Puntuï la millora total independentment que al seu parer es degui o no per complet al tractament):

- 0. No avaluat
- 1. Molt millor
- 2. Moderadament millor
- 3. Lleument millor
- 4. Sense canvis
- 5. Lleument pitjor
- 6. Moderadament pitjor
- 7. Molt pitjor

5.4. Índex de Karnofsky

(Karnofsky et al, 1949; Yates JW et al, 1980)

- 100 Activitat normal. Asimptomàtic. Sense evidència subjectiva de malaltia.
- 90 Capaç de desenvolupar la seva activitat normal. Síntomes mínims de malaltia.
- 80 Activitat normal amb esforç. Alguns símptomes subjectius de malaltia.
- 70 Pot cuidar de sí mateix. Incapaç de desenvolupar la seva activitat normal o de fer el seu treball.
- 60 Requereix assistència ocasional, però capaç de cuidar-se a ell mateix.
- 50 Requereix assistència considerable i freqüent atenció mèdica.
- 40 Requereix assistència mèdica especial.
- 30 Greument inhàbil. Necessita hospitalització, però no es preveu una mort imminent.
- 20 Molt malalt. Hospitalització necessària. És precís un tractament de suporta actiu.
- 10 Moribund.
- 0 Mort.

5.5. Índex de Barthel (activitats bàsiques de la vida diària)

(Granger CV et al., 1969)

	Sense ajuda	Amb ajuda	No realitza
Beure d'un got	4	0	0
Menjar	6	0	0
Vestir-se part superior del cos	5	3	0
Vestir-se part inferior del cos	7	4	0
Posar-se òrtesi o pròtesi	0	-2	No aplicable
Activitats d'higiene	5	0	0
Rentar-se o banyar-se	6	0	0
Control d'orina	10	5 accidental	0
Control intestinal	10	5 accidental	0
Seure/aixecar-se llit/cadira	15	7	0
Utilització del WC	6	3	0
Entrar/sortir banyera o dutxa	1	0	0
Caminar 50 m en pla	15	10	0
Pujar/baixar tram d'escala	10	5	0
Si no camina, impulsa cadira rodes	5	0	No aplicable

Puntuació total (0 - 100) =

5.6. Índex de Comorbiditat de Charlson (versió original)

(Charlson M et al, J Chron Dis 1987)

	Puntuació
Infart de miocardi: Hi ha d'haver evidència en la història clínica que el pacient va ser hospitalitzat per aquest motiu, o bé evidències que van existir canvis a enzims i/o a ECG.	1
Insuficiència cardíaca: Hi ha d'haver història de dispnea d'esforç i/o signes d'insuficiència cardíaca a l'exploració física que van respondre favorablement al tractament amb digital, diürètics o vasodilatadors. Els pacients que estiguin prenent aquests tractaments però no puguem constatar que va haver-hi millora clínica dels símptomes i/o signes no s'inclouran com a tals.	1
Malaltia arterial perifèrica: Inclou claudicació intermitent, intervinguts de by-pass arterial perifèric, isquèmia arterial aguda i aquells amb aneurisme de l'aorta (toràcica o abdominal) de > 6 cm diàmetre.	1
Malaltia cerebrovascular: Pacients amb AVC amb mínimes seqüeles o AVC transitori.	1
Demència: Pacients amb evidència a la història clínica de deteriorament cognitiu crònic.	1
Malaltia respiratòria crònica: Ha d'existir evidència a la història clínica, a l'expl.física i en expl. complement. de qualsevol malaltia respiratòria crònica, incloent MPOC i asma.	1
Malaltia del teixit connectiu: Inclou lupus, polimiositis, mal.mixta, polimiàlgia reumàtica, arteritis cel. gegants i artritis reumatoide.	1
Úlcera gastroduodenal: Inclou aquells que han rebut tractament per un ulcus i aquells que van tenir sagnat per úlceres.	1
Hepatopatia crònica lleu: Sense evidència d'hipertensió portal, inclou pacients 1amb hepatitis crònica.	1
Diabetis: Inclou els tractats amb insulina o hipoglicèmians però sense complicacions tardanes, no s'hi inclouran els tractats únicament amb dieta.	1
Hemiplègia: Evidència de hemiplègia o paraplègia com a conseqüència d'un AVC o una altra condició.	2
Insuficiència renal crònica moderada / severa: Inclou pacients en diàlisi, o bé amb creatinines > 3 mg/dl objectivades de forma repetida i mantinguda.	2
Diabetis amb lesió en òrgans diana: Evidència de retinopatia, neuropatia o nefropatia, s'inclouen també antecedents de cetoacidosis o descompensació hiperosmolar.	2
Tumor o neoplàsia sòlida: Inclou pacients amb càncer però sense metàstasi documentades.	2
Leucèmia: Inclou leucèmia mieloide crònica, leucèmia limfàtica crònica, policitemia vera, altres leucèmies cròniques i totes les leucèmies agudes.	2
Limfoma: Inclou tots els limfomes, Waldstrom i mieloma.	2
Hepatopatia crònica moderada / severa: amb evidència d'hipertensió portal (ascitis, varius esofàgiques o encefalopatia).	2
Tumor o neoplàsia sòlida amb metàstasi.	6
SIDA definit: No inclou portadors asimptomàtics.	6
Índex de Comorbiditat (suma puntuació total)	

ANNEX 6. Aprovació del protocol pel CEIC



Informe del Comit     tico de Investigación Clínica

Dofia M   Teresa Navarra Alcrudo Secretaria del Comit     tico de Investigación Clínica del Parc de Salut Mar.

CERTIFICA

Que   ste Comit   ha evaluado el proyecto de investigación clínica n   2016/6674/I titulado "ESTUDI DE L'EFFECTIVITAT CLÍNICA DEL SUPORT TRANSFUSIONAL D'HEMATIES EN EL MALALT AMB C  NCER AVANÇAT I TERMINAL.", propuesto por la Dra. CRISTINA FARRIOLS DANÉS, del Servicio de Oncología del Hospital de la Esperanza.

Que adjunta documento de consentimiento informado

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y est  n justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

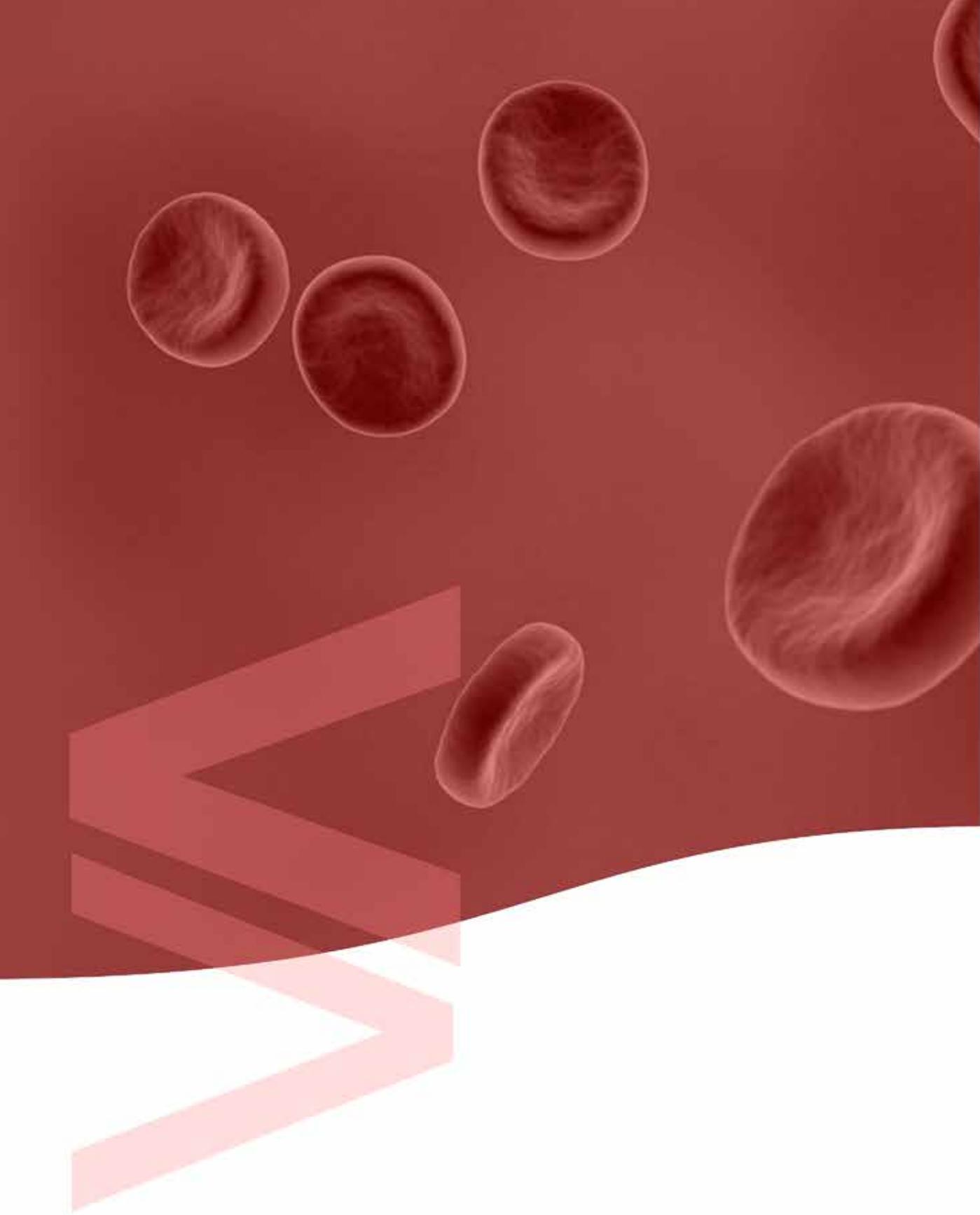
La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas que se solicitan est  n plenamente justificadas.

Y que éste Comité acepta que dicho proyecto de investigación sea realizado en el Hospital de la Esperanza por la Dra. CRISTINA FARRIOLS DANÉS, como investigadora principal tal como recoge el ACTA de la reunión del día 12 de Abril de 2016

Lo que firmo en Barcelona, a 2 de Mayo de 2016

Firmado:
Dofia M   Teresa Navarra Alcrudo



UAB
Universitat Autònoma
de Barcelona