



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>

PREDICCIÓN DE MORTALIDAD DEL PACIENTE INGRESADO EN UCI: DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN NUEVO MODELO PRONÓSTICO

M^a Pilar Gracia Arnillas

Barcelona, 2016



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

TESIS DOCTORAL

PREDICCIÓN DE MORTALIDAD DEL PACIENTE INGRESADO EN UCI: DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN NUEVO MODELO PRONÓSTICO

Doctorando:

M^a Pilar Gracia Arnillas
Especialista en Medicina Intensiva

Director:

Dr. Francisco Álvarez-Lerma
Jefe de Sección Medicina Intensiva

Tutor:

Juan Pedro-Botet Montoya
Jefe de Sección Medicina Interna

Departament de Medicina
Programa de Medicina

Barcelona 2016



**Universitat Autònoma
de Barcelona**



Universitat Autònoma
de Barcelona

Francisco Álvarez-Lerma,

Profesor asociado del departamento de Medicina de la Universidad Autònoma de Barcelona.

HACE CONSTAR,

Que la tesis Doctoral **PREDICCIÓN DE MORTALIDAD DEL PACIENTE INGRESADO EN UCI: DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN NUEVO MODELO PRONÓSTICO**, presentada por la licenciada **M^a Pilar Gracia Arnillas**, y dirigida por mí, representa una gran aportación al tema y reúne los méritos suficientes para ser presentada y defendida delante del tribunal correspondiente.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Barcelona, a 20 de Julio 2016.

Dr. Francisco Álvarez-Lerma
Director de la tesis



Universitat Autònoma
de Barcelona

Pedro Botet Montoya,

Catedrático de Medicina del departamento de Medicina de la Universidad Autònoma.

HACE CONSTAR,

Que la tesis Doctoral **PREDICCIÓN DE MORTALIDAD DEL PACIENTE INGRESADO EN UCI: DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN NUEVO MODELO PRONÓSTICO**, presentada por la licenciada **M^a Pilar Gracia Arnillas**, y tutorizada por mí, representa una gran aportación al tema y reúne los méritos suficientes para ser presentada y defendida delante del tribunal correspondiente.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Barcelona, a 20 de Julio de 2016.

Dr Juan Pedro-Botet Montoya
Tutor de la tesis

Cuando miras atrás y recuerdas tu vida, las mayores alegrías son las vividas con la familia. A mis padres, por enseñarme que con esfuerzo, trabajo y constancia nada es imposible, y a mis hermanos, por todo lo compartido.

A Monder y a mis pequeños Clara, Pol y Álex porque lo son todo para mí y han sufrido con comprensión las ausencias e instantes robados de cada página escrita.

*“Cada persona que pasa por nuestra vida es única.
Siempre deja un poco de sí y se lleva un poco de nosotros”
Jorge Luis Borges*

Muchas gracias a todas aquellas personas que siempre han estado a mi lado apoyándome y dando lo mejor de sí para que siga progresando tanto en lo personal como en lo profesional. A todos y cada uno de ellos gracias por haberme animado y ayudado a conseguir hacer de la tesis, una realidad.

En primer lugar debo agradecer al Dr Francisco Álvarez Lerma por su dirección, sus consejos, su apoyo y dedicación durante estos años, no cabe duda que sus aportaciones han enriquecido este trabajo. Además le estoy muy agradecida por las oportunidades que me ha brindado a lo largo de mi trayectoria profesional. Hago extensivo el agradecimiento a mi tutor Dr Juan Pedro Botet por su accesibilidad y predisposición durante la realización de esta tesis.

Quisiera agradecer y hacer una mención especial a todos los miembros que participan en el Grupo Envin-Helics y a cuantos han contribuido a conseguir que este registro se haya convertido en una poderosa base de datos. De manera especial quiero agradecer a la Dra Mercedes Palomar y reconocer su gran labor y trabajo en la creación del mismo. Gracias también al resto de equipo coordinador del registro al Dr. Perico Olaechea, Dr Xavier Nuvials, Dra Mercedes Catalán, Dra Iratxe Seijas y Dr Ricardo Gimeno, por brindarme la oportunidad de formar parte de vuestro grupo y por vuestra valiosa colaboración.

Estoy especialmente agradecida de mis amigos y compañeros de la UCI del Hospital del Mar que de una manera u otra han sido claves en mi vida profesional y personal. Al Dr Joan Nolla por su incansable entusiasmo compartiendo sus conocimientos y experiencias de gran valor, a la Dra Antonia Vázquez por acompañarme tan de cerca en mis inicios de la medicina intensiva y ser un pilar fundamental en mi formación, a la Dra Yolanda Díaz por transmitirme desde el primer momento confianza y prestarme apoyo en todo momento y a la Dra Ana Zapatero por el especial cariño que le tengo habiendo pasado de ser mi residente a una buena compañera de trabajo. Y a los que se han sumado más recientemente, Dra Irene Dot por su buen compañerismo en momentos importantes de mi vida,

a la Dra Puri Pérez por el soporte compartido en la parte final de la burocracia y a la Dra Judith Marin por mantener encendido el motor del servicio en la línea de investigación. Y mi más profundo agradecimiento al Dr Felipe Solsona por su calidad tanto humana como profesional, por sus enseñanzas, y por la confianza y apoyo que depositó en mí. Tampoco habría sido posible llegar hasta aquí sin el apoyo del Dr Joan Ramon Masclans que me ha dado el empujón necesario para llevar a cabo esta tesis, le estoy muy agradecida por su estímulo, ánimo y por haberme brindado todas las facilidades para realizar este trabajo. También mi más sincero agradecimiento a Marta Gas por ofrecerme siempre su valiosa y desinteresada ayuda.

Finalmente, no puede faltar mi reconocimiento a Sergio Mojal y Montserrat Martínez, por su paciencia y generosidad a lo largo de todo el análisis estadístico.

A todos ellos, muchísimas gracias.

“Podemos saber poco del futuro, pero lo suficiente para darnos cuenta de que hay mucho que hacer.”

Alan Turing

“Ninguna situación es tan grave que no sea susceptible de empeorar.”

Federico II

“La vida es un juego de probabilidades; si fuera una apuesta no intervendrías en ella”

Tom Stoppard

ABREVIATURAS

- APACHE II.** *Acute physiology and Chronic Health Evaluation II*
- AEMPS.** Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).
- ASP.** *Active Server Pages*
- BIC.** *Bayesian information criterion*
- BOD.** Bacteriemia de origen desconocido
- BRCV.** Bacteriemia relacionada con catéter venoso central
- CC.** Cardiocirculatorio
- CDC.** *Centers for Disease Control*
- CEIC.** Comité ético de investigación clínica
- Com.** Comunidad
- CVC.** Catéter venoso central
- Dig.** Digestivo
- DVE.** Derivación ventricular externa
- ENVIN.** Estudio Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales
- ESICM.** *European Society of Intensive Care Medicine*
- GCS.** *Glasgow coma scale*
- HELICS.** *Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance*
- Hemat.** Hematológico
- IC.** Intervalo de confianza
- ID.** Inmunodepresión
- IRAS.** Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria
- IU-SU.** Infección urinaria asociada a sonda urinaria
- Ln[ODDS(APACHE)].** Logaritmo neperiano del *logit* estimado a partir del valor de APACHE II reescalado a una escala de 0,01 a 0,99.
- M.** Mujer
- Metab.** Metabólico
- MPM.** *Mortality Prediction Model*
- MSSI.** Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad
- NAVM.** Neumonía asociada a Ventilación mecánica
- Neuro.** Neurológico
- NIH.** *National Institute of Health*
- NMP.** Nuevo modelo predictivo
- NnoVM.** Neumonía no relacionada con ventilación mecánica
- NRI.** *Net Reclassification Improvement*
- OR.** Odds ratio
- PAS.** Presión arterial sistólica
- PAM.** Presión arterial media

- PVC.** Presión venosa central
- QRP.** Cirugía programada
- QRU.** Cirugía urgente
- Quem.** Quemados
- Resp.** Respiratorio
- SAPS II.** *Simplified Acute Physiology Score*
- SARM.** *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina
- SCA.** Síndrome coronario agudo
- SDRA.** Síndrome distress respiratorio del adulto
- SEMICYUC.** Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias
- SOFA.** *Sequential Organ Failure Assesment*
- SQL.** *Structured Query Language*
- SS.** Centro sociosanitario
- SU.** Sonda urinaria
- TDE.** Técnicas de depuración extrarrenal
- TQB.** Traqueobronquitis
- Tte.** Trasplante
- UCI.** Unidad de Cuidados Intensivos
- UH.** Unidad de hospitalización
- V.** Varón
- VMI.** Ventilación mecánica invasiva
- VMNI.** Ventilación mecánica no invasiva

TABLA DE CONTENIDO

11	AGRADECIMIENTOS
15	ABREVIATURAS
23	1 INTRODUCCIÓN
23	1.1 LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS Y EL PACIENTE CRÍTICO
25	1.2 PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CRÍTICOS
25	1.2.1 Historia de los índices pronósticos
26	1.2.2 Generalidades de los índices pronósticos
27	1.2.3 Utilidad de los índices pronósticos
28	1.2.4 APACHE II
30	1.2.5 Otros índices pronósticos
31	1.3 MORTALIDAD INTRAUCI
32	1.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS
35	2 HIPÓTESIS
37	3 OBJETIVOS
37	3.1 OBJETIVO PRINCIPAL
37	3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS
39	4 MATERIAL Y MÉTODO
39	4.1 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO
39	4.2 DEFINICIÓN DE CASO
39	4.3 ÁMBITO
39	4.4 PERIODO DE ESTUDIO
39	4.5 PERIODO DE SEGUIMIENTO
40	4.6 CARACTERÍSTICAS DEL REGISTRO ENVIN-HELICS
40	4.7 METODOLOGÍA DE RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN

40	4.8 VARIABLES DEL ESTUDIO
40	4.8.1 Datos de filiación
41	4.8.2 Datos demográficos
41	4.8.3 Tiempos asistenciales
41	4.8.4 Nivel de gravedad
41	4.8.5 Variables previas al ingreso
42	4.8.6 Factores de riesgo durante el ingreso.
43	4.8.7 Infecciones
45	4.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO
45	4.9.1 Base de datos
45	4.9.2 Esquema de análisis de los datos
51	5 RESULTADOS
51	5.1 CARACTERÍSTICAS DE LAS UCI INCLUIDAS EN EL ESTUDIO
51	5.2 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO (<i>Case mix</i>)
54	5.3 FACTORES ASOCIADOS A GRAVEDAD
56	5.4 INFLUENCIA DE LA EDAD EN EL PRONÓSTICO
57	5.5 INFLUENCIA DE LA PATOLOGÍA DE BASE EN EL PRONÓSTICO
58	5.6 INFLUENCIA DEL APACHE II EN EL PRONÓSTICO
59	5.7 INFLUENCIA DE LAS INFECCIONES RELACIONADAS CON LA ASISTENCIA SANITARIA EN EL PRONÓSTICO
60	5.8 POBLACIÓN DEL GRUPO ESTIMACIÓN Y VALIDACIÓN
60	5.8.1 División aleatoria de la muestra
61	5.8.2 Características población grupo estimación y validación
62	5.9 MORTALIDAD EN EL GRUPO DE ESTIMACIÓN (<i>Case mix de pacientes fallecidos en UCI</i>)
65	5.9.1 Análisis multivariado de factores relacionados con la mortalidad global intraUCI en la muestra de estimación
66	5.10 VALIDACIÓN DEL APACHE II COMO MODELO DE REFERENCIA DE VALORACIÓN PRONÓSTICA
66	5.10.1 Discriminación del APACHE II
67	5.10.2 Calibración del APACHE II

69	5.11 NUEVO MODELO PREDICTIVO DE VALORACIÓN PRONÓSTICA
69	5.11.1 Calculado durante el ingreso (NMP_1)
70	5.11.2 Calculado en las primeras 24 horas del ingreso (NMP_0)
71	5.12 VALIDACIÓN DEL NUEVO MODELO PREDICTIVO DE VALORACIÓN PRONÓSTICA
71	5.12.1 Del calculado durante el ingreso (NMP_1)
74	5.12.2 Del calculado en las primeras 24 horas del ingreso (NMP_0)
77	5.13 COMPARACIÓN DEL PODER DISCRIMINATIVO DEL APACHE II FRENTE AL NMP_1 Y NMP_0
77	5.13.1 APACHE II vs NMP_1
78	5.13.2 APACHE II vs NMP_0
81	6 DISCUSIÓN
81	PREDICCIÓN DE MORTALIDAD DEL PACIENTE INGRESADO EN UCI
89	DESARROLLO Y VALIDACIÓN DEL NUEVO MODELO PRONÓSTICO
97	7 CONCLUSIONES
99	8 BIBLIOGRAFÍA
113	9 ANEXOS

INTRODUCCIÓN

El manejo del paciente grave es un reto para los médicos tanto por su complejidad como por su riesgo vital. Estos pacientes presentan unas características diferenciales del resto de pacientes hospitalizados, precisan de complejos aparatos y sistemas de elevada tecnología que se concentran en los Servicios o Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), consumen una gran cantidad de recursos y son pacientes muy inestables con un elevado riesgo de fallecer. Hay pocos estudios publicados que evalúen las características de los pacientes que ingresan en la UCI y su potencial asociación con la mortalidad. En estos estudios se ha determinado que la gravedad de la enfermedad aguda (expresada a través de diferentes marcadores de compromiso multiorgánico), la edad y el estado de salud anterior a la enfermedad actual, son los principales determinantes del pronóstico de supervivencia hospitalaria de los pacientes ingresados en UCI^{1,2}.

A pesar que las UCI están dotadas de recursos y equipamiento dirigidos a la atención del paciente grave, la mortalidad que se sigue reportando es elevada³ y oscila entre el 10-20% dependiendo de las poblaciones analizadas y la gravedad de los pacientes ingresados. A lo largo de los años se han propuesto diferentes escalas que determinan la gravedad del paciente al ingreso en UCI y se han relacionado con la mortalidad. Sin embargo la evolución de los pacientes no depende sólo de las condiciones previas o presentes en el momento del ingreso sino que también está influenciada por otros factores que aparecen durante la estancia en UCI. Identificar los factores que pueden aparecer durante la estancia y que influyen en la evolución de los pacientes nos permitiría ser más eficientes al evitar su aparición, corregir de forma precoz los que son modificables, y también poder disponer de más elementos que ayuden en el manejo y en la decisión de limitar el tratamiento en el paciente crítico.

1.1 LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS Y EL PACIENTE CRÍTICO

Las UCI son Servicios de carácter polivalente, que funcionan en íntima conexión con los demás servicios hospitalarios y atienden tanto a pacientes médicos como quirúrgicos, con el denominador común de su carácter crítico y potencialmente recuperable. El concepto de cuidados intensivos se refiere tanto a la vigilancia intensiva como al tratamiento intensivo. El objetivo del tratamiento es restablecer el funcionamiento de un sistema orgánico vital alterado a la vez que se aplica el tratamiento causal de la enfermedad de fondo, garantizando posteriormente una calidad de vida en condiciones aceptables.

Tradicionalmente, son cuatro las características básicas que definen al paciente crítico: enfermedad grave, reversibilidad potencial de la enfermedad, necesidad de asistencia y

cuidados de enfermería continuos y necesidad de una área tecnificada (UCI). Estos enfermos consumen recursos y disponibilidad de personal, que generalmente responden a una sistemática de trabajo protocolizado con altos niveles de dedicación según tipo de enfermo. Alrededor del 15% de los enfermos ingresados en UCI tiene una baja probabilidad de supervivencia o sólo muestran una recuperación que es temporal⁴, requiriendo un porcentaje elevado de recursos en su atención. Y además, tal como lo expresó *Rapin*⁵ “Un gran porcentaje de los recursos destinados a los cuidados críticos es devorado en la atención de pacientes en sus últimos meses de vida”.

En 1983, la primera Conferencia de Consenso⁶ sobre medicina crítica condujo al *National Institute of Health* (NIH) a señalar, que la práctica clínica ha conducido a expandir las indicaciones de ingreso en las unidades de pacientes críticos. De tal manera que los criterios clínicos de ingreso en UCI, han ido variando a raíz del desarrollo alcanzado en dichas unidades, como resultado del mejor conocimiento fisiopatológico y terapéutico del enfermo crítico. Anteriormente, el ingreso en UCI se había reservado a pacientes en los que se estaba prácticamente seguro de su condición médica reversible, con una previsión razonable de recuperación de la misma. Sin embargo, la nueva tecnología junto con los cambios demográficos y sociales actuales, han favorecido que se amplíe el abanico de pacientes candidatos a ingresar en UCI, incluyendo a pacientes de mayor edad y afectos de múltiples patologías asociadas, así como a pacientes con peor situación clínica y funcional previa al ingreso en UCI. Por lo tanto, ya no sólo se tratan casos de patología aguda grave, sino también pacientes con patología crónica agudizada. Este cambio plantea una situación que puede afectar a la mortalidad en la UCI. Además, tal y como describió *Knaus*⁷, aproximadamente un 24% de los enfermos admitidos en UCI ingresan sólo para monitorización o para optimización de cuidados de enfermería, sin necesidad de un tratamiento más agresivo.

La calidad y eficiencia de una UCI ante la complejidad que reviste, debe ser continuamente reevaluada. Examinar la objetividad de los criterios de admisión y alta, a través de la mortalidad ajustada por gravedad, constituyen una buena herramienta para readecuar y definir apropiadamente la utilización de dicha UCI. Las escalas de gravedad son herramientas útiles para determinar la magnitud de una condición clínica y de esta manera establecer el pronóstico del paciente. Sin embargo, hay que destacar que éstas no se han diseñado para determinar criterios de admisión a estas unidades, ni para decidir conductas diagnósticas ni terapéuticas de acuerdo a la puntuación obtenida⁸.

1.2 PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CRÍTICOS

En la atención de enfermos graves, es necesario disponer de uno o más indicadores que faciliten de una manera objetiva la categorización en términos de gravedad. El planteamiento que hizo Oster⁹ hace años, sigue actualmente vigente. Planteaba que la gravedad de un proceso patológico no puede medirse por su origen, sino por las respuestas que desencadena sobre el conjunto de mecanismos fisiológicos del individuo; entidades diferentes pueden provocar alteraciones funcionales y/o anatómicas orgánicas que condicionan un estado crítico similar y una evolución vital semejante. En UCI, el médico necesita realizar una evaluación rápida de la gravedad del paciente en el momento de su ingreso, dicha evaluación no debe ser sólo la que le da su experiencia o intuición, sino que debe contar con un sistema objetivo y capaz de ser comparativo con la evaluación de otros centros. En esto se basan los índices pronósticos, sistemas de evaluación puntuables que incluyen distintas variables referidas a condiciones del paciente crítico, que pueden predecir la mortalidad del mismo.

Los pacientes que ingresan en la UCI son un grupo heterogéneo y dinámico, que además de sufrir una enfermedad grave, pueden presentar disfunción de múltiples órganos y tener problemas médicos coexistentes, que les hacen tener un riesgo elevado de morir. Para optimizar el manejo y cuidado del paciente crítico, es muy útil conocer los factores de riesgo asociados con la mortalidad. El poder establecer un pronóstico en relación con la evolución de las enfermedades, es una parte integral del cuidado médico para predecir la supervivencia esperada, ya que esto puede ayudar a definir criterios de ingreso en UCI, racionalizar la atención médica según el grado de necesidad y distribuir los recursos sanitarios eficientemente. Los médicos necesitan conocer el beneficio y efectos de los tratamientos aplicados para recomendar un curso de actuación y compartir decisiones con otros profesionales, con los pacientes y sus familiares.

La predicción de la mortalidad se considera una poderosa herramienta de gestión, ya que permite evaluar el desempeño de la UCI y la relación coste-beneficio de los actos diagnósticos y terapéuticos llevados a cabo en las mismas.

1.2.1 Historia de los índices pronósticos

Durante muchos años, se han utilizado sistemas pronósticos simples, tales como el test de Apgar para anticipar problemas en el recién nacido, la clasificación *Child-Pugh*¹⁰ para predecir la evolución de los pacientes cirróticos, y los criterios de *Ranson*¹¹ para predecir la supervivencia en la pancreatitis aguda. El uso exitoso de estos índices de predicción, estimuló el desarrollo de modelos pronósticos en otros campos de la medicina, en especial, en el ámbito del paciente crítico.

La importancia de contar con instrumentos que permitan pronosticar la evolución de los pacientes, despertó el interés de la comunidad científica internacional. En la Conferencia de Consenso sobre Cuidados Críticos NIH en el año 1983¹² se formularon las siguientes recomendaciones:

“La combinación de enfermedades que comprometen la vida, recursos limitados, técnicas terapéuticas y de monitorización invasivas y los altos costos, imponen la necesidad de contar con datos adecuados en los cuales hay que basar las decisiones y establecer prioridades. Las investigaciones deben estar destinadas a determinar de qué manera, la UCI puede ser utilizada para el máximo beneficio de los pacientes críticos. Tales investigaciones deben incluir procedimientos destinados a seleccionar a los pacientes, para así no negar el ingreso a pacientes que pueden beneficiarse de la atención en estas unidades, así como tampoco excluir a aquellos que no tienen un beneficio razonable con el tratamiento. En este sentido, se deben estimular las investigaciones destinadas a desarrollar predictores pronósticos en función de las condiciones de presentación, diagnósticos y otras variables fisiológicas agudas”.

Con este objetivo, se han desarrollado a lo largo de los años diferentes sistemas pronósticos a partir de parámetros fisiológicos que se correlacionan con la evolución, en base al análisis estadístico y/o a la opinión de expertos.

1.2.2 Generalidades de los índices pronósticos

Los índices pronósticos, una vez creados, deben cumplir las siguientes condiciones para que se consideren fiables: discriminación aceptable, calibración adecuada y validación (especificidad predictiva):

La discriminación es la condición que describe con exactitud una predicción dada, cuando predice una mortalidad del 90 % y ocurre una mortalidad del 90%. Esta evalúa en qué grado el modelo distingue a los pacientes que sobreviven de los que mueren. Como medida estadística de discriminación se utiliza el área bajo la curva operativa del receptor (ROC), que representa la proporción de riesgo superior de muerte en el paciente que fallece, con respecto a los pacientes supervivientes. A partir de un área ROC con valores por encima de 0,7 un modelo se considera aceptable¹³.

La calibración compara el número estimado de defunciones según la probabilidad de morir con el número real observado, por grupos de pacientes. Dicho de otra forma, si 100 pacientes tienen una probabilidad de morir del 25% ¿mueren aproximadamente 25 pacientes? Si no es así, el modelo no está bien calibrado. La prueba estadística que evalúa

la calibración es la de *Hosmer-Lemeshow*, que compara el número de defunciones y de supervivencia esperadas y observadas².

La validación de una escala es la comprobación en la práctica de su poder de predicción, o sea su capacidad de calibración y discriminación¹⁴. En la creación de una nueva escala se debe intentar demostrar su especificidad predictiva apoyados por diversos métodos de significación y validación.

1.2.3 Utilidad de los índices pronósticos

Los sistemas de calificación de la gravedad de la enfermedad, tienen cuatro propósitos principales. Primero se usan en estudios clínicos controlados y aleatorizados y otras investigaciones clínicas. Su segundo propósito, es cuantificar la gravedad de la enfermedad para tomar decisiones relacionadas con el sistema administrativo del hospital y el cuidado de la salud, tales como la asignación de recursos. El tercer propósito, consiste en valorar el funcionamiento de la UCI y comparar la calidad del cuidado en diferentes UCI y dentro de una misma respecto del tiempo. Y el cuarto, es valorar el pronóstico de pacientes individuales para ayudar a las familias y médicos a tomar decisiones sobre el cuidado en la UCI.

La hipótesis general que sustenta el uso de estos sistemas, establece que las variables clínicas que pueden valorarse al ingresar en UCI anticipan la supervivencia y otros resultados finales de pacientes graves. Esto se basa en la observación que la edad creciente, la presencia de una comorbilidad crónica subyacente y las anomalías cada vez más complejas de la fisiología de sujetos graves, se acompañan de mayor mortalidad. Casi en todos los sistemas, se emplea la medición más anormal de una variable fisiológica en las primeras 24 horas del ingreso en UCI.

En la actualidad se puede hablar ya de múltiples generaciones de índices o marcadores pronósticos en cuidados intensivos, desde aquellos que evalúan una sola función u órgano, por ejemplo la escala de coma de Glasgow (GCS) para la evaluación de pacientes con traumatismo craneoencefálico¹⁵, la de *Killip y Kimball*¹⁶ que relaciona el pronóstico con el grado de insuficiencia ventricular izquierda en pacientes con infarto agudo de miocardio, la escala de *Hunt y Hess*¹⁷ para pacientes con hemorragia subaracnoidea, entre otras muchas. Existen escalas multifactoriales para grupos específicos de pacientes; el marcador de Trauma (*Trauma Score*) para pacientes politraumatizados¹⁸, y finalmente los índices multifactoriales para todo tipo de pacientes ingresados en la UCI. De estos últimos los sistemas que se utilizan más a menudo en adultos graves son el APACHE II “*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*”¹⁹, SAPS II “*Simplified Acute Physiology Score*”²⁰, MPM II “*Mortality Prediction Model*”²¹ y SOFA “*Sequential organ failure assessment*”. Estos

sistemas se correlacionan estrechamente con la gravedad de la enfermedad, y esto es lo que han objetivado muchos estudios de validación de todo el mundo^{22,23}. A pesar de ello, no hay que olvidar que todos estos sistemas tienen un índice de error al clasificar a los supervivientes y a quienes fallecen, que puede deberse a:

- Exclusión de factores potentes que influyen en el resultado final que no son posibles de medir o no se midieron al ingresar en UCI,
- Exclusión de complicaciones que ocurren durante el ingreso en UCI
- Exclusión de efectos del tratamiento que modifican el resultado final.

Estos sistemas, además tienen sus limitaciones. Se han desarrollado utilizando bases de datos de pacientes ya ingresados en UCI y no, del conjunto de enfermos en los que se va a tomar la decisión de ingreso en la unidad de críticos, por lo que usarlos para una estimación precisa e irrevocable podría conllevar a error en el momento de decidir el ingreso en UCI. Además se han creado a partir de grupos de pacientes, por lo que la estimación del pronóstico de un paciente individual es compleja y controvertida. Un paciente que podría ingresar en la UCI y tiene una probabilidad muy baja de mortalidad estimada, podría tener una probabilidad real más alta de mortalidad si se le niega el ingreso en UCI.

1.2.4 APACHE II

Fue descrito por *Knaus*¹⁹, basándose en la hipótesis que la gravedad del enfermo podía medirse cuantificando el grado de anormalidad de múltiples variables fisiológicas. La construcción de dicho índice, se basó en medidas fisiológicas objetivas, disponibles en la mayoría de los hospitales e independientes del tratamiento, de forma que pudiera ser válido para un amplio rango de diagnósticos y fuera fácil de usar.

El APACHE II consta de dos partes, la primera realiza una cuantificación del estado agudo de gravedad basado en la valoración de 34 parámetros clínicos y bioquímicos. Dichos parámetros reflejan el grado de alteración de los siete sistemas fisiológicos principales: cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, renal, metabólico, hematológico y neurológico. Se trata de parámetros sencillos, tales como la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la creatinina sérica. A cada parámetro se asigna de 0 a 4 puntos según la mayor o menor desviación de la normalidad que presentan. Las variables de las que no se dispone valor se consideran como normales. Un segundo apartado, valora el estado de salud considerando el estado funcional y requerimientos de atención médica durante los seis meses previos al ingreso en la UCI, clasificando a los enfermos en 4 grupos:

- Grupo A: pacientes sin limitación funcional previa
- Grupo B: pacientes con leve limitación funcional previa
- Grupo C: pacientes con moderada limitación funcional previa
- Grupo D: pacientes con severa limitación funcional previa, incluyendo a pacientes encamados en instituciones hospitalarias.

El problema al que se ha enfrentado este score es que resulta excesivamente complejo, por lo que se ha usado de guía para el desarrollo de nuevos índices de gravedad más sencillos.

1.2.4.1 APACHE II simplificado

Sin perder precisión en la medida de la gravedad del APACHE II, se reducen a doce el número de variables incluidas y se modifica el peso específico de las variables, para aumentar la importancia relativa que se le asigna al estado de conciencia y a la insuficiencia renal aguda. Se incorpora la edad y se cuantifica el estado de salud previo. Consta de los tres siguientes apartados (anexo 1):

- 1.** La primera parte, valora la desviación de la normalidad de 12 variables fisiológicas, puntuando cada una de ellas de 0 a 4 puntos, excepto el nivel de conciencia que puede sumar hasta 12 puntos y el valor de la creatinina sérica que en caso de insuficiencia renal aguda puntúa doble, de 0 a 8 puntos.
- 2.** La segunda parte, cuantifica el peso específico de la edad del enfermo, supone desde 0 puntos cuando la edad es inferior a 44 años, hasta 6 puntos para los pacientes mayores de 74 años.
- 3.** El tercer apartado, valora el estado de salud previo. Se asignan 5 puntos cuando el paciente tiene historia de una insuficiencia orgánica severa o inmunosupresión y se trata de un paciente no quirúrgico o sometido a cirugía de urgencia. Se asignan 2 puntos, si se ha efectuado cirugía electiva.

La puntuación total del APACHE II simplificado se obtiene sumando los puntos correspondientes a cada uno de los apartados mencionados.

El APACHE II es útil para estratificar a los pacientes críticos por grupos en base al riesgo de mortalidad que presentan ya que la gravedad presenta una correlación significativa con el riesgo de muerte.

1.2.4.2 Valor predictivo del APACHE II

El APACHE II tiene como objetivo cuantificar la gravedad del paciente crítico, estimando la probabilidad de muerte que presenta según su estado clínico²⁴. Su precisión estadística y la facilidad de medida de este índice, ha motivado a su uso rutinario en la mayoría de las UCI y en la mayoría de estudios clínicos. A pesar de su uso generalizado, en los últimos años hay publicaciones contradictorias sobre su valor predictivo de mortalidad, tanto a nivel nacional como internacional²⁵. Hay estudios que defienden su validez estadística como predictores de mortalidad^{26,27} así como serios trabajos que la cuestionan^{8,25,28-33} especialmente en referencia a grupos de pacientes con patología específica: pacientes con cetoacidosis diabética, paciente intoxicado, politrauma³⁴⁻³⁶, patología obstétrica crítica³⁷⁻³⁹, patología neurocrítica⁴⁰, cirugía cardiovascular^{41,42} y trasplante de órganos⁴³.

Por otro lado, el valor APACHE II se obtiene dentro de las primeras 24 horas del ingreso en UCI. En este punto, es necesario considerar que la situación clínica de un paciente crítico es muy dinámica, con una posibilidad constante de empeorar. Además, existen un gran número de procesos que se desarrollan durante el ingreso y muchas veces son difícilmente pronosticables. El uso de APACHE II al ingreso como único valor de predicción de mortalidad puede ser insuficiente y limitar su papel pronóstico. Por lo tanto, una limitación a priori de estos modelos es que dado que exclusivamente se basan en datos obtenidos en las primeras 24h, el pronóstico real puede estar subestimado al modificarse con las complicaciones durante el ingreso y tratamiento aplicado. En este sentido, se han propuesto otros modelos que utilizan puntuaciones calculadas sobre datos diarios del paciente^{44,45}.

1.2.5 Otros índices pronósticos

El SAPS II fue desarrollado por *Le Gall* en 1984²⁰. Es una versión simplificada del APACHE II que emplea un rango de predicción de 0 a 26 puntos y valora 15 variables. Consta de doce variables fisiológicas, tres variables de estado de salud previo, la edad, y una variable indicando la causa de admisión en la UCI.

El MPM II fue desarrollado por *Teres* en 1993⁴⁶. Se diferencia del APACHE y SAPS, en que no presenta una puntuación, sino que muestra directamente una probabilidad de muerte hospitalaria en el momento del ingreso en UCI, a las 24 y a las 48 h del mismo. El MPM II proporciona una estimación de la probabilidad de mortalidad hospitalaria antes de que comience el tratamiento en la UCI, y ello es útil para evaluar el rendimiento de la UCI y para estratificar los pacientes previamente a la randomización en ensayos clínicos. Consta de quince variables fácilmente obtenibles.

El SOFA, se propuso en una Conferencia de Consenso en París en 1994 impulsada por la *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM). Analiza 6 sistemas orgánicos (respiratorio, cardiovascular, hematológico, renal, hepático y sistema nervioso central), mediante la recopilación de los peores valores de las variables consensuadas, asignando una puntuación de 0 a 4 según el grado de disfunción del órgano afectado. A partir de 3 puntos la mayor parte de autores consideran que el órgano disfuncionante tiene un fallo o ha fracasado. Cuanto mayor es la puntuación mayor será la gravedad. Inicialmente el índice se validó en pacientes sépticos, actualmente son múltiples los trabajos que han validado la escala en diferentes grupos de pacientes ⁴⁷⁻⁵¹.

1.3 MORTALIDAD INTRAUCI

Los resultados de la asistencia en UCI han sido frecuentemente valorados en estudios de morbilidad y mortalidad, siendo la mortalidad definida como el primer marcador asistencial en la práctica médica. En la literatura se encuentran cifras de mortalidad del paciente crítico muy variables, según las series oscilan desde un 10% a un 74%, dependiendo de entre otros factores del país, hospital, tipo de unidad, características del paciente al ingreso y lugar donde se estabilizan los pacientes ^{4, 24, 52-54}. Tanta variabilidad en la literatura se explica por la diversidad de los grupos estudiados, las diferencias en los criterios de ingreso empleados, o por el pronóstico distinto de los pacientes, determinado por los índices de gravedad correspondientes. Por ejemplo, las series que incluyen pacientes coronarios o ingresos para monitorización van a tener tasas de mortalidad más bajas respecto a aquellas series que incluyen pacientes que requieren ventilación mecánica.

Entre los factores que se han identificado relacionados con la probabilidad de muerte en el paciente crítico destacan: la edad, el motivo de ingreso, el estado de conciencia, la necesidad de ventilación mecánica y los días de estancia en UCI. Algunos autores señalan la necesidad de reanimación cardiopulmonar y al número de fallo de órganos en el momento de ingreso en la UCI como factores implicados en la mortalidad. Y otros, a la necesidad de medidas terapéuticas y al tipo de complicaciones asociadas a la ventilación mecánica ⁵⁵⁻⁵⁷. En un estudio multicéntrico en Colombia ⁵⁸ estudiaron los factores asociados con la mortalidad hospitalaria en pacientes admitidos en cuidados intensivos, distinguiendo factores que influyen en el pronóstico final, tanto los dependientes del paciente como los no dependientes directamente del paciente. Entre los factores dependientes del paciente, observaron una asociación con la edad, los antecedentes patológicos previos, la reacción pupilar y la gravedad de la enfermedad (medida por las puntuaciones del APACHE II). Entre los factores dependientes de la atención médica, el antecedente de reanimación, el tratamiento previo al ingreso en UCI, requerir ventilación mecánica desde el inicio y el hecho de ser paciente del área médica, estaban asociados con la mortalidad.

También se han hecho estudios de la posible asociación de la organización estructural de la UCI con la mortalidad. En un estudio en el que revisan las variaciones en la estructura y proceso en 69 UCI de Estados Unidos, concluyen que los principales factores que influyeron en una menor mortalidad, fueron la aplicación de mejoría de estrategias en la comunicación entre profesionales y el ratio bajo entre paciente y enfermería⁵⁹.

1.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS

A las cuestiones de índole científico se superponen las éticas. El ingreso del paciente en UCI implica además de tener en cuenta los criterios de ingreso, también la intensidad y duración del tratamiento activo. Estos dos últimos aspectos generan situaciones tal vez más conflictivas que las que engloba la decisión de admitir el enfermo en la unidad. En este punto se puede nombrar el objetivo propuesto por Sage⁶⁰ para los cuidados intensivos “... prolongar la vida y no la de posponer la muerte...”; “... con dificultades éticas y con elementos económicos...”. También es interesante remarcar el concepto aportado por Civetta⁶¹: “Todo ser humano ha de morir y resulta obvio que cada individuo pasará en su existencia un punto de no retorno después del cual cualquier tratamiento que se aplique estará destinado al fracaso”. Si bien esto último puede resultar muy lógico, quedaría por definir cuál es ese punto sin retorno. La cuestión general sería entonces, determinar con qué elementos se puede evaluar este punto de no retorno, y poder así definir criterios de ingreso, de alta y/o niveles de intensidad del tratamiento.

Uno de los dilemas a los que se enfrenta el médico intensivista es, una vez ingresado y tratado el paciente con una serie de técnicas de soporte vital, si la evolución no resulta satisfactoria, por cuanto tiempo mantener dicho tratamiento. Tales decisiones poseen importantes implicaciones éticas, pues la beneficiencia que se busca puede transformarse en maleficiencia al someter al paciente a una largo, doloroso y costoso proceso de morir. Cuando la situación de continuar con las medidas terapéuticas es fútil, existe con relativa frecuencia presión por parte de la familia del paciente y también de los médicos de otras especialidades en continuar aplicando todas las medidas de soporte vital. En consecuencia, es de gran utilidad identificar las variables que puedan predecir de forma aproximada la probabilidad de mortalidad intraUCI y así puedan orientar en la toma de decisiones, tanto en el momento de ingreso como durante la estancia en UCI.

HIPÓTESIS

El valor del APACHE II al ingreso asociado a otros factores de gravedad no incluidos en dicho score, mejora la predicción pronóstica del paciente crítico ingresado en UCI.

OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Desarrollar un nuevo modelo de valoración pronóstica como factor predictivo de mortalidad que incluya el APACHE II al ingreso y otros factores de riesgo no incluidos en dicho score.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir el case-mix de los pacientes que ingresan en UCI.
- Describir el case-mix de los pacientes fallecidos en UCI.
- Identificar los factores independientes que se asocian a la mortalidad de los pacientes ingresados en UCI.
- Determinar la capacidad discriminadora del score APACHE II como modelo pronóstico.
- Valorar si el nuevo modelo predictivo que combina el APACHE II del ingreso con otros factores de riesgo no incluidos en dicho score, mejora su capacidad predictiva.
- Disponer de un nuevo modelo predictivo que calculado en un momento dado del ingreso, nos permita estratificar mejor el riesgo y tener una herramienta más que ayude a la toma de decisiones.

MATERIAL Y MÉTODO

4.1 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Estudio “post hoc” de una base de datos multicéntrica, prospectiva, de participación voluntaria y de ámbito nacional de pacientes ingresados en UCI denominada “Registro ENVIN-HELICS”.

4.2 DEFINICIÓN DE CASO

Pacientes mayores de 18 años ingresados más de un día en UCI durante el periodo de estudio. Se consideró más de 1 día cuando la diferencia entre la fecha de alta menos la fecha de ingreso fue mayor de 24 horas. No se incluyeron los pacientes que ingresaron fuera de este periodo y los que ya estaban ingresados antes del inicio del periodo de estudio. Para el análisis se seleccionaron casos en los que se habían incluido todos los datos relativos a los pacientes. Se incluyeron un total de 137.666 pacientes. Se excluyeron los pacientes en los que el dato de mortalidad intraUCI no estaba cumplimentado.

4.3 ÁMBITO

Se han incluido pacientes ingresados en 193 UCI pertenecientes a 167 hospitales distintos. El número de camas de los hospitales participantes osciló entre un mínimo de 90 camas a un máximo de 1.465 camas. Los hospitales se clasificaron en función del número de camas en tres grupos: más de 500, entre 200-500 y menos de 200. Dependiendo de la existencia de docencia se clasificaron en docentes y no docentes. Si la docencia era de pregrado en universitarios y no universitarios. En función de la dependencia administrativa en públicos y privados.

4.4 PERIODO DE ESTUDIO

Ha correspondido a los meses de abril, mayo y junio de los años 2007 al 2014 (ambos incluidos).

4.5 PERIODO DE SEGUIMIENTO

Los pacientes fueron seguidos desde el ingreso hasta el alta de la UCI o hasta un máximo de 60 días de ingreso en la unidad.

4.6 CARACTERÍSTICAS DEL REGISTRO ENVIN-HELICS

El registro ENVIN fue desarrollado en el seno de Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la SEMICYUC en el año 1994 con el objetivo de registrar las infecciones relacionadas con el uso de dispositivos invasores desarrolladas durante la estancia de los pacientes en UCI. El programa de vigilancia se diseñó en soporte informático, como herramienta de trabajo de uso libre y gratuito. Desde su creación se han desarrollado diferentes versiones, con la inclusión de nuevas variables e incorporación del análisis automático de los datos. Las posibilidades del programa son amplias, pues además del control de infecciones adquiridas en UCI, permite el seguimiento administrativo de los pacientes, conocer el *case mix*, el registro de los microorganismos responsables de las infecciones, los marcadores de y los antibióticos usados.

El registro ha sido presentado y aprobado por los Comités éticos de Investigación clínica (CEIC) en varios Hospitales Españoles, incluido el CEIC del Parc de Salut Mar.

En el año 2015 el registro fue reconocido como de interés sanitario por el Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad (MSSI) y recibe la financiación con fondos públicos de la Agencia General de Calidad y Cohesión del MSSI.

4.7 METODOLOGÍA DE RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN

Los datos se han recogido utilizando la aplicación informática ENVIN-HELICS que está ubicada en un servidor web y a la cual se accede mediante Internet (<http://hws.vhebron.net/envin-helics>). El responsable del registro en cada UCI participante ha sido el encargado de introducir los datos en el registro. El programa dispone de sistemas de seguridad que obligan a cumplimentar variables definidas como básicas e imposibilitan la introducción de datos ilógicos y permiten a cada usuario hacer controles de los datos introducidos. Se han realizado dos auditorías (2008 y 2010) que confirmaron la calidad de los datos registrados⁶². El acceso ha sido personal, libre (utilizando un código individual) y gratuito previa identificación y registro de los responsables de cada UCI.

4.8 VARIABLES DEL ESTUDIO

4.8.1 Datos de filiación

Para cada paciente se registró la UCI y hospital en el que estaba ingresado. Se identificó cada paciente con el número de historia en el Hospital y las iniciales de su nombre. Los datos de filiación se codificaron de forma automática para mantener el anonimato en la base de datos.

4.8.2 Datos demográficos

- Edad. Se calculó en años por el propio programa tras introducir la fecha de nacimiento. Para su análisis se ha estratificado en diferentes subgrupos: <40, 41-59, 60-69, 70-74, 75-79, 80-85 y > 85 años.
- Sexo. Se registró si eran hombre o mujer.

4.8.3 Tiempos asistenciales

- Fecha de ingreso en hospital y en UCI.
- Días de estancia en el hospital antes de ingresar en UCI. Se calcularon automáticamente como la diferencia entre la fecha de ingreso en UCI y la de ingreso en hospital.
- Fecha alta UCI.
- *Exitus*. Se detalló la fecha del *exitus* diferenciando si el paciente falleció o no durante su estancia en UCI
- Estancia en UCI. Se calcularon automáticamente los días que el paciente permaneció ingresado en UCI mediante la diferencia entre fecha de alta UCI e ingreso en UCI.

4.8.4 Nivel de gravedad

- Se estimó mediante el APACHE II. Para su cálculo se valoraron los peores datos de cada variable obtenidos en las primeras 24 horas de su ingreso en UCI y teniendo en cuenta la situación del paciente en las horas previas. Se estratificó en 7 subgrupos para el análisis: 0-5, 6-10, 11-15, 16-20, 21-25, 26-30 y >30 puntos.
- Nivel de conciencia. Se valoró mediante la escala de Glasgow (GCS); en los pacientes conscientes fue el observado en el momento del ingreso o la exploración, y en los pacientes sedados, se estimó el valor del GCS antes de la sedación y se incluyó el peor valor en las primeras 24 horas.

4.8.5 Variables previas al ingreso

- Motivo de ingreso. Los pacientes se clasificaron, de acuerdo con el motivo de ingreso en UCI en: a) Cirugía programada: cuando los pacientes ingresaban para control

postoperatorio de un proceso quirúrgico electivo; b) Cirugía urgente: cuando los pacientes ingresaban en el postoperatorio de un proceso quirúrgico que se realizaba en un plazo inferior a las 24 horas de la indicación quirúrgica, incluyendo en este campo los pacientes que requirieron cirugía urgente, e ingresaron en UCI para su estabilización pre-operatoria y/o control postoperatorio; y c) Médico: cuando los motivos de ingreso no fueron ninguno de los anteriores.

- Cirugía previa, se valoró si el paciente fue intervenido quirúrgicamente en los 30 días previos anteriores al ingreso en UCI (excluyendo la cirugía que motivó el ingreso en UCI).
- Patología de base. Los pacientes se clasificaron en coronarios, quirúrgicos, traumatológicos y médicos. Se consideró como paciente coronario aquel que ingresó en UCI por un síndrome coronario agudo o crónico, con o sin elevación del segmento ST en el electrocardiograma. Los pacientes traumáticos eran aquellos cuyo motivo de ingreso era una lesión traumatológica, ya fuera quirúrgica o no. Se consideraron pacientes quirúrgicos aquellos ingresados en el postoperatorio de un procedimiento quirúrgico (electivo o urgente) y pacientes médicos, aquellos no incluidos en los apartados anteriores y que padecían procesos que requerían tratamientos no quirúrgicos.
- Inmunodepresión. Se especificó si estaban o no inmunodeprimidos, es decir si el paciente fue diagnosticado de algún tipo de inmunodeficiencia primaria o adquirida o tenía una enfermedad suficientemente avanzada como para suprimir las defensas contra la infección, también en este sentido se consideró al paciente que había recibido tratamiento que disminuía la resistencia a la infección (inmunosupresión, quimioterapia, radiación, esteroides)
- Antibióticos 48 horas previas. Se especificó si el paciente los había recibido en las 48 horas previas al ingreso en UCI y/o durante los primeros dos días de estancia en UCI para el tratamiento de un proceso infeccioso presente al ingreso. No se tuvieron en cuenta en este apartado los antimicrobianos administrados de forma profiláctica, como la descontaminación digestiva selectiva o tratamientos locales

4.8.6 Factores de riesgo durante el ingreso.

- Se identificaron como factores de gravedad durante el ingreso en UCI la intervención quirúrgica durante su estancia en UCI, la cirugía urgente definida como la realizada en las 24 horas posteriores a su indicación, la utilización de derivaciones ventriculares no permanentes, el uso de sistemas de depuración extrarrenal (ya fuese intermitente o continua) y la necesidad de nutrición parenteral total durante más de 5 días consecutivos.

- Motivo de ingreso. Se registró el diagnóstico principal motivo de ingreso en UCI que se agrupó por aparatos como cardiocirculatorio, respiratorio, digestivo, neurológico, renal, metabólico, hematológico, traumático, trasplante, quemados y otro diagnóstico o desconocido. Atendiendo a su gravedad para su análisis estadístico se diferenciaron en hematológicos y otros diagnósticos
- Instrumentaciones y técnicas que precisaron durante su estancia en UCI. Se registraron la ventilación mecánica invasiva (VMI), ventilación mecánica no invasiva (VMNI), traqueostomía, catéter venoso central, catéter arterial y sondaje urinario.
- Microorganismos. Se registró si los pacientes estaban colonizados o infectados por alguno de los siguientes microorganismos multirresistentes: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Enterococcus spp* resistente a Vancomicina, *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente (definida como resistente a 3 o más de las siguientes familias de antibióticos: Carbapenémicos, Cefalosporinas, Ureidopenicilinas, Quinolonas y Aminoglucósidos), *Acinetobacter spp* resistente a carbapenémicos, Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (resistentes a cefalosporinas de 3ª generación) y bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas (resistentes a carbapenémicos).

4.8.7 Infecciones

- Tipo de infección. Se evaluó la presencia de infecciones comunitarias, infecciones relacionadas con asistencia sanitaria (IRAS) adquiridas fuera de UCI y previas a su ingreso y las relacionadas con asistencia sanitaria adquiridas en UCI y controladas en el registro ENVIN-HELICS: Neumonías asociadas a ventilación mecánica (NAVIM), infección urinaria asociada a sonda urinaria (IU-SU), bacteriemia de origen desconocido (BOD), bacteriemia secundaria a infección de catéter (BRCV) y bacteriemia secundaria a otros focos. Se consideró infección comunitaria cuando a juicio clínico los signos de infección aparecieron antes del ingreso en el hospital y/o en las primeras 48 horas de su ingreso, intra-UCI si los signos de infección aparecieron transcurridas las 48 horas de estancia en UCI y extra-UCI si aparecieron durante la estancia hospitalaria antes del ingreso en la UCI y de otro hospital cuando a juicio del clínico los signos de infección aparecieron durante la estancia en el otro hospital. Para el diagnóstico de las distintas infecciones se utilizaron los criterios incluidos en el manual ENVIN-HELICS⁶³ que siguen las definiciones del *Centers for Disease Control (CDC)* europeo. Para su análisis se clasificaron los pacientes en función de la presencia de una o más infecciones. Se creó la variable “ ≥ 1 IRAS en UCI”, que describía que el paciente había tenido al menos durante su ingreso en UCI una IRAS ya fuese BRCV, BOD, IU-SU o NAVM.

- Respuesta inflamatoria. Para cada infección se especificó la respuesta inflamatoria mediante las definiciones de la Conferencia de Consenso de 1991⁶⁴, modificadas en el 2003⁶⁵ (tabla 1).

Tabla 1. Definiciones de la Conferencia de Consenso modificadas en el 2003

Sepsis	<ul style="list-style-type: none"> • Infección documentada o sospechada con ≥ 2 de los siguientes criterios: • Fiebre (temperatura central $>38,3^{\circ}\text{C}$) o hipotermia (temperatura central $<36^{\circ}\text{C}$) • Taquicardia > 90 latidos/minuto • Taquipnea > 30 respiraciones/minuto • Alteración de la conciencia • Hiperglucemia (glucosa plasmática >110 mg/dl) en ausencia de diabetes • Leucocitosis (>12.000 mm³) o Leucopenia (<4.000/mm³) o recuento normal con $>10\%$ formas inmaduras • Niveles plasmáticos elevados de proteína C reactiva o procalcitonina
Sepsis grave	<ul style="list-style-type: none"> • Episodio de sepsis asociado a disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión atribuible a la sepsis; con alguno de estos criterios: • Hipoxemia con $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 <300$ • Oliguria (diuresis $<0,5$ ml/kg/h durante al menos 2 horas) o Incremento de la creatinina en $> 0,5$ mg/dl o valor $> 2,0$ mg/dl • Trastorno de la coagulación (INR >1.5 o aPTT >60 seg) • Trombocitopenia $<100.000/ \text{mm}^3$ • Hiperbilirrubinemia (bilirrubina > 2 mg/dl) • Hiperlactacidemia (>3 mmol/L o 24 mg/dl) • Hipotensión arterial (PAS <90 mmHg, PAM <70 mmHg, o descenso de la PAS >40 mmHg)
Shock séptico	<p>Hipotensión arterial persistente que no pueda ser explicada por otras causas diferentes a la sepsis y que no se recupera a pesar de la resucitación con volumen adecuada</p>

4.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.9.1 Base de datos

El programa del registro ENVIN-HELICS se encuentra alojado en un servidor corporativo y las tablas de datos en una base de datos SQL Server (*Structured Query Language*) del mismo servidor al que se accede a través de la web: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>. El sistema SQL es un sistema para la gestión de datos producido por Microsoft® que permite trabajar en modo “cliente-servidor”. La información y los datos quedan alojados en el servidor y cada uno de los terminales sólo accede a la información. La base de datos consta de un conjunto de tablas relacionadas entre sí que se rellenan a través de unos formularios. El programa está dotado de un sistema para controlar errores y confirmar los datos introducidos. Los análisis estadísticos se han desarrollado en programas escritos en lenguaje ASP (*Active Server Pages*) y visual Basic, una tecnología de Microsoft® para páginas web que facilita la programación mediante objetos integrados que permiten mantener diversas variables mientras se trabaja de página en página.

4.9.2 Esquema de análisis de los datos

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las características de los pacientes que ingresaron en las UCI. En segundo lugar se compararon los pacientes fallecidos intraUCI frente a los supervivientes para identificar sus principales diferencias y los factores que pudieran influenciar en la mortalidad. En tercer lugar, se realizó un análisis multivariado utilizando modelos multivariantes de regresión logística en los que se incluyeron aquellas variables significativas y aquellas que se consideraron de interés clínico. Se midió el grado de asociación de estas variables con la mortalidad mediante ajuste estadístico y se valoró un posible modelo predictivo.

Para la realización de los cálculos estadísticos se empleó el programa SPSS en su versión 22.0 (IBM Corp.).

El análisis estadístico se realizó en cinco etapas que se describen a continuación (Figura 1):

Fase I. Análisis descriptivo: Se realizó una descripción de todas las variables. Se emplearon como medidas de resumen la frecuencia relativa, media, desviación estándar y rango cuando se trataba de variables cuantitativas. Para las variables cualitativas se emplearon distribuciones de frecuencia y los porcentajes. Con la finalidad de poder desarrollar un modelo predictivo de mortalidad y partiendo de la base que se debe hacer una validación del modelo en una subpoblación similar se dividió la muestra de forma aleatoria en dos

subgrupos. El grupo de estimación formado por 91.769 pacientes y el grupo de validación que incluyó 45.887 pacientes. Se realizó un análisis de homogeneidad de los grupos.

Fase II. Análisis bivariado: En el grupo de estimación se realizó un análisis bivariado de 25 factores y se aplicó un modelo de regresión lineal multivariado para predecir los factores independientes asociados a la mortalidad. Los factores analizados fueron los siguientes: sexo, edad, APACHE II, GCS, patología de base (médica, SCA, cirugía urgente, cirugía programada, traumática), origen (hospital, otra UCI, comunidad, centro sociosanitario), diagnóstico de ingreso agrupado, cirugía urgente durante ingreso, inmunodepresión, neutropenia, ventilación mecánica, catéter venoso central, sonda urinaria, derivación ventricular externa, depuración extrarrenal, tratamiento antibiótico durante ingreso, tratamiento antibiótico 48 previas al ingreso, nutrición parenteral, trasplante, presencia de una o más IRAS, presencia de una o más IRAS con respuesta inflamatoria de sepsis grave o shock séptico, presencia de una o más IRAS causada por BMR, días ingreso en el hospital previos al ingreso en UCI y días estancia UCI. Todos fueron estadísticamente significativos. Para determinar el grado de asociación se calculó la *odds ratio* (OR) y la estimación de sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para cada uno de los factores hipotéticamente influyentes en la mortalidad del paciente crítico.

Fase III. Análisis multivariado: De las variables estadísticamente significativas en el análisis bivariado paso a paso se eliminaron las variables que no aportaron suficiente capacidad de discriminación según el criterio BIC (*bayesian information criterion*), las variables que ya formaban parte en el cálculo del APACHE II (edad, GCS, neutropenia, inmunodepresión y patología de base) y las variables que no se consideraron de interés clínico (uso de catéter venoso central y de sonda urinaria). Posteriormente con los 9 factores seleccionados se obtuvo un modelo predictivo final simple con la mayor capacidad de discriminación posible.

Fase IV. Validación del modelo. Se evaluó la capacidad discriminativa del modelo APACHE II y del nuevo modelo en la muestra de validación. La validación de una escala es la comprobación en la práctica de su poder de predicción, es decir su capacidad de discriminación y calibración. La calibración del modelo logístico para mortalidad intra-UCI en función del *score* Apache II, mostró una mala calibración especialmente para sus puntuaciones elevadas. Los valores de APACHE II para cuantificar el riesgo oscilan entre 0 y 71 puntos. Para solucionar dicho problema de calibración, se aplicó una transformación *logit* al valor del APACHE II una vez expresado como proporción respecto a su valor máximo posible, es decir, transformando dicho valor a una escala de 0 a 1 y dividiendo entre 71. En la aplicación de la transformación *logit* mediante la fórmula $\log(x/(1-x))$, para evitar dividir entre 0, a dicha proporción se le aplicó un pequeño reescalado entre los valores de 0,01 a 0,99. Tras el análisis de discriminación comparando la transformación tipo ODDS ($x/(1-x)$) con la

transformación *logit*, se eligió esta última por presentar una mejor calibración en las puntuaciones altas de APACHE II. Dicha transformación se aplicó a la puntuación del APACHE II a la hora de introducirlos en los dos modelos logísticos multivariantes propuestos en base a los resultados de la muestra de estimación y validados en la muestra aleatoriamente seleccionada para ello. En todos los modelos (el obtenido teniendo en cuenta sólo la puntuación del APACHE II, el ampliado con las otras variables llamado NMP_1 y el complementado con las variables obtenidas al ingreso llamado NMP_0) se evaluó su capacidad de discriminación (área bajo la curva) y su calibración (bondad de ajuste evaluada por la prueba de Hosmer-Lemeshow). La discriminación se define como la capacidad del modelo para diferenciar entre los pacientes que sobrevivirán de los que fallecerán. La calibración se define como el grado de correspondencia entre las probabilidades estimadas de mortalidad y la mortalidad realmente observada en la población estudiada (cuanto menor sea el valor del estadístico, mejor calibra el modelo). Un valor de $p > 0,05$ indica que el modelo ajusta bien los datos y por lo tanto predice bien la probabilidad de morir de los pacientes.

Fase V. Comparación poder discriminativo de los modelos pronósticos. Para comparar los dos modelos propuestos en relación al APACHE II se obtuvieron en la muestra de validación, el índice de mejoría de la discriminación, IDI (*Integrated Discrimination Improvement*) y el índice de mejoría de la reclasificación, NRI (*Net Reclassification Improvement*) propuestos por Pencina⁶⁶. El IDI evaluó en el nuevo modelo el cambio de estimación de probabilidad de fallecer de forma lineal respecto al APACHE II. Se calculó con la diferencia entre las medias de las probabilidades estimadas de fallecer con los modelos nuevos y APACHE II en los fallecidos, menos la misma diferencia en aquellos que no fallecieron. Es decir, el IDI representa lo que mejora en promedio el nuevo modelo en cuanto a la predicción de pacientes que realmente fallecen quitando lo que empeora por la predicción de muertes en pacientes que finalmente no fallecen. El NRI consideró los cambios entre las diferentes categorías de riesgo (exitus y no exitus). Para estimar el NRI categórico se utilizó la clasificación clínica del APACHE II y se construyeron dos tablas de clasificación para cada comparación, y separadamente según se había o no registrado en los pacientes el evento (muerte intra-UCI). El NRI se define como la diferencia del porcentaje de pacientes fallecidos que ascienden de categoría (mejoría del nuevo modelo para mortalidad intra-UCI) y los que descienden (empeoramiento del nuevo modelo), menos esta misma diferencia en los pacientes no fallecidos.

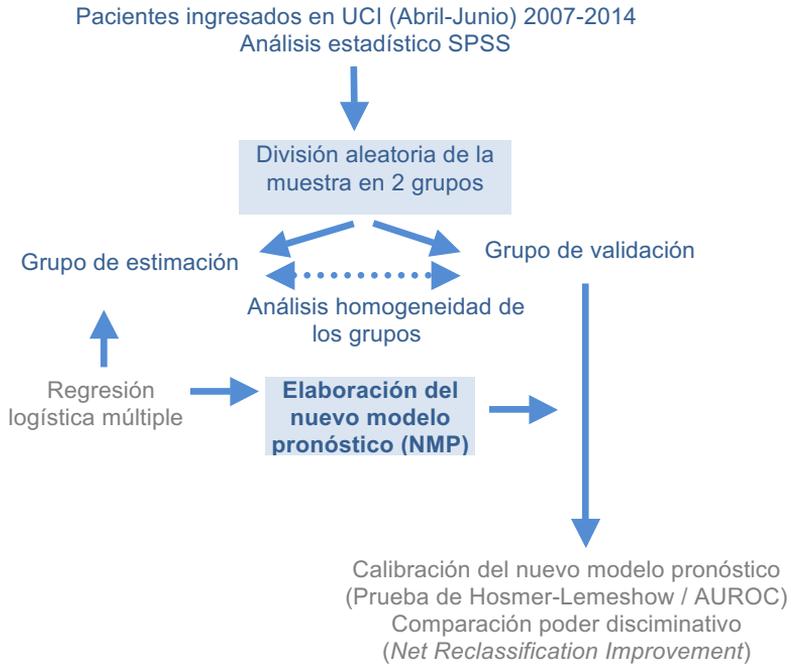


Figura 1. Algoritmo de los pasos seguidos en el análisis estadístico

RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DE LAS UCI INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

Durante el periodo de estudio se analizaron los datos de pacientes ingresados en 192 UCI pertenecientes a 167 hospitales nacionales. El tamaño de las UCI participantes fue variable, entre 4 y 48 camas. De las UCI registradas hubo 82 (42,7%) unidades que pertenecían a hospitales con >500 camas, 80 (41,6%) unidades a hospitales con 200-500 camas y 30 (15,6%) a hospitales con <200 camas. La mayor parte de estas unidades (87,1 %) tenían carácter polivalente médico-quirúrgico.

A lo largo de los años se observó un número creciente de unidades que participaron en la recogida de datos del registro, oscilando desde 112 unidades en 103 hospitales en el año 2007, a 192 unidades en 167 hospitales en el año 2014 (tabla 2).

Tabla 2.- Número de UCI y hospitales incluidos en el estudio por años								
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Nº UCI	112	121	147	147	167	173	170	192
Nº Hospitales	103	112	129	130	147	154	151	167

La relación de los hospitales participantes se encuentran disponibles en los informes ENVIN correspondientes a cada año ⁶³.

5.2 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO (Case mix)

Se analizaron un total de 137.666 pacientes. En la tabla 3 consta la distribución anual de los pacientes incluidos en el registro.

Tabla 3.- Número de pacientes incluidos cada año									
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total
Pacientes	12.237	13.743	14.728	16.232	18.754	19.425	20.625	21.922	137.666

La tabla 4 muestra la evolución a lo largo de los años de las variables demográficas, patología de base, nivel de gravedad y mortalidad de los pacientes analizados; y expresa el *case mix* de los pacientes ingresados en UCI. La edad media de los pacientes estudiados fue de 62,4 años con predominio de los hombres (65,5%). El APACHE II medio fue de 14,4 y la mortalidad media 10,8 %. Principalmente los pacientes procedían de la comunidad (51,6%) y de la sala de hospitalización (44,9%) predominando los pacientes con enfermedad de base médica (42,5%) sobre las enfermedades coronarias, quirúrgicas o traumatológicas. En la mayoría de variables la evolución por años se mantuvo muy similar.

Tabla 4.- Evolución variables demográficas, patología de base, nivel de gravedad y mortalidad									
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total
Edad; media (DE)	62,1 (16,2)	62,1 (16,1)	62,7 (15,9)	62,5 (15,8)	63,0 (15,6)	63,3 (15,6)	63,4 (15,4)	63,3 (15,3)	62,4 (16,5)
Sexo V;n(%)	8.120 (66,4)	9.058 (65,9)	9.530 (64,7)	10.610 (65,4)	12.395 (66,1)	12.724 (65,5)	13.336 (64,7)	14.351 (65,5)	90.124 (65,5)
Origen;n(%)									
Com	6.379 (52,8)	6.671 (49,5)	7.158 (50,3)	8.125 (51,3)	9.395 (50,5)	10.158 (52,6)	10.749 (52,3)	11.591 (52,9)	70.226 (51,6)
UCI	371 (3,1)	358 (2,7)	357 (2,5)	466 (2,9)	644 (3,5)	624 (3,2)	541 (2,6)	595 (2,7)	3.956 (2,9)
UH	5.285 (43,7)	6.367 (47,2)	6.644 (46,7)	7.147 (45,1)	8.468 (45,5)	8.404 (43,5)	9.173 (44,6)	9.586 (43,8)	6.1074 (44,9)
SS	57 (0,5)	82 (0,6)	83 (0,6)	100 (0,6)	101 (0,5)	124 (0,6)	93 (0,5)	137 (0,6)	777 (0,6)

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total
P.base;n(%)									
Médica	4.701 (38,9)	5.257 (38,9)	6.001 (41,5)	6.752 (42,3)	7.986 (42,6)	8.662 (44,6)	8.979 (43,5)	9.762 (44,5)	58.103 (42,5)
SCA	3.307 (27,4)	3.265 (24,2)	3.302 (22,8)	3.588 (22,5)	4.138 (22,1)	4.095 (21,1)	4.570 (22,2)	4.607 (21)	30.872 (22,6)
QRU	1.107 (9,2)	1.339 (9,9)	1.489 (10,3)	1.563 (9,8)	1.923 (10,3)	1.991 (10,2)	1.986 (9,6)	2.205 (10,1)	13.603 (9,9)
QRP	1.962 (16,2)	2.667 (19,7)	2.662 (18,4)	3.000 (18,8)	3.539 (18,9)	3.507 (18,1)	3.860 (18,7)	3.958 (18,1)	25.155 (18,4)
Trauma	1.005 (8,3)	985 (7,3)	1.009 (7)	1.055 (6,6)	1.168 (6,2)	1.170 (6)	1.230 (6)	1.390 (6,3)	9.012 (6,6)
Diag; n(%)									
CC	6.246 (51)	7.020 (51,1)	7.454 (50,6)	8.334 (51,3)	9.790 (52,2)	10.041 (51,7)	10.728 (52)	11.076 (50,5)	70.689 (51,3)
Resp	1.676 (13,7)	1.860 (13,5)	1.931 (13,1)	2.115 (13)	2.423 (12,9)	2.492 (12,8)	2.633 (12,8)	2.722 (12,4)	17.852 (13)
Dig	1.534 (12,5)	1.841 (13,4)	2.035 (13,8)	2.003 (12,3)	2.361 (12,6)	2.530 (13)	2.601 (12,6)	2.830 (12,9)	17.735 (12,9)
Neuro	1.983 (16,2)	2.163 (15,7)	2.226 (15,1)	2.609 (16,1)	2.855 (15,2)	2.940 (15,1)	3.255 (15,8)	3.618 (16,5)	21.649 (15,7)
Renal	163 (1,3)	173 (1,3)	251 (1,7)	272 (1,7)	340 (1,8)	362 (1,9)	373 (1,8)	400 (1,8)	2.334 (1,7)
Metab	82 (0,7)	122 (0,9)	152 (1)	147 (0,9)	178 (0,9)	210 (1,1)	191 (0,9)	240 (1,1)	1.322 (1)
Hemat	29 (0,2)	49 (0,4)	48 (0,3)	52 (0,3)	68 (0,4)	57 (0,3)	60 (0,3)	81 (0,4)	444 (0,3)
Trauma	322 (2,6)	295 (2,1)	309 (2,1)	290 (1,8)	351 (1,9)	411 (2,1)	383 (1,9)	453 (2,1)	2.814 (2)
Tte	131 (1,1)	117 (0,9)	117 (0,8)	160 (1)	171 (0,9)	133 (0,7)	179 (0,9)	168 (0,8)	1.176 (0,9)
Quem	0 (0)	9 (0,1)	41 (0,3)	26 (0,2)	27 (0,1)	38 (0,2)	24 (0,1)	38 (0,2)	203 (0,1)
Otros	71 (0,6)	94 (0,7)	164 (1,1)	224 (1,4)	190 (1)	211 (1,1)	198 (1)	296 (1,4)	1.448 (1,1)
GCS; media (DE)	12,8 (4)	12,74 (4,1)	12,72 (4,0)	13,05 (3,8)	13,23 (3,7)	13,1 (3,7)	13,28 (3,6)	13,2 (3,6)	13,57 (3,28)
APACHE; media (DE)	14,1 (8,1)	14,22 (8,2)	14,50 (8,3)	14,56 (8,3)	14,89 (8,3)	14,8 (8,16)	14,6 (8,14)	16,6 (8,2)	14,4 (8,9)
Exitus; media (DE)	1.376 (11,2)	1.514 (11)	1.692 (11,5)	1.815 (11,2)	2.050 (10,9)	2.143 (11)	2.053 (10)	2.175 (9,9)	14.818 (10,8)

V: varón, Com: comunidad, UH: unidad hospitalización, SS: centro sociosanitario, SCA: síndrome coronario agudo, QRU: cirugía urgente, QRP: Cirugía programada, CC: cardiocirculatorio, Resp: respiratorio, Dig: digestivo, Neuro: neurológico, Metab: metabólico, hemat: hematológico, Tte: trasplante, Quem: quemados, GCS: escala Glasgow

A pesar de la tendencia a aumentar la puntuación del APACHE II, la edad media y la patología de base médica, la mortalidad en los últimos años ha disminuido. En la figura 2 se representa la relación entre la gravedad expresada con el APACHE II y la mortalidad ($p < 0,001$).

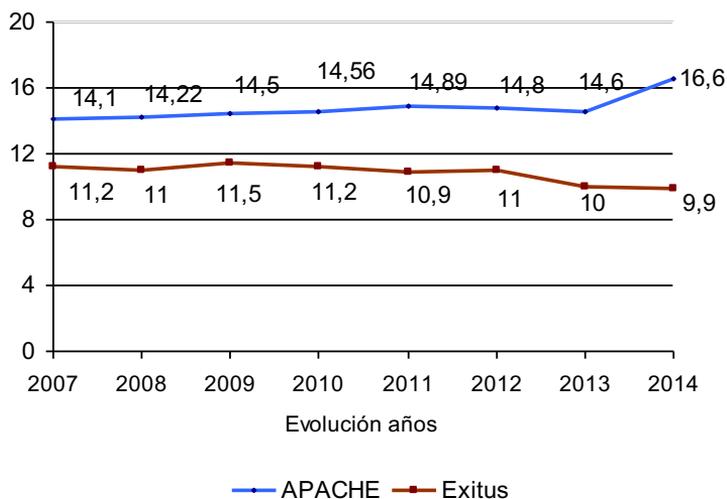


Figura 2. Evolución de mortalidad (%) y gravedad (puntuación APACHE II) desde 2007 a 2014

5.3 FACTORES ASOCIADOS A GRAVEDAD

En la tabla 5 se muestra la evolución por años de los factores de riesgo, destacando a lo largo de los años un descenso de pacientes con necesidad de cirugía urgente durante la estancia en UCI, mayor número de pacientes con antecedentes de cirugía en los 30 días previos al ingreso, menos pacientes con nutrición parenteral total y un descenso de pacientes con infección relacionada con la asistencia sanitaria ($p < 0,001$).

Tabla 5.- Evolución factores asociados con gravedad; n(%)

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total
QRU	1.724 (14,1)	2.022 (14,7)	2.231 (15,1)	1.803 (11,1)	1.902 (10,1)	2.209 (11,4)	2.177 (10,6)	2.292 (10,5)	16.360 (11,9)
QRPV	1.667 (13,6)	1.908 (13,88)	2.126 (14,4)	4.218 (26)	5.241 (27,9)	5.691 (29,29)	6.391 (31)	6.826 (31,13)	34.068 (24,7)
Atb 48h	3.147 (25,8)	2.693 (19,6)	2.817 (19,1)	3.363 (20,7)	3.966 (21,1)	4.132 (21,3)	4.465 (21,6)	4.755 (21,7)	29.338 (21,3)
CVC	8.702 (71,1)	10.074 (73,3)	10.130 (68,8)	10.682 (65,8)	12.097 (64,5)	12.383 (63,7)	13.012 (63)	13.489 (61,5)	90.569 (65,8)
VM	5.022 (41)	6.026 (43,8)	6.460 (43,9)	7.032 (43,3)	8.103 (43,2)	8.230 (42,4)	8.621 (41,8)	9.067 (41,4)	58.561 (42,5)
SU	8.844 (72,3)	10.342 (75,3)	10.888 (73,9)	11.669 (71,9)	13.535 (72,2)	14.001 (72,1)	15.070 (73)	15.865 (72,4)	100.214 (72,8)
TDE	520 (4,3)	678 (4,9)	803 (5,5)	877 (5,4)	1016 (5,4)	1067 (5,5)	1.127 (5,5)	1.203 (5,5)	7.291 (5,3)
DVE	205 (1,7)	278 (2)	247 (1,7)	286 (1,8)	302 (1,6)	292 (1,5)	334 (1,6)	360 (1,6)	2.304 (1,7)
NPT	1.531 (12,5)	1.767 (12,9)	1.906 (12,9)	1.951 (12)	2.177 (11,6)	2.039 (10,5)	1.883 (9,1)	1.960 (8,9)	15.214 (11,1)
ID	995 (8,1)	1.057 (7,7)	970 (6,5)	1.346 (8,3)	1.705 (9)	1.785 (9,1)	1.597 (7,7)	1.656 (7,6)	9.458 (6,9)
≥ 1 IRAS	2.732 (22,3)	3.051 (22,2)	3.382 (23)	3.608 (22,2)	3.930 (21)	4.013 (20,7)	4.174 (20,2)	4.325 (19,7)	29.215 (21,2)
≥ 1 IRAS SG/SS	1.169 (9,6)	1.271 (9,2)	1.501 (10,2)	1.691 (10,4)	1.874 (10)	1.993 (10,3)	1.578 (7,7)	1.586 (7,2)	12.663 (9,2)

QRU: cirugía urgente, QRPV: Cirugía previa, Atb 48h: antibióticos 48h previas al ingreso en UCI, CVC: catéter venoso central, VM: ventilación mecánica, SU: sonda urinaria, TDE: técnicas de depuración extrarenal, DVE: derivación ventricular externa, NPT: nutrición parenteral total, ID: inmunodepresión, ≥ 1 IRAS: mínimo una infección relacionada con la asistencia sanitaria, ≥ 1 IRAS SG/SS: mínimo 1 infección relacionada con la asistencia sanitaria con respuesta con sepsis grave o shock séptico

5.4 INFLUENCIA DE LA EDAD EN EL PRONÓSTICO

A lo largo de los años se observó un incremento de la edad media de los pacientes ingresados, a expensas de un incremento progresivo del porcentaje de pacientes en los subgrupos de edad de 60-69 años (de 21% en el 2007 a 24% en el 2014) y de 80 o más años (de 11% en 2007 a 13,6% en el 2014) ($p < 0,05$). El grupo de edad que más frecuentemente ingresó en UCI fue el grupo de 40 a 69 años, teniendo estos una estancia media en UCI de 3 (2-7) días. En la tabla 6 y 7 se muestra la relación entre los diferentes grupos de edad, la gravedad y la patología de base. La gravedad aumentó con la edad, siendo el APACHE medio de 11 en el subgrupo de menos de 40 años y 16 en los mayores de 85 años. La mortalidad también se incrementó conforme aumentaba la edad, siendo superior al 13% en los pacientes mayores de 75 años.

Tabla 6.- Características pacientes según grupo de edad

Edad;años	Pacientes; n(%)	Estancia UCI; días mediana (P25-P75)	APACHE II; media (DE)
<=40	13.009(9,5)	3(2-7)	11,48(7,68)
41-59	37.119(27,1)	3(2-7)	12,6(8,16)
60-69	31.162(22,8)	3(2-7)	14,85(8,1)
70-74	17.420(12,7)	3(2-7)	16,06(8,1)
75-79	20.347(14,9)	3(2-7)	16,91(7,8)
80-85	12.569(9,2)	3(2-5)	16,83(7,6)
>85	5.119(3,7)	3(2-6)	16,68(7,5)

Tabla 7.- Relación entre la patología de base y la edad(años); n(%)

Patología	≤ 40	41-59	60-69	70-74	75-79	80-85	>85
Médica	6.431 (49,4)	15.582 (42)	12.617 (40,5)	7.159 (41,1)	8.769 (43,1)	5.313 (42,3)	2.232 (43,6)
Coronaria	707 (5,4)	9.227 (24,9)	7.619 (24,4)	4.138 (23,8)	4.777 (23,5)	3.180 (25,3)	1.224 (23,9)
QRU	1.320 (10,1)	3.244 (8,7)	2.968 (9,5)	1.703 (9,8)	2.048 (10,1)	1.508 (12)	812 (15,9)
QRP	1.538 (11,8)	6.301 (17)	6.785 (21,8)	3.806 (21,8)	4.051 (19,9)	2.057 (16,4)	617 (12,1)
Traumática	3.013 (23,2)	2.765 (7,4)	1.173 (3,8)	614 (3,5)	702 (3,5)	511 (4,1)	234 (4,6)

QRU: cirugía urgente, QRP: cirugía programada

En la figura 3 se representa la mortalidad según el grupo de edad. El aumento tanto del APACHE II como de la mortalidad, es más acentuado en los diferentes subgrupos de edad de ≤ 40 años a 74 años, ya que a partir de 75 años ambos se estabilizan con valores bastante similares en los diferentes subgrupos.

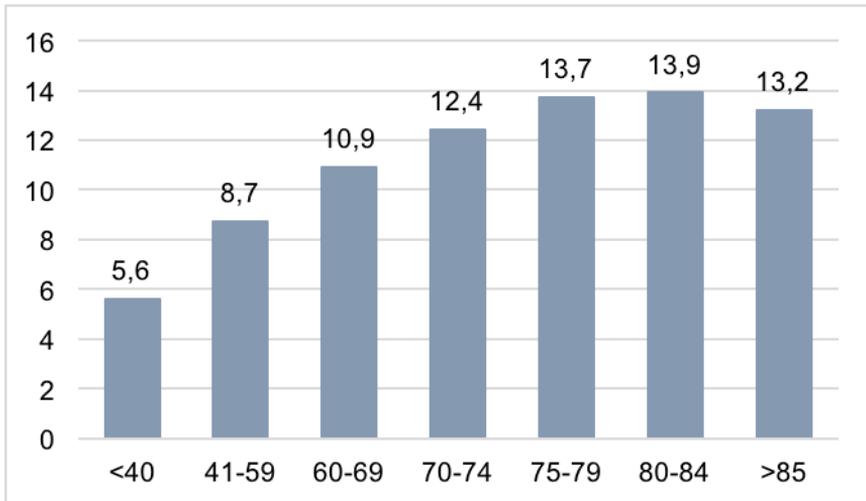


Figura 3.- Mortalidad(%) por grupos de edad (años)

5.5 INFLUENCIA DE LA PATOLOGÍA DE BASE EN EL PRONÓSTICO

En la tabla 8 se describe la edad, días de estancia en UCI, gravedad y evolución de los pacientes según su patología de base. La patología más frecuente que motivó el ingreso en UCI fue la médica, seguido de la coronaria y cirugía programada. La menos frecuente fue la traumática, con un descenso progresivo a lo largo de los años (8,3% en el año 2007 a 6,3% en el año 2014). Los pacientes que permanecieron más días ingresados en UCI fueron los traumáticos. Los pacientes más graves fueron los médicos y los sometidos a cirugía urgente con APACHE II medio de 17, y con una mortalidad del 16% y 15% respectivamente.

Tabla 8.- Características de los pacientes según patología de base

Patología base	Pacientes n (%)	Edad;años media (DE)	Días UCI Mediana (P25-P75)	APACHE II; mediana (P25-P75)	≥ 1 IRAS n(%)	Exitus n(%)
Médica	58.103(42,2)	62,41(16,28)	4 (2-9)	17,94(11,16)	2540(28,2)	9.430(16,2)
Coronaria	30.872(22,4)	65,63(12,77)	2 (2-4)	10,34(6,72)	1812(5,9)	1.318(4,3)
Cirugía urgente	13.603(9,9)	64,2(16,13)	5 (2-11)	17,3(7,9)	19580(33,7)	2.038(15)
Cirugía programada	25.155(18,3)	64,48(13,76)	2 (2-5)	12,24(6,03)	1999(7,9)	957(3,8)
Traumática	9012(6,5)	50,91(19,58)	5 (3 -13)	13,97(8,17)	3069(22,6)	943(10,5)

5.6 INFLUENCIA DEL APACHE II EN EL PRONÓSTICO

En la tabla 9 se muestran las características de los pacientes según la estratificación del APACHE II, siendo el nivel de gravedad que más frecuentemente ingresó la puntuación entre 6-15. La estancia en UCI aumentó conforme el paciente era más grave manteniéndose bastante similar en los niveles de gravedad > 21 puntos.

Tabla 9. Características de los pacientes según la estratificación del APACHE II

APACHE II	Pacientes n (%)	Edad;años media (DE)	Días UCI mediana (P25-P75)	≥ 1 IRAS n(%)	Exitus n(%)
0-5	14.297(11)	49,7(13,1)	2(2-3)	272(1,9)	111(0,8)
6-10	33.231(25,5)	61,3 (15,6)	2(2-4)	1.341(4)	561(1,7)
11-15	31.342(24)	65,01(15,3)	3(2-6)	2.626(8,4)	1.572(5)
16-20	22.838(17,5)	65,54(15,0)	4(2-9)	3.362(14,7)	2.852(12,5)
21-25	14.947(11,5)	66,15(14,4)	6(3-12)	2.753(18,4)	3.418(22,9)
26-30	7.891(6)	67,07(13,7)	6(3-13)	1.560(19,8)	2.774(35,2)
>30	5.931(4,5)	67,67(13,1)	6(3-14)	1.187(20)	2.768(46,7)

La mortalidad se ha relacionado directamente con el nivel de gravedad, a más gravedad mayor mortalidad (Figura 4).

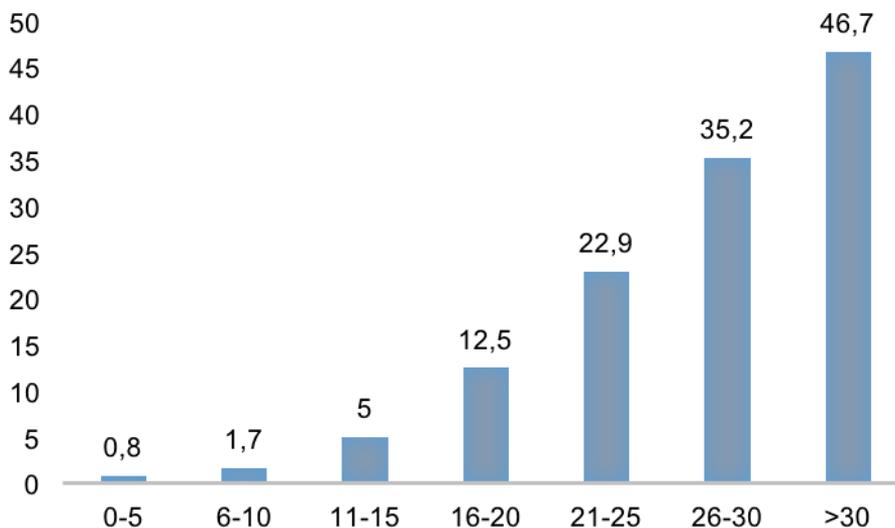


Figura 4.- Mortalidad en cada subgrupo APACHE II

5.7 INFLUENCIA DE LAS INFECCIONES RELACIONADAS CON LA ASISTENCIA SANITARIA EN EL PRONÓSTICO

El 10% de pacientes durante su estancia en UCI presentaron una o más IRAS. En el grupo de pacientes fallecidos el 24,4% fueron diagnosticados de una o más IRAS intraUCI durante su ingreso frente al 8,3% en el grupo de supervivientes ($p < 0,001$). En la tabla 10 se especifican los porcentajes de pacientes que padecen una u otra infección tanto en el grupo de supervivientes como en el de fallecidos y la OR de cada infección.

Las IRAS se acompañaron de sepsis grave o shock séptico en el 45% de las infecciones. Los pacientes que tenían por lo menos una infección con respuesta inflamatoria de sepsis grave o shock séptico tuvieron una mortalidad del 47,2% vs a un 9,5% cuando el paciente tenía una IRAS sin respuesta sistémica grave (SIRS + sepsis).

Tabla 10.- Análisis de la relación de las IRAS con la mortalidad

	Fallecidos;n(%)	Supervivientes;n(%)	Total;n(%)	OR	IC (95%)	p
≥ 1 IRAS	2.415(24,4)	6.779(8,3)	9.194(10)	3,67	3,48-3,86	<0,001
≥ 1 IRAS + SG/SS	1.287 (13)	1.483 (1,8)	2.770 (3)	8,43	7,8-9,11	<0,001
IRAS						
NAVM	114(11,3)	2.153(2,6)	3.267 (3,6)	4,73	4,44-5,03	<0,001
IU-SU	521(5,3)	1.870(2,3)	2.391(2,6)	2,44	2,25-2,65	
BOD	690(0,8)	272(2,7)	962(1)	3,54	3,16-3,98	
BRCV	271(2,7)	768(0,9)	1.039(1,1)	3,13	2,79-3,50	
BS	497(5)	811(1)	1.308(1,4)	5,22	4,75-5,73	
NnoVM	227(2,3)	321(0,4)	456(0,5)	3,28	2,79-3,87	
TQB	582(5,9)	2.435(3)	4.489(3,3)	2,06	1,91-2,23	

IRAS: infección relacionada con la asistencia sanitaria; NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica; IU-SU: infección tracto urinario; BOD: bacteriemia de origen desconocido; BRCV: bacteriemia relacionada con catéter; BS: bacteriemia secundaria; NnoVM: neumonía no relacionada con VM; TQB: traqueobronquitis; SG: sepsis grave; SS: shock séptico

5.8 POBLACIÓN DEL GRUPO ESTIMACIÓN Y VALIDACIÓN

5.8.1 División aleatoria de la muestra

Del total de la población de estudio, se incluyeron de forma aleatorizada 91.777 pacientes en el grupo de estimación y 45.889 pacientes en el de validación. Esta distribución correspondió a 2/3 partes de la muestra total en el primer grupo y 1/3 parte en el segundo grupo. En la tabla 11 se muestra el número de pacientes en ambos grupos para cada año del periodo de estudio.

Tabla 11. Aleatorización de la muestra; n(%)

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Grupo estimación	8.130 (9)	9.193 (10)	9.852 (10)	10.771 (11,8)	12.503 (13,6)	12.949 (14)	13.786 (14,9)	14.595 (16)
Grupo validación	4.107 (9)	4.550 (10)	4.877 (10)	5.462 (11,8)	6.251 (13,6)	646 (14)	6.839 (14,9)	7.327 (16)

5.8.2 Características población grupo estimación y validación

Las características demográficas y factores de riesgo de los pacientes en cada grupo (estimación y validación) se presentan en las tablas 12 y 13. Ambos grupos fueron homogéneos y comparables ya que no se encontraron diferencias significativas en las diferentes variables analizadas.

Tabla 12.- Características demográficas, gravedad, patología de base, diagnósticos y evolución dependiente del grupo estimación y grupo validación			
	Grupo estimación n = 91.777	Grupo validación n = 45.889	P
Edad en años; media (DE)	66(12,95)	66(15,74)	0,55
Sexo: n(%)			
V	59.971 (65,3)	30.153(65,7)	0,86
M	31.806(34,7)	15.736(34,3)	
APACHE II; media (DE)	13(8,23)	13 (8,25)	0,61
Patología base; n(%)			0,94
Médica	38.677(42,4)	19.426(42,3)	
SCA	20.609(22,6)	10.263(22,3)	
QRU	10.922(11,9)	5.438(11,8)	
QRP	16.753(18,4)	8.402(18,3)	
Trauma	6.011(6,6)	3.001(6,5)	
Origen; n(%)			0,22
UH	4.0671(45)	20.403(44,4)	
Otra UCI	2.634(2,9)	1.322(2,9)	
Com	4.6895(51,7)	23331(50,8)	
SS	509(0,56)	268(0,59)	
Diag agrupado; n(%)			0,40
CC	47.106(51,3)	23.583(51,4)	
Resp	11.959(13)	5.893(12,8)	
Dig	11.847(12,9)	5.888(12,8)	
Neuro	14.387(15,7)	7.262(15,8)	
Renal	1.548(1,7)	786(1,7)	
Metab	8.69(0,9)	453(1)	
Hemat	287(0,3)	157(0,3)	
Trauma	1.873(2)	941(2,1)	
Tte	787(0,9)	389(0,8)	
Quem	137(0,1)	66(0,1)	
Otros	977(1,1)	471(1)	
Días preUCI; mediana (P25-P75)	0(0-2)	0(0-2)	
Días UCI mediana (P25-P75)	3(2-7)	3(2-6)	0,27
Mortalidad UCI	9.827 (10,7)	4.991(10,9)	0,34

QRU: cirugía urgente, QRP: Cirugía programada, Com: comunidad, UH: unidad de hospitalización, SS: centro sociosanitario CC: cardiocirculatorio, Resp: respiratorio, Dig: digestivo, Neuro: neurológico, Metab: metabolismo, hemat: hmatológico, Tte: trasplante, Quem: quemados

Tabla 13. Factores de gravedad entre ambas poblaciones analizadas; n(%)

	Grupo estimación n= 91.777	Grupo validación n= 45.889	p
Cirugía urgencia	10.922(11,9)	5.438(11,9)	0,68
Cirugía previa	22.847(24,9)	11.226(24,5)	0,08
Antibiótico previo	19.468(21,2)	9.870(21,5)	0,21
Catéter venoso central	60.488(65,9)	30.081(65,6)	0,18
Ventilación mecánica	39.004(42,5)	19.557(42,6)	0,68
Sonda urinaria	66.858(72,9)	33.356(72,7)	0,52
Depuración extrarrenal	4.839(5,27)	2.452(5,34)	0,59
Derivación ventricular	1.500(1,63)	804(1,75)	0,11
Nutrición parenteral	10.169(11,1)	5.045(11)	0,63
Trasplante órgano	905(1,4)	482(1,49)	0,28
Inmunodepresión	7.092 (7,7)	3.608(7,86)	0,95
Neutropenia	9.194(10)	4.533(9,9)	0,65
³ 1 IRAS SG+SS	2.779 (3)	1.349(2,9)	0,54

IRAS SG+SS: infección relacionada con la asistencia sanitaria con respuesta de sepsis grave o shock séptico

5.9 MORTALIDAD EN EL GRUPO DE ESTIMACIÓN (*Case mix de pacientes fallecidos en UCI*)

En la tabla 14 y 15 se compararon las características demográficas y factores de riesgo de los pacientes fallecidos en UCI con los supervivientes en el grupo de estimación. La mortalidad de la muestra analizada fue del 10,7%. La edad, la gravedad, los días de estancia pre-UCI y en UCI fue significativamente superior en el grupo de los fallecidos. Los pacientes médicos fueron los que tuvieron mayor mortalidad seguido de los pacientes que ingresaron por cirugía urgente. Entre los diagnósticos de patología médica el diagnóstico asociado con mayor mortalidad fue el hematológico, ya que una cuarta parte de los pacientes que ingresaron por este motivo fallecieron. Mientras que la mortalidad más baja fue la de los pacientes que ingresaron por causas metabólicas.

Tabla 15. Mortalidad intraUCI según factores de riesgo; n(%). Todos p < 0,001					
	Total n= 91.777	Vivos 81.950(89%)	Fallecidos 9.827 (10,7%)	OR	IC(95%)
Edad; media (DE)	66(16,5)	65(15,83)	70(13,95)	1,02	1,02-1,02
Sexo V M	59.971(65,3) 31.806(34,7)	53.667(65,5) 28.283(34,5)	6.304(64,1) 3.523 (35,9)	0,94 1	0,9-0,99
APACHE II; media (DE)	13(8,9)	12(7,4)	23(8,4)	1,15	1,15-1,15
≤5; n(%)	9.538(11)	9.465(12,2)	73(0,78)	1	
6-10	22.135(25,5)	21.756(28)	379(4,06)	2,25	1,76-2,92
11-15	20.960(24,1)	19.935(25,7)	1.025(11)	6,65	5,28-8,52
16-20	15.176(17,5)	13.290(17,1)	1.886(20,2)	18,4	14,6-23,4
21-25	9.920(11,4)	7.644(9,85)	2.276(24,4)	38,5	30,7-49,1
26-30	5.219(6%)	3.379(4,35)	1840(19,7)	70,4	56,0-89,9
≥31	4.002(4,6)	2.152(2,77)	1850(19,8)	111	88,3-143
GCS; media (DE)	13,57(3,28)	13,2(3,6)	10,30(5,1)	0,83	0,83-0,84
Patología base; n(%)					
Médica	38.632(42,4)	32.408(39,8)	6.224(63,9)	1,67	1,53-1,82
SCA	20.535(22,5)	19.657(24,1)	878 (9,01)	0,39	0,35-0,43
QRU	13.603(9,9)	7.732(9,5)	1.368(14)	1,55	1,40-1,71
QRP	16.896(18,5)	1.625(2,0)	645(6,6)	0,34	0,31-0,39
Trauma	6.035(6,6)	5.412(6,6)	623(6,39)	1	
Origen; n(%)					
UH	40.671(44,8)	35.697(44)	4.974(51,6)	1,21	1,08-1,36
Otra UCI	2.634(2,9)	2.253(2,78)	381(3,95)	0,71	0,68-0,74
Com	46.895(51,7)	42.694(52,7)	4.201(43,6)	1,34	1,05-1,69
SS	509(0,56))	429(0,53)	80(0,83)		
Diag agrupado; n(%)					
CC	47.106(51,3)	43.041(52,6)	4.065(41,1)	1	
Resp	11.959(13)	10.060(12,3)	1.899(19,2)	1	
Dig	11.847(12,9)	10.459 (12,8)	1.388(14)	1	
Neuro	21.649(15,7)	12.233(14,9)	2.154(21,8)	1	
Renal	1.548(1,7)	1.470(1,8)	78(0,8)	1	
Metab	869(0,9)	847(1,0)	22(0,2)	1	
Hemat	287(0,3)	211(0,3)	76(0,8)	3,12	2,39-4,04
Trauma	1.873(2)	1.768(2,2)	105(1,1)	1	
Tte	787(0,9)	746(0,9)	41(0,4)	1	
Quem	137(0,1)	119(0,1)	18(0,2)	1	
Otros	977(1,1)	929 (1,1)	48(0,5)	1	
Días preUCI; mediana(P25-P75)	1(0-5)	0(0-2)	0(0-2)	1,02	1,02-1,02
Días UCI; mediana (P25-P75)	6(3-14)	3(2-6)	3(2-7)	1,03	1,03-1,03

V: varón, SCA: síndrome coronario agudo, QRU: cirugía urgente, QRP: Cirugía programada, UH: sala de hospitalización, Com: comunidad, SS: centro sociosanitario, CC: cardiocirculatorio, Resp: respiratorio, Dig: digestivo, Neuro: neurológico, Metab: metabólico, hemat: hematológico, Tte: trasplante, Quem: quemados

Tabla 15. Mortalidad intraUCI según factores de riesgo; n(%)

	Fallecidos	Supervivientes	OR	IC (95%)	p
Cirugía urgencia	2.003(20,4)	8.919(10,9)	2,10	1,99-2,21	<0,001
Cirugía previa	2.206(22,5)	20.641(25,2)	0,86	0,82-0,9	<0,001
Antibiótico previo	3.514(35,8)	15.954(19,5)	2,3	2,2-2,41	<0,001
Antibiótico UCI	2.383(24,3)	12.778(15,6)	1,73	1,65-1,82	<0,001
Catéter venoso central	8.905(90,6)	51.583(62,9)	5,7	5,32-6,11	<0,001
Ventilación mecánica	8.190(83,4)	30.814(37,6)	8,31	7,87-8,78	<0,001
Sonda urinaria	9.217(93,8)	57.641(70,3)	6,39	5,89-6,95	<0,001
Depuración extrarrenal	2.031(20,7)	2.808(3,43)	7,34	6,9-7,81	<0,001
Derivación ventricular	347(3,53)	1.153(1,41)	2,57	2,27-2,9	<0,001
Nutrición parenteral	2.341(23,8)	7.827(9,5)	2,96	2,81-3,12	<0,001
Trasplante órgano	136(2)	769(1,3)	1,52	1,26-1,82	<0,001
Inmunodepresión	1.651(16,8)	5.441 (6,6)	2,84	2,68-3,01	<0,001
Neutropenia	2.420 (24,6)	6.774 (8,2)	1,95	1,8-2,01	<0,001
≥ 1 IRAS	2.429(24,7)	6.736(8,22)	3,67	3,48-3,86	<0,001
≥ 1 IRAS PMR	986 (10)	2.699(3,29)	3,27	3,03-3,53	< 0,001
≥ 1 IRAS SG/SS	1.310(13,3)	1.469(1,79)	8,43	7,8-9,11	<0,001

≥IRAS PMR: mínimo 1 infección relacionada por patógeno multiresistente. ≥ IRAS SG+SS: infección relacionada con la asistencia sanitaria con respuesta de sepsis grave o shock séptico

Los pacientes que fallecieron en UCI precisaron de más cirugía urgente durante el ingreso y fueron pacientes portadores de más dispositivos invasores y tratamientos sustitutivos (nutrición parenteral total y depuración extrarrenal) que el grupo de supervivientes.

En la figura 5 se representa de forma gráfica la fuerza de asociación expresada en *odds ratio* (OR) de los diferentes factores de riesgo.

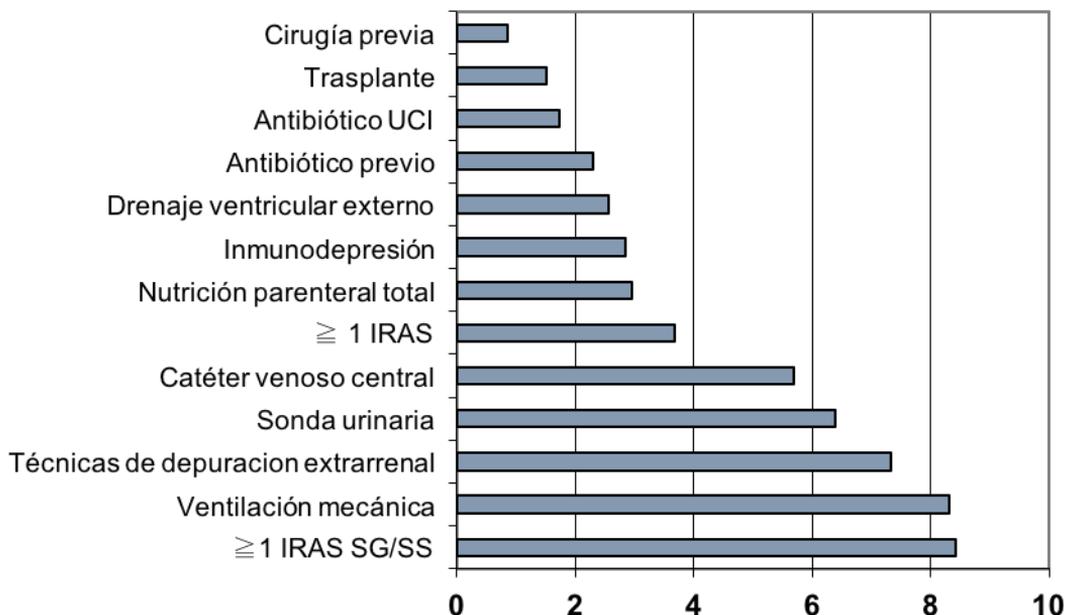


Figura 5.- Fuerza de asociación de los factores de gravedad con la mortalidad

5.9.1 Análisis multivariado de factores relacionados con la mortalidad global intraUCI en la muestra de estimación

De las 25 variables analizadas de forma no ajustada, todas se identificaron como factores predictores de mortalidad. Los factores analizados fueron los siguientes: sexo, edad, APACHE II, GCS, patología de base (médica, coronaria, cirugía urgente, cirugía programada, traumática), origen (hospital, otra UCI, comunidad, centro sociosanitario), diagnóstico de ingreso agrupado, cirugía urgente durante ingreso, inmunodepresión, neutropenia, ventilación mecánica, catéter venoso central, sonda urinaria, derivación ventricular externa, depuración extrarrenal, tratamiento antibiótico durante ingreso, tratamiento antibiótico 48 previas al ingreso, nutrición parenteral, trasplante, presencia de una o más IRAS, presencia de una o más IRAS con respuesta inflamatoria de sepsis grave o shock séptico, presencia de una o más IRAS causada por bacterias multirresistentes, días ingreso en el hospital previos al ingreso en UCI y días estancia UCI. Todos fueron estadísticamente significativos. De todos ellos, en un primer paso no se tuvieron en cuenta para el análisis multivariado 7 factores, porque ya estaban incluidos en el score APACHE II (edad, GCS, neutropenia, inmunodepresión y patología de base) o porque se consideraron que no tenían relevancia clínica, como el uso de catéter venoso central o de sonda urinaria, que al ser técnicas frecuentes e inherentes al paciente que ingresa en UCI, por sí mismas y

por criterio clínico no se pueden considerar factores asociados a la mortalidad. En total fueron 18 los factores incluidos en el análisis multivariado. Posteriormente paso a paso se eliminaron aquellos que no aportaron suficiente capacidad de discriminación según el criterio estadístico BIC siendo 9, las variables finalmente seleccionadas: el APACHE II, días de estancia hospitalaria preUCI, ventilación mecánica invasiva, nutrición parenteral, antibióticos en las 48 horas previas al ingreso, drenaje ventricular externo, técnicas de depuración extrarrenal, diagnóstico hematológico al ingreso y presencia de una o más IRAS intraUCI asociadas a sepsis grave o shock séptico. Con dichos factores fueron con los que se elaboró el nuevo modelo pronóstico.

5.10 VALIDACIÓN DEL APACHE II COMO MODELO DE REFERENCIA DE VALORACIÓN PRONÓSTICA

5.10.1 Discriminación del APACHE II

En la figura 6 se representa la capacidad de discriminación del APACHE II en la muestra de validación AUROC IC (95%) 0,824 (0,819 – 0,828).

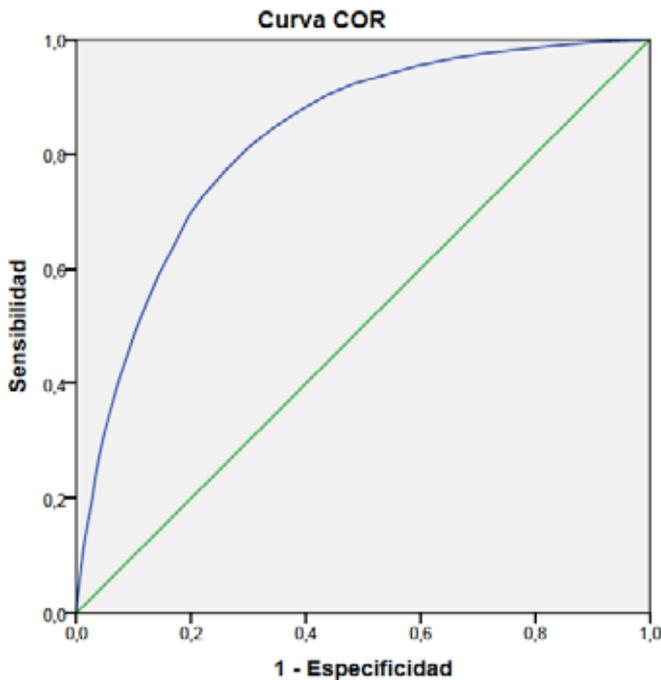


Figura 6.- Curva ROC APACHE II en muestra validación

5.10.2 Calibración del APACHE II

Al realizar la calibración del APACHE II en la muestra de validación, tal como se observa en la tabla 16 y en su representación visual (figura 7), ésta no fue buena, especialmente para sus valores más elevados. Por este motivo con la intención de mejorarlo se aplicó la calibración de la transformación tipo *logit* y tipo ODDS del APACHE II una vez reescalado su valor entre 0,01 y 0,99. Tal como se observa en la comparación de las figuras 7 el logaritmo neperiano del *logit* estimado a partir del valor APACHE II reescalado fue el que mostró un mejor resultado de calibración por lo que fue la forma de incluir el valor de APACHE II en el nuevo modelo.

Tabla 16.-Predicciones mediante APACHE II a distintos niveles de probabilidad de fallecimiento

FALLECIDOS				
	OBSERVADOS	ESPERADOS APACHE II	ESPERADOS ODDS (APACHE II)	ESPERADOS Ln [ODDS (APACHE II)]
1	40 (0,7)	86(0,14)	227(3,7)	20(0,3)
2	33(1)	65(0,19)	144(4,2)	29(0,8)
3	46(1,2)	85(2,2)	173(4,4)	46(1,2)
4	46(1,1)	102(2,5)	193(4,7)	65(1,6)
5	70(1,5)	135(2,8)	237(5)	99(2,1)
6	90(2,1)	142(3,3)	232(5,3)	116(2,6)
7	127(2,6)	183(3,7)	278(5,6)	163(3,3)
8	152(3,5)	186(4,2)	263(6)	177(4)
9	173(3,6)	232(4,9)	307(6,4)	233(4,9)
10	196(4,9)	221(5,5)	274(6,9)	231(5,8)
11	243(6,1)	251(6,3)	293(7,4)	271(6,8)
12	261(6,9)	273(7,2)	302(7,9)	302(7,9)
13	648(9,6)	585(8,7)	595(8,9)	658(9,8)
14	397(12,3)	340(10,5)	322(10)	386(11,9)
15	841(16,1)	662(12,7)	589(11,3)	748(14,3)
16	456(19)	364(15,2)	308(12,8)	407(17)
17	916(22,3)	739(18)	600(14,6)	813(19,8)
18	1.280(27,2)	1.110(23,6)	865(18,4)	1.176(25)
19	1.464(37,4)	1.303(33,3)	1.013(25,9)	1.300(33,2)
20	1.850(46,2)	2.259(56,4)	2.110(52,7)	2.087(52,1)

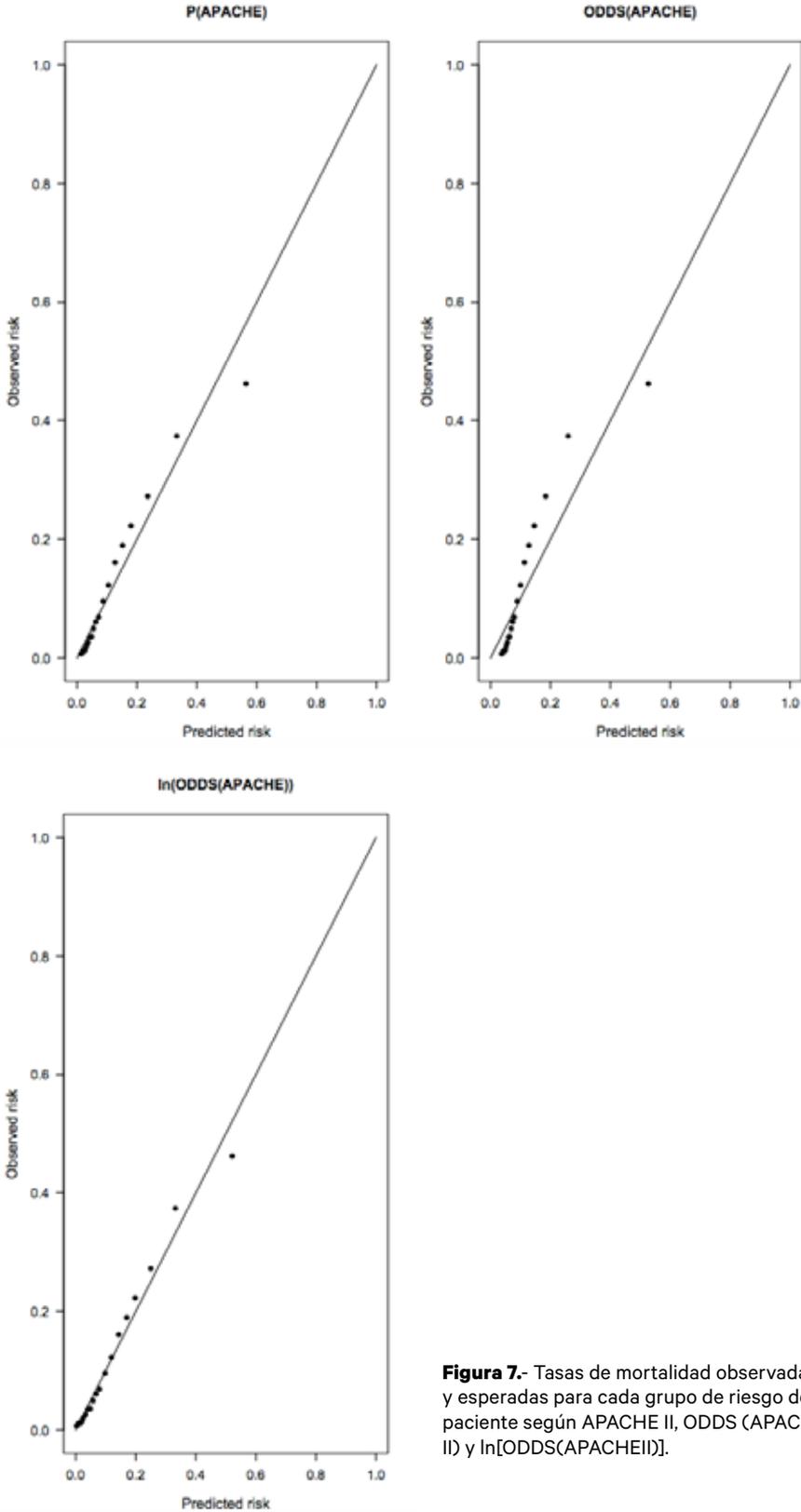


Figura 7.- Tasas de mortalidad observadas y esperadas para cada grupo de riesgo del paciente según APACHE II, ODDS (APACHE II) y ln[ODDS(APACHEII)].

5.11 NUEVO MODELO PREDICTIVO DE VALORACIÓN PRONÓSTICA

5.11.1 Calculado durante el ingreso (NMP₁)

Se ha desarrollado un nuevo modelo de predicción pronóstica (NMP₁) con las variables identificadas en el análisis de regresión logística múltiple asociadas de forma independiente a la mortalidad. Dicho modelo incluye la puntuación APACHE II en las primeras 24h junto con otros factores que se han identificado como asociados a la mortalidad. En la tabla 17 se muestran los coeficientes, *error standard*, *odds ratio* e intervalo de confianza del modelo probabilístico de mortalidad. Este modelo contiene 9 variables, 4 de ellas que se obtienen en el momento del ingreso y 5 durante el ingreso en UCI. El modelo obtenido es dinámico, de tal manera que a partir de un programa informático con el estrato de gravedad se puede calcular el riesgo de morir del paciente en el momento que se decida de su ingreso. Al introducir cada una de las variables que lo componen, el programa puede calcular automáticamente la probabilidad X que tiene de morir el paciente; siendo X, el número de pacientes que se esperaría que fallecieran respecto a 100 pacientes con las mismas características. En el anexo 2 se objetiva la captura de pantalla que se visualizaría en el aparato informático a partir del cual se podrían ir introduciendo las diferentes variables para el cálculo automático de la probabilidad de morir.

Tabla 17. Variables, coeficientes y *odds ratio* del modelo probabilístico de mortalidad obtenido durante el ingreso (NMP₁)

VARIABLES	COEFICIENTE REGRESIÓN (B)	ERROR STANDARD	OR	IC (95%)	P
Ln[ODDS(APACHE)]	1,549	0,023	4,708	4,499-4,927	<0.001
DIAS PRE UCI	0,006	0,001	1,006	1,004-1,008	<0.001
VM	1,348	0,032	3,851	3,620-4,098	<0.001
NPT	0,121	0,034	1,129	1,056-1,205	<0.001
ATB 48 h PREVIAS	0,188	0,028	1,207	1,142-1,276	<0.001
DVE	0,464	0,071	1,591	1,384-1,825	<0.001
TDE	0,899	0,038	2,458	2,281-2,648	<0.001
DIAG HEMAT	0,978	0,175	2,659	1,877-3,737	<0.001
≥ 1 IRAS SG/SS	1,180	0,047	3,255	2,970-3,568	<0,001

Ln(ODDS(APACHE)): logaritmo neperiano del *logit* estimado a partir del valor de APACHE II reescalado a una escala de 0,010,99. DIAS PREUCI: número de días hospitalizado previo al ingreso en UCI. VM: ventilación mecánica. NPT: nutrición parenteral total. ATB 48h previas: administración de antibiótico previo al ingreso en UCI; DVE: derivación ventricular externa; TDE: técnicas depuración extrarenal; DIAG HEMAT: diagnóstico hemtológico al ingreso; ≥ 1 IRAS SG/SS: una o más infección relacionada con la asistencia sanitaria con respuesta sistémica de sepsis grave o shock séptico

5.11.2 Calculado en las primeras 24 horas del ingreso (NMP₀)

Con la finalidad de no perder la predicción pronóstica que nos aporta el APACHE II en las primeras 24 horas, de las 9 variables que influyeron en la mortalidad se seleccionaron únicamente aquellas que están presentes en el momento del ingreso del paciente en UCI. En la tabla 18 se recogen los coeficientes, *error standard*, *odds ratio* e intervalos de confianza del modelo probabilístico de mortalidad que se puede obtener en las primeras 24 horas del ingreso en UCI (NMP₀). Este modelo contiene 4 variables.

Tabla 18. Variables, coeficientes y *odds ratio* del modelo probabilístico de mortalidad obtenido al ingreso (NMP₀)

VARIABLES	COEFICIENTE REGRESIÓN (B)	ERROR STANDARD	OR	IC(95%)	P
Ln[ODDS(APACHE)]	1,94	0,022	6,98	6,689-7,286	<0,001
DIAS PRE UCI	0,009	0,001	1,009	1,007-1,011	<0,001
ATB 48 h PREVIAS	0,294	0,026	1,341	1,273-1,413	<0,001
DIAG HEMAT	0,879	0,161	2,408	1,748-3,288	<0,001

Ln(ODDS(APACHE)): logaritmo neperiano del logit estimado a partir del valor de APACHE II reescalado a una escala de 0,01 0,99. DIAS PREUCI: número de días hospitalizado previo al ingreso en UCI. ATB 48h previas: administración de antibiótico previo al ingreso en UCI; DIAG HEMAT: diagnóstico hematólogico al ingreso.

5.12 VALIDACIÓN DEL NUEVO MODELO PREDICTIVO DE VALORACIÓN PRONÓSTICA

Una vez desarrollado el nuevo modelo pronóstico se realizó su validación (discriminación y calibración) en la muestra aleatorizada para dicho fin (muestra de validación).

5.12.1 Del calculado durante el ingreso (NMP_1)

5.12.1.1 Discriminación NMP_1

La capacidad de discriminación del NMP_1 está representada en la figura 8; AUROC (IC 95%) de 0,869 (0,864-0,874).

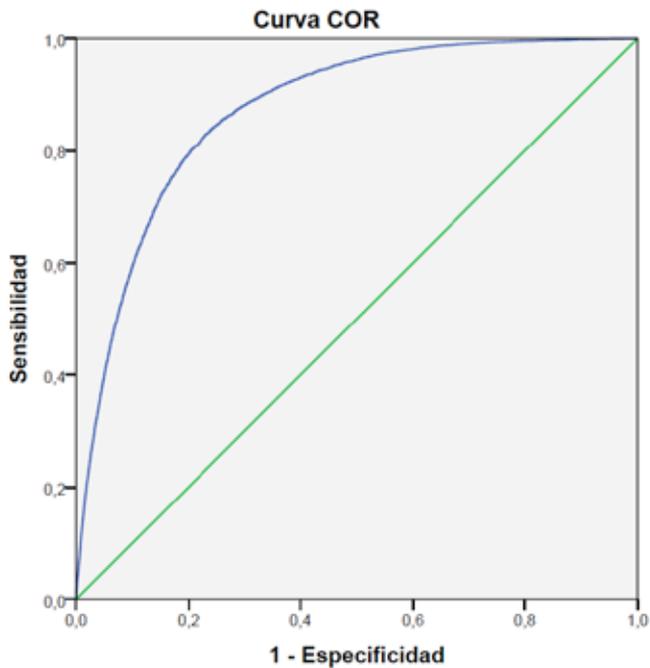


Figura 8.- Curva ROC del NMP_1 en muestra de validación

5.12.1.2 Calibración NPM₁

Para llevar a cabo la calibración del NPM₁ se comparó el riesgo pronosticado con el resultado real sobre una variación estratificada de riesgos potenciales (tabla 19).

Tabla 19. Predicciones mediante NPM₁ a distintos niveles de probabilidad de fallecimiento.

	VIVOS		FALLECIDOS	
	OBSERVADOS	ESPERADOS	OBSERVADOS	ESPERADOS
1	2.745	2.453	17 (0,6)	8(0,3)
2	1.684	2.743	19(1,1)	12(0,7)
3	2.146	2.151	18(0,8)	23(1,1)
4	3.271	3.286	39(1,2)	54(1,6)
5	2.189	2.201	37(1,7)	49(2,2)
6	2.264	2.282	45(2)	63(2,8)
7	925	936	17(1,8)	28(3,1)
8	2.180	2.207	54(2,5)	81(3,7)
9	2.194	2.214	78(3,6)	98(4,5)
10	2.934	2.953	144 (4,9)	163(5,6)
11	1.845	1.851	118(6,4)	124(6,7)
12	1.754	1.749	142(8,1)	137(7,8)
13	2.155	2.127	224(10,4)	196(9,1)
14	2.312	2.292	276(11,9)	256(11,1)
15	2.025	1.902	289(14,3)	266(13,2)
16	2.173	2.152	366(16,8)	345(15,9)
17	2.181	2.136	469(21,5)	424(19,5)
18	2.179	2.079	630(28,9)	530(24,4)
19	2.183	2.169	712(32,6)	698(32)

En la figura 9 resultante de esta comparación se objetivó un incremento del número de pacientes que fallecían a medida que aumentaba el riesgo de mortalidad estimada por el NPM₁, con un valor de *Hosmer-Lemeshow* X^2 98.8 ($p < 0.001$).

Aunque por el valor obtenido en el test estadístico se pudiera concluir que el NPM₁ no calibra bien, esto se explicaría por el elevado tamaño de la muestra. La representación visual de la calibración del modelo, que clasifica a los pacientes en grupos de acuerdo con el riesgo previsto está representado en el figura 10.

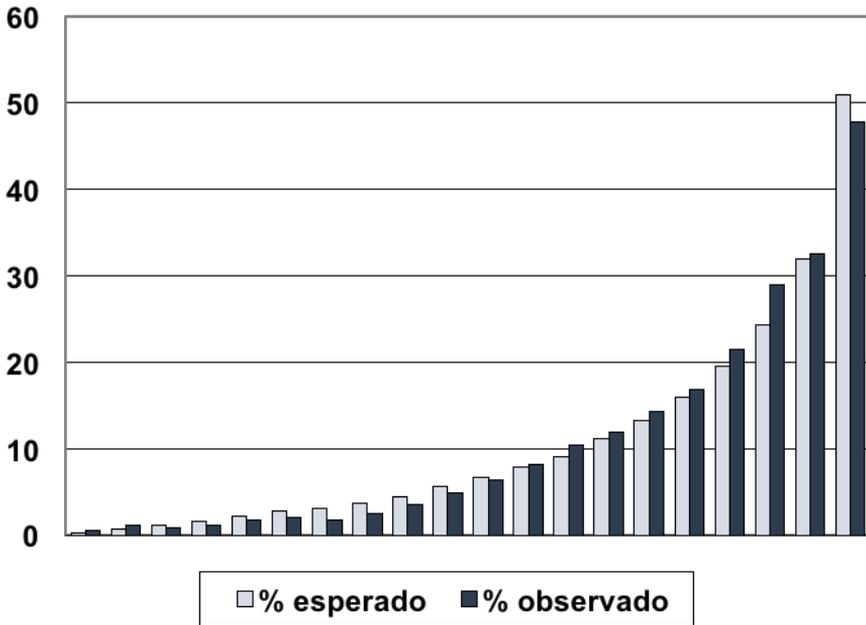


Figura 9.- Porcentaje de exitus observado vs esperados en cada estrato de riesgo

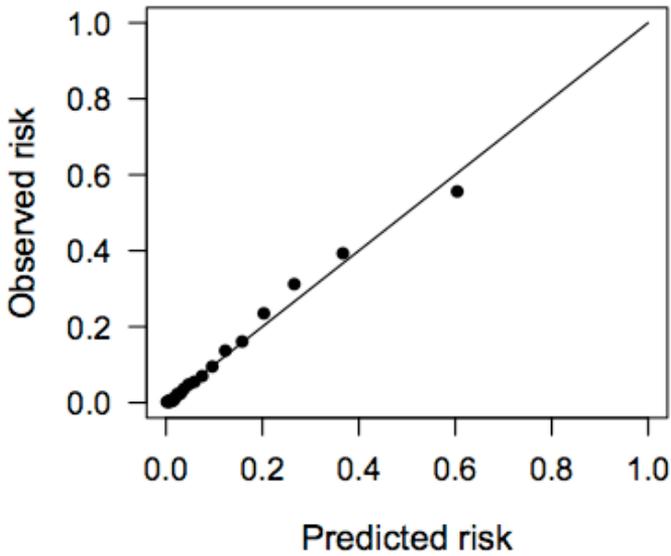


Figura 10.- Tasas de mortalidad observadas y esperadas para cada grupo de riesgo del paciente del modelo NMP_1 . La línea diagonal representa una relación buena entre las estimaciones de mortalidad observados y esperados

5.12.2 Del calculado en las primeras 24 horas del ingreso (NMP_0)

5.12.2.1 Discriminación de NMP_0

La capacidad de discriminación del NMP_0 está representada en el figura 11; AUROC (IC 95%) de 0,832 (0,826-0,837).

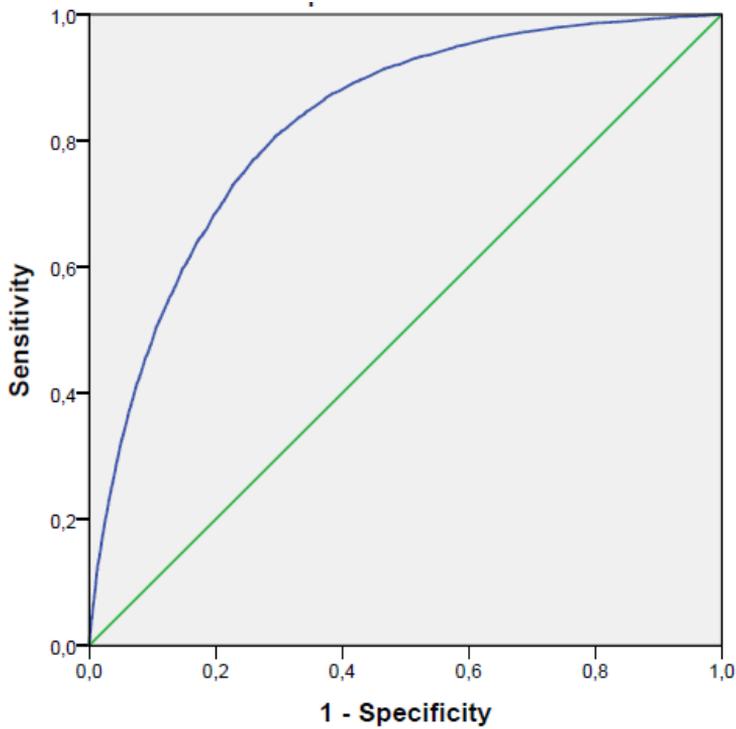


Figura 11.- Curva ROC NMP_0 en muestra validación

5.12.2.2 Calibración NPM₀

Para llevar a cabo la calibración del NPM₀ se comparó el riesgo pronosticado con el resultado real, sobre una variación estratificada de riesgos potenciales. En la tabla 20 y figura 12 se muestra dicha comparación, con un valor de *Hosmer-Lemeshow* X^2 108.1 ($p < 0,001$).

Tabla 20. Predicciones mediante NPM ₀ a distintos niveles de probabilidad de fallecimiento				
	VIVOS		FALLECIDOS	
	OBSERVADOS	ESPERADOS	OBSERVADOS	ESPERADOS
1	2.452	2.453	6 (0,2)	5(0,2)
2	2.737	2.743	8(0,5)	14(0,3)
3	1.553	1.562	3(0,8)	12(0,2)
4	1.966	1.971	13(0,9)	18(0,7)
5	2.999	3.022	15(1,3)	38(0,5)
6	1.438	1.451	10(1,6)	23(0,7)
7	2.079	2.091	27(1,9)	39(1,3)
8	2.188	2.188	51(2,4)	51(2,3)
9	2.260	2.273	54(3)	67(2,4)
10	2.076	2.079	74 (3,7)	77(3,6)
11	2.280	2.277	110(4,7)	107(4,8)
12	2.094	2.103	115(5,9)	124(5,5)
13	2.173	2.184	152(7,5)	163(7)
14	2.163	2.164	206(9,6)	207(9,5)
15	2.355	2.323	323(12,3)	291(13,7)
16	2.031	2.023	328(15,8)	320(16,1)
17	2.251	2.180	528(20,3)	457(23,5)
18	2.055	1.961	641(26,6)	546(31,2)
19	2.171	2.114	853(36,7)	796(39,3)
20	2.174	2.279	1208(60,4)	1313(55,6)

La representación visual de la calibración del modelo, que clasifica a los pacientes en grupos de acuerdo con el riesgo previsto está representado en la figura 13.

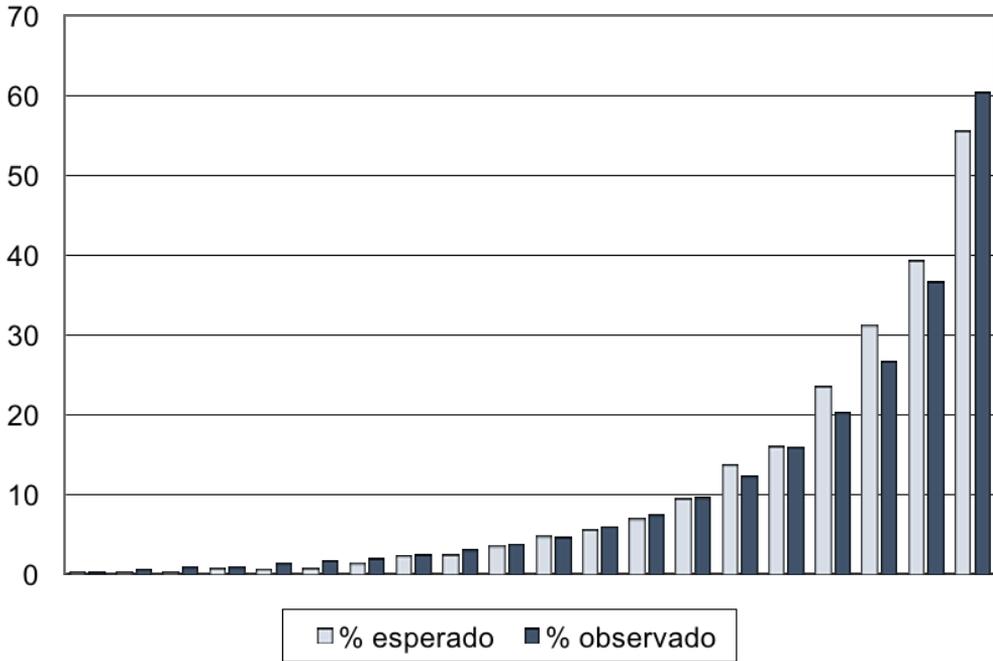


Figura 12.- Porcentaje de éxitos observado vs esperados en cada estrato de riesgo

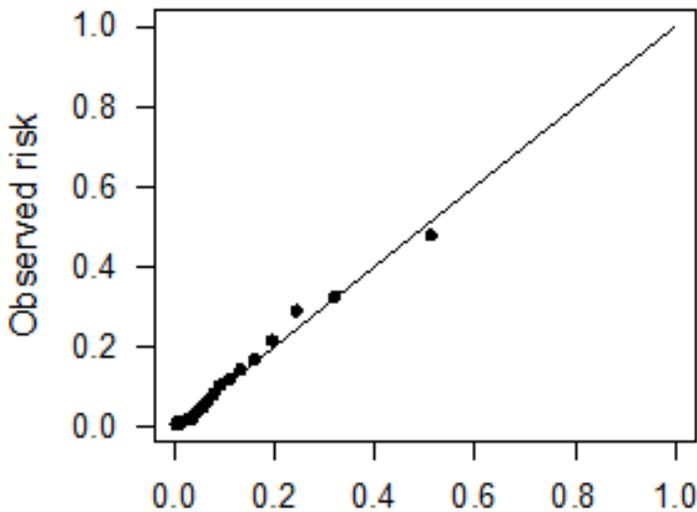


Figura 13.- Tasas de mortalidad observadas y esperadas para cada grupo de riesgo del paciente del modelo NMP_0 . La línea diagonal representa una relación buena entre las estimaciones de mortalidad observados y esperados

5.13 COMPARACIÓN DEL PODER DISCRIMINATIVO DEL APACHE II FRENTE AL NMP₁ Y NMP₀

En la tabla 21 se visualizan los diferentes valores de la curva ROC para los modelos APACHE II, NMP₁ y NMP₀ de mortalidad en el paciente crítico. Los nuevos modelos tuvieron mejores resultados que el APACHE II.

Tabla 21.- Valor de AUROC	
	ROC (IC 95%)
NMP ₁	0,868 (0,864-0,871)
NMP ₀	0,832 (0,826-0,837)
APACHE II	0,824 (0,819-0,828)

Con la finalidad de cuantificar y valorar si los mejores resultados observados con los nuevos scores supondrían una mejora relevante respecto al APACHE II, se compararon los dos nuevos modelos frente el APACHE II con el cálculo del IDI y NRI en la muestra de validación.

5.13.1 APACHE II vs NMP₁

En la tabla 22 se muestra la reclasificación entre los pacientes que no fallecen y en la tabla 23 entre los que fallecen. El NMP₁ reclasificó mejor el 16,33% de los pacientes vivos y el 27% de los pacientes fallecidos.

Tabla 22.- NRI supervivientes		Nuevo riesgo estimado						
APACHE	Riesgo inicial	[0-0,009)	[0,009-0,034)	[0,034-0,08)	[0,080,0,153)	[0,153-0,253)	[0,253,0,375)	[0,375,1]
≤5	[0- 0,009)	4239	468	13	0	1	0	0
6-10	[0,009-0,034)	2935	5945	1923	80	19	3	0
11-15	[0,034-0,08)	0	5574	1820	2210	140	60	19
16-20	[0,080-0,153)	0	560	2585	1911	1342	196	99
21-25	[0,153-0,253)	0	0	1188	325	1569	487	311
26-30	[0,253-0,375)	0	0	0	506	83	819	329
≥30	[0,375-1]	0	0	0	77	94	103	737

$$\text{NRI } (14030 - 7700) / 38770 = +0.1633$$

Tabla 23.- NRI fallecidos

APACHE	Riesgo inicial	Nuevo riesgo estimado						
		[0-0,009)	[0,009-0,034)	[0,034-0,08)	[0,080-0,153)	[0,153-0,253)	[0,253-0,375)	[0,375-1]
≤5	[0-0,009)	18	14	5	1	0	0	0
6-10	[0,009-0,034)	4	55	84	24	13	1	1
11-15	[0,034-0,08)	0	86	105	212	78	44	21
16-20	[0,080-0,153)	0	27	127	276	301	124	11
21-25	[0,153-0,253)	0	0	98	48	490	199	307
26-30	[0,253-0,375)	0	0	0	86	19	481	347
≥30	[0,375-1]	0	0	0	16	34	52	816

$$\text{NRI } (1887 - 597) / 4725 = +0.273$$

El modelo NMP_1 propuesto mostró NRI positivo en ambos grupos (supervivientes y fallecidos). Los colores en la tabla pretenden resaltar los casos en los que se mejoró la reclasificación (verde) o se empeoró dicha reclasificación (rojo) en cada uno de los grupos tras aplicar el NMP_1 . NRI basado en la reclasificación teórica por subgrupos (categórico) (95% IC): 0,4363 (0,4158-0,4568) $p < 0,001$; NRI continuo (IC 95%): 0,6442 (0,6161-0,6724) $p < 0,001$. IDI (95% IC): 0,069 (0,065-0,074) $p < 0,001$

5.13.2 APACHE II vs NMP_0

En el grupo de supervivientes el nuevo modelo NMP_0 empeoró la predicción del calculado por el APACHE II con NRI negativo de -0,0607. En el grupo de fallecidos el NMP_1 mejoró un 9% la mortalidad predicha (NRI 0,093) (tabla 24 y 25)

Tabla 24.- NRI supervivientes

APACHE	Riesgo inicial	Nuevo riesgo estimado						
		[0- 0,009)	[0,009-0,034)	[0,034-0,08)	[0,080-0,153)	[0,153-0,253)	[0,253-0,375)	[0,375-1]
≤5	[0-0,009)	4.560	161	0	0	0	0	0
6-10	[0,009-0,034)	0	10.357	541	6	0	1	0
11-15	[0,034-0,08)	0	0	8.954	842	25	2	0
16-20	[0,080-0,153)	0	0	0	5.862	798	29	4
21-25	[0,153-0,253)	0	0	0	494	2.825	546	15
26-30	[0,253-0,375)	0	0	0	0	265	1.225	247
≥30	[0,375-1]	0	0	0	0	0	105	906

$$\text{NRI (864 - 3217) / 38770} = -0.0607$$

Tabla 25.-NRI fallecidos

APACHE	Riesgo inicial	Nuevo riesgo estimado						
		[0, 0,009)	[0.009, 0.034)	[0.034, 0.08)	[0.080, 0.153)	[0.153, 0.253)	[0.253, 0.375)	[0.375,1]
≤5	[0, 0.009)	37	1	0	0	0	0	0
6-10	[0.009, 0.034)	0	157	24	1	0	0	0
11-15	[0.034, 0.08)	0	0	431	111	3	1	0
16-20	[0.080, 0.153)	0	0	0	789	162	12	3
21-25	[0.153, 0.253)	0	0	0	97	817	217	11
26-30	[0.253, 0.375)	0	0	0	0	131	614	188
≥30	[0.375, 1]	0	0	0	0	0	66	852

$$\text{NRI (734 - 294) / 4725} = +0.0931$$

El modelo NMP_0 propuesto mostró NRI negativo en el grupo de supervivientes y positivo en el grupo de fallecidos. Los colores en la tabla resalta los casos en los que se mejoró la reclasificación (verde) o se empeoró dicha reclasificación (rojo) en cada uno de los grupos tras aplicar el NMP_0 . NRI basado en la reclasificación teórica por subgrupos (categórico) (95% IC): 0,0324 (0,019-0,0458) $p < 0,001$; NRI continuo (IC 95%): 0,31 (0,29-0,3) $p < 0,001$. IDI (95%IC): 0,004 (0,0028 - 0,0052) $p < 0,001$.

DISCUSIÓN

En esta tesis se aporta información útil y relevante sobre los factores de gravedad asociados al paciente crítico, lo que ha permitido desarrollar un nuevo modelo pronóstico de predicción de mortalidad del paciente ingresado en UCI. Los datos analizados se recogieron de forma prospectiva con la inclusión de pacientes de 193 UCI distintas, por lo que la muestra de estudio ofrece una descripción real del tipo de paciente que ingresa en las UCI españolas. Se analizaron aquellos factores que influían en su mortalidad y podían ser causa de cambiar el pronóstico inicial al ingreso. De todos ellos, se seleccionaron aquellos que desde el punto de vista clínico y estadístico tenían mayor fuerza de asociación con la mortalidad y se desarrolló el nuevo modelo pronóstico.

El nuevo modelo mejora la predicción pronóstica del paciente crítico al combinar el APACHE II del ingreso con diferentes factores de gravedad que influyen en la mortalidad, algunos adquiridos previamente (diagnóstico hematológico, días previos al ingreso en UCI de estancia en hospital y haber recibido antibióticos en las 48 horas previas al ingreso) y otros durante la estancia en UCI (ventilación mecánica invasiva, depuración extrarrenal, nutrición parenteral total, drenaje ventricular externo y presencia de una o más IRAS intraUCI asociadas a sepsis grave o shock séptico). Es importante remarcar que el modelo cumple con las condiciones teóricas que exige la elaboración de estos índices: sencillez, reproducibilidad y estar validado. Por otra parte, aporta información muy útil para la práctica clínica diaria, ya que en los pacientes de larga estancia se puede estratificar mejor el riesgo, predecir con mayor exactitud la probabilidad de muerte y diferenciar mejor aquellos pacientes críticos que sobrevivirán de los que no, en relación al conocido y usado APACHE II.

Con este nuevo modelo se ha elaborado una aplicación de soporte informático que permite estratificar la gravedad con el cálculo de la probabilidad de muerte del paciente en cualquier momento durante su estancia en UCI.

6.1 PREDICCIÓN DE MORTALIDAD DEL PACIENTE INGRESADO EN UCI

La tasa de mortalidad intraUCI publicada en la literatura médica oscila según las series revisadas entre el 10% y el 74%^{52,54,67-69} dependiendo de las características de los pacientes. En la muestra estudiada la mortalidad media de los pacientes que ingresaron en las UCI españolas en el periodo estudiado fue del 10,8%. A lo largo de los 7 años analizados se observó en nuestra serie un descenso progresivo y significativo en las tasas de mortalidad (11,2% en 2007 a 9,9% en 2014). Resultados similares se han encontrado en otros estudios de diferentes países. En Estados Unidos observaron un descenso de la mortalidad del 35% en el periodo de 1988 a 2012⁷⁰, en Australia y Nueva Zelanda una disminución del 4% de

1993 a 2003⁷¹ y en Inglaterra una reducción del 13,4% en el periodo de 1998 a 2006⁷². Los motivos que pudieran justificar este descenso no han sido bien estudiados. En nuestro caso se han analizado las características demográficas de los pacientes que han ingresado en UCI a lo largo de los años, y se ha observado que la reducción de la mortalidad no puede justificarse por cambios en las características de los pacientes que ingresan en UCI, sino todo lo contrario, ya que las variaciones observadas en los diferentes años (aumento en los ingresos por patología médica, mayor edad media y mayor gravedad (APACHE II)) se asociarían con peor pronóstico. Por lo que hay que ir más allá y buscar la justificación de este descenso en la mejora de los cuidados críticos con el uso de técnicas diagnósticas y terapéuticas más avanzadas, en la menor necesidad de cirugía urgente durante el ingreso y en la disminución de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (fruto de la aplicación en la mayoría de las UCI españolas de los Proyectos Zero: Bacteriemia Zero y Neumonía Zero)⁷³⁻⁷⁵.

Los factores de gravedad que pueden influir en estas tasas de mortalidad intraUCI son muy variados, desde factores inherentes al mismo paciente, tales como la edad o comorbilidades asociadas, hasta factores relacionados con los procedimientos que se les aplican o a la patología aguda que motiva su ingreso. Otros factores pueden relacionarse con el entorno, como el nivel tecnológico propio de cada institución o la experiencia del personal médico en el manejo de la patología. Si bien hay mucha evidencia científica en relación a los procesos fisiopatológicos y/o nuevos enfoques de tratamiento, comparativamente hay menos datos disponibles del impacto de otros factores de gravedad previos o adquiridos durante la estancia en UCI que podrían modificar el curso del paciente crítico a corto y largo plazo. En nuestro análisis se evalúan factores relacionados con el paciente, con su patología de base y con técnicas o complicaciones que presenta durante su estancia en UCI, y que pudieran ser motivo de cambio del pronóstico a su ingreso. A continuación se desarrolla y justifica la relación de dichos factores de gravedad con la mortalidad.

Edad

La influencia de la edad en la mortalidad, a pesar considerarse un hecho muy evidente en la naturaleza, es de difícil demostración en el paciente ingresado en UCI. La edad avanzada se acompaña de una elevada prevalencia de enfermedades crónicas y deterioro funcional. *A priori*, se atribuye a los pacientes añosos una menor esperanza de vida, una peor calidad funcional y un peor pronóstico. En este sentido, un paciente de 30 años extremadamente grave tiene más posibilidades de ingresar en UCI que un paciente de 90 años con otra enfermedad menos grave, y además al paciente anciano que sí ingresa en UCI en muchas

ocasiones no se le ofrece lo mismo que al joven, aunque también es cierto que su situación fisiológica para afrontar la disfunción orgánica no es la misma que en el joven. Esta actuación es totalmente lógica, pero implica un sesgo que es difícil de contabilizar a no ser que se examine la mortalidad hospitalaria total.

En la literatura revisada, no existe evidencia homogénea en cuanto al papel de la edad y su relación con la mortalidad intraUCI. Hay estudios que descartan su asociación⁷⁶⁻⁷⁸ y otros en cambio apoyan que la probabilidad de fallecer aumenta con la edad al demostrar una relación significativa entre ambos^{79,80}. En este sentido los scores de Le Gall y Knaus^{19,20} (SAPS y APACHE II) aplicaron a la edad un peso relevante.

En nuestra serie, a lo largo de los años la media de edad del paciente ingresado ha ido aumentando; este aspecto puede reflejar las modificaciones en la pirámide poblacional en el que se ha constatado el envejecimiento de la población, o por otro lado reflejar la mayor permisividad a ingresar pacientes más añosos^{58,81,82}. Por uno u otro motivo, cada vez es más frecuente el ingreso en UCI de pacientes de edad más avanzada, con mayor comorbilidad asociada y que precisan de técnicas más complejas. En nuestro estudio un 12,8% de la muestra tenían más de 80 años. Datos que coinciden con los publicados en hospitales europeos donde los pacientes de más de 80 años suponen aproximadamente el 10% de todos los ingresos en UCI^{83,84}. *Nielsson*⁸⁵ observó en el grupo de pacientes octogenarios un incremento de ingresos en UCI del 18% a lo largo de 7 años (entre 2005 y 2011) y *Bagshaw*⁸² un incremento anual del 5,6%. *Fuchs*⁷⁹ analizó los pacientes ancianos ingresados en UCI en un periodo de 8 años, encontrando que el 45,7% de ellos tenía más de 65 años, un 13,2% entre 65-74 años, el 15,4% entre 75 y 84 y el 8,6% 85 o más años, con una mortalidad a los 28 días del 36,2%, 45,9% y 56,1% respectivamente (OR mortalidad 1,52 y 1,85 respectivamente para los pacientes entre 65-74 y más de 84 años). Por lo tanto, concluyó que la edad es un factor de riesgo independiente. En nuestra serie los porcentajes en cada subgrupo de edad fueron similares a este último estudio, con un aumento de la mortalidad conforme aumentaba la edad. No obstante, destacó que en los pacientes más añosos tanto la mortalidad como el APACHE II es discretamente menor en el grupo de más de 80 años respecto al de 75-80 años, hecho que podría explicarse porque la edad en muchas ocasiones predetermina la decisión del médico a que el paciente ingrese o no en UCI, seleccionando aquellos con mejor calidad de vida, menor comorbilidad y mejor pronóstico.

En nuestro estudio en el análisis bivariado, la edad fue un factor que repercutió significativamente con la mortalidad. No obstante, finalmente no se tuvo en cuenta en el multivariado puesto que es una variable que ya está puntuada e incluida en el cálculo del APACHE II.

Sexo

En los pacientes analizados se han encontrado diferencias significativas en cuanto al sexo y la mortalidad. Los varones han ingresado más frecuentemente en UCI y han tenido mayor mortalidad. Estudios experimentales en modelo animal han demostrado que tras someter a los ratones a un *stress* (traumatismo o hemorragia) existía una diferente respuesta inmunitaria y supervivencia observada según el sexo del animal; el peor pronóstico que correspondía a los machos lo explicaron por la inmunosupresión causada por el incremento de testosterona y/o disminución de las concentraciones de estradiol en estos animales machos tras la agresión⁸⁶. Los datos publicados en pacientes críticos son contradictorios. Hay datos que refieren que las mujeres de más edad respecto a los hombres ingresan menos en las unidades de cuidados intensivos, reciben menos técnicas invasivas (como la ventilación mecánica) pero tienen más probabilidad de fallecer por la enfermedad grave⁸⁷. Por otro lado, en un estudio de pacientes traumáticos jóvenes⁸⁸ se encontraron diferencias en el pronóstico basados en el sexo donde las mujeres tenían mejor pronóstico. Otros estudios han demostrado que la mortalidad ajustada a la gravedad al ingreso no está influida por el sexo del paciente⁸⁹⁻⁹².

En nuestros resultados hubo diferencias significativas en el análisis inicial, pero en el multivariado perdió valor estadístico por lo que no se incluyó en el nuevo modelo pronóstico.

Patología de base

Las causas que motivan el ingreso en UCI son muy variadas y pueden influir con diferente peso en el pronóstico. En el estudio de *Jannone Forés*⁹³ que analizó la supervivencia de pacientes ingresados en UCI en un periodo de 16 años puso en evidencia que el pronóstico era muy diferente en función de la enfermedad de base. En nuestra serie, los pacientes que ingresaron por patología médica o provenientes de quirófano tras una cirugía urgente tuvieron peor pronóstico que los traumáticos y los que ingresaron tras cirugía programada. Y dentro de la patología médica, la mortalidad fue diferente según el diagnóstico de ingreso, concretamente la que tuvo mayor mortalidad fue la patología hematológica. En nuestra muestra los pacientes hematológicos han supuesto menos del 1% del total de pacientes ingresados, aunque uno de cada cuatro pacientes que ingresó por esta enfermedad falleció. La mortalidad reportada en la literatura es muy elevada. En un estudio español de pacientes con enfermedades hematológicas la mortalidad hospitalaria de este grupo fue del 89,7% (72,4% en un primer ingreso en la UCI)⁹⁴. Un estudio multicéntrico de *Hampshire*⁹⁵ incluyó 7.689 pacientes con enfermedad hematológica, el 43,1% de los pacientes falleció en UCI y el 59,2% falleció en el hospital. Actualmente el avance experimentado en el manejo de los pacientes con neoplasias hematológicas está mejorando el pronóstico y

supervivencia de dichas enfermedades y hace que el ingreso de estos pacientes en UCI esté aumentando, aunque sigue existiendo controversia sobre el beneficio real del tratamiento en estas unidades. En España se llevó a cabo un estudio multicéntrico entre 2007 y 2009 con datos de 450 pacientes con enfermedades hematológicas y constató el posible beneficio de estos pacientes al ingreso en UCI; la principal causa que motivó su ingreso en las áreas de críticos era la sepsis y su supervivencia mejoraba con el inicio precoz del tratamiento de la infección; un 40% de los pacientes con enfermedades hematológicas que precisaron ingreso en UCI sobrevivieron más de cinco años⁹⁶. Y estudios más recientes han demostrado mejorar la supervivencia en estos pacientes con tasas de 54-60% en el hospital y del 43% a los 12 meses^{97,98}.

La patología de base se descartó y no se tuvo en cuenta en el desarrollo del nuevo modelo, ya que el APACHE II incorpora dicha variable y proporciona diferente puntuación en función de si el paciente es médico, o ha sido sometido a cirugía urgente o cirugía programada. No obstante, en cuanto al diagnóstico de ingreso la fuerte asociación estadística de la enfermedad hematológica con la mortalidad justificó introducir esta variable en el análisis multivariado y fue un factor de gravedad identificado en el nuevo modelo pronóstico.

Dispositivos invasivos

Los pacientes más graves con mayor riesgo de mortalidad precisan para su diagnóstico y tratamiento de más dispositivos invasivos y requieren más tratamientos complejos. En la muestra estudiada, el grupo de pacientes fallecidos fueron portadores de más catéteres venosos centrales, sondas urinarias, técnicas de depuración extrarrenal y ventilación mecánica respecto a los supervivientes. El catéter venoso central (65,8% de utilización en nuestra serie) se coloca en el paciente crítico para administración de fármacos, extracción de muestras de sangre para diferentes analíticas y monitorización de parámetros hemodinámicos (Presión venosa central); y la sonda urinaria (72,8%), para la monitorización estricta de la diuresis y la recogida de orina. Desde un punto de vista clínico, a pesar de haberse encontrado diferencias estadísticamente significativas en el análisis bivariado, si no presentan ninguna complicación asociada a su uso no se pueden considerar como un factor de gravedad que aumenta la mortalidad. Por este motivo, al tener sólo en cuenta su uso y no las posibles complicaciones asociadas a estos, ambas variables no se incluyeron en el análisis para la elaboración del nuevo modelo pronóstico.

Por el contrario, en el caso de la ventilación mecánica y de las técnicas de depuración extrarrenal que son técnicas de soporte o sustitución de un órgano e indirectamente su uso indica que el paciente tiene un fallo de órgano, fueron seleccionadas como variables de riesgo independiente y consideradas para introducirse en el nuevo modelo. En la bi-

biografía es frecuente encontrar que la ventilación mecánica durante el ingreso en UCI es un factor de mal pronóstico^{55-57,99}. También se ha relacionado una mayor mortalidad de estos pacientes cuando desarrollan complicaciones asociadas a la ventilación mecánica (barotrauma, volutrauma, NAVM e imposibilidad de weaning)¹⁰⁰⁻¹⁰². El fracaso renal agudo constituye una de las complicaciones más graves de los pacientes ingresados en UCI. El estudio de fracaso renal agudo de medicina intensiva (FRAMI)¹⁰³ realizado en las UCI españolas (38% de estos pacientes con necesidad de técnicas de depuración extrarrenal) puso de manifiesto esta realidad con una mortalidad global del 42,3% en el grupo de pacientes con insuficiencia renal aguda. En nuestro estudio al igual que lo referido por otros autores el fracaso renal agudo tiene un gran impacto en la morbimortalidad^{104,105}, los pacientes sometidos a depuración extrarrenal durante su estancia en UCI tuvieron un 41,9% de mortalidad frente a un 9% en aquellos pacientes que no la requirieron.

Cirugía urgente

La necesidad de cirugía urgente durante el ingreso en UCI fue un factor de gravedad asociado a mayor mortalidad en los pacientes analizados en nuestro estudio sin lograr suficiente peso estadístico para tenerlo en cuenta en el nuevo modelo pronóstico. Y como se ha comentado anteriormente, tampoco se introdujo en el análisis la variable cirugía urgente considerada como patología que motivaba el ingreso por estar ya puntuada en el APACHE II. Un grupo español¹⁰⁶ estudió los factores determinantes de la mortalidad postoperatoria de pacientes quirúrgicos de alto riesgo ingresados en UCI, y concluyeron que la necesidad de cirugía de urgencia supuso un mayor riesgo de mortalidad con respecto a la cirugía programada (44% frente a 33%) explicado por la hipovolemia, el estómago ocupado y los trastornos hidroelectrolíticos y de equilibrio ácido base. En un estudio reciente retrospectivo analizaron un total de 66.665 pacientes (24.068 que requirieron cirugía de urgencia y 42.597 cirugía programada), la mortalidad fue del 12,5% para la cirugía urgente y 2,66% para la no urgente, siendo la cirugía urgente un factor independiente asociado con la mortalidad¹⁰⁷. En un estudio español en que se analizaron 138.999 pacientes críticos observaron que el riesgo de fallecer en cirugía urgente con respecto a los pacientes con cirugía programada era significativamente superior (OR 1,971 IC 95% 1,825-2,134;p<0,001), además los pacientes ingresados en el postoperatorio de cirugía urgente padecieron más IRAS (22,8%)¹⁰⁸. También se ha descrito que la comparación de mortalidad estratificada por la gravedad ha sido superior en los pacientes que necesitan cirugía urgente, incluso se ha recomendado que en dichos pacientes se calcule el APACHE II antes de la cirugía de urgencia para evitar el sesgo que supondría la cirugía a la hora de comparar grupos de pacientes¹⁰⁹.

Nutrición parenteral total

La evidencia científica avala los beneficios de la nutrición enteral precoz administrada en las primeras 24-48 horas del ingreso frente a la nutrición parenteral, ya que preserva la función de barrera de la mucosa intestinal y tiene efectos beneficiosos sobre la inmunidad¹¹⁰. La nutrición enteral se asocia con una disminución de la morbilidad, menores tasas de infección, mejor cicatrización de la herida, menor duración de ventilación mecánica y con estancias hospitalaria y en UCI más cortas¹¹¹. Múltiples estudios han demostrado que el correcto aporte de energía y proteínas puede reducir hasta en un 50% la mortalidad a los 28 días. Las guías de la *Society of Critical Care Medicine* y la *American Society of Parenteral and Enteral Nutrition* así como las guías canadienses y europeas recomiendan el inicio de la nutrición enteral las primeras 48 horas de ingreso del paciente crítico. No obstante, pese al beneficio reconocido de la nutrición enteral, en la literatura hay estudios que no encuentran diferencias ni en la mortalidad en UCI ni en la hospitalaria al comparar la nutrición enteral frente a la parenteral¹¹¹⁻¹¹³. Las guías apoyan el inicio de la nutrición parenteral en lugar de enteral sólo cuando esté contraindicada esta última. Los eventos adversos asociados a la nutrición parenteral se derivan de las complicaciones metabólicas, inmunológicas, endocrinas e infecciosas asociadas a la infusión de una solución con elevada concentración de glucosa y lípidos por vía sistémica y por la ausencia de beneficios que aporta la nutrición por vía digestiva. Incluso se ha demostrado que la nutrición parenteral prácticamente puede doblar el riesgo de muerte en el paciente crítico¹¹⁴.

En nuestra serie, fallecieron el 23% de los pacientes con nutrición parenteral frente a un 9% en los pacientes que no la llevaban, fue un factor que demostró una fuerte asociación estadística con la mortalidad por lo que fue una de las variables que se tuvo en cuenta en el nuevo índice pronóstico.

Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS)

Las tasas de las IRAS aparecidas durante la estancia en UCI son uno de los criterios utilizados para evaluar la calidad y los resultados de la asistencia ofrecida en las UCI. En la publicación de los indicadores de calidad del año 2012 de la SEMICYUC se incluyeron como criterios de calidad las tasas de BRC, NAVM y IT-SU y se propusieron unos estándares mínimos para cada una de ellas¹¹⁵. Las tasas de IRAS varían en función de la gravedad de los enfermos, así como de la exposición a los factores de riesgo a los que se asocian y sobre los que se puede influir como se ha demostrado con la aplicación de los Proyectos Bacteriemia Zero y Neumonía Zero⁷³⁻⁷⁵.

La presencia de una IRAS empeora el pronóstico de los pacientes ingresados en UCI, independientemente de su asociación a otras variables predictoras de mortalidad. Según datos publicados por los *Centers for Disease Control* (CDC), se ha estimado que la presencia de una IRAS incrementa la estancia hospitalaria en 4 días, con importantes variaciones según el tipo de infección. Se ha estimado que aproximadamente un 1% de los pacientes con IRAS fallecen como consecuencia directa de su infección y que ésta contribuyó en un 3% a la muerte del paciente^{32,116}. En otro estudio se calculó que las tasas crudas de mortalidad oscilaron desde un 16,9% en pacientes sin IRAS hasta un 53,6% en los pacientes con una o más de estas infecciones¹¹⁷. En un estudio español¹¹⁸ se encontró mayor incidencia acumulada de mortalidad en UCI en los pacientes que habían adquirido una IRAS (RR 2,2) en comparación a los que no tuvieron dichas infecciones; el análisis multivariado demostró que el efecto de las IRAS (global, NVM, ITU y BRCV) sobre el riesgo ajustado de muerte dependía de la gravedad del paciente (medida con APACHE II). Así cuando el APACHE II era bajo, la infección adquirida en UCI aumentaba el riesgo de muerte, en cambio, al aumentar la gravedad (mayor puntuación del APACHE II), el efecto de la infección sobre la mortalidad perdía importancia en relación al de la gravedad del enfermo.

La tasa de mortalidad varía dependiendo de la localización de la infección. La NAVM se ha asociado con tasas crudas de mortalidad que oscilan del 24 al 76%¹¹⁹ y de mortalidad atribuible del 30 al 60%¹¹⁰ y las BRCV oscilan entre el 12% y 28% de mortalidad atribuible^{120,121}. Nuestro estudio, corroboró que la IRAS con mayor mortalidad fue la NAVM. Sin embargo en el análisis multivariado no fue la presencia de una NAVM la que se seleccionó como variable independiente de mortalidad si no la presencia de una o más IRAS con respuesta sistémica de sepsis grave o shock séptico.

Respuesta sistémica (sepsis grave/shock séptico)

Las IRAS asociadas a respuesta inflamatoria grave (sepsis grave/shock séptico) se asocian a mayor mortalidad en UCI, con tasas que oscilan según la serie revisada entre un 26% y un 80% de mortalidad¹²². La sepsis grave es la principal causa de mortalidad en UCI con tasas estimadas del 30%, y del 50% en caso de shock séptico^{123,124}. En 1990 los CDC, estimaron que en Estados Unidos se habían diagnosticado 450.000 casos de sepsis grave con una mortalidad de más de 100.000 pacientes y cabía esperar que su incidencia fuese aumentando en los próximos años¹²⁵. La mortalidad de los pacientes con fallo multiorgánico es muy elevada, y el pronóstico está en relación al número de órganos y sistemas involucrados. La mortalidad se incrementa del 20%, cuando existe un solo órgano en fallo a porcentajes cercanos al 100% cuando hay 4 o más sistemas afectados⁷⁹.

Tal como se observó en nuestros resultados, el haber adquirido una o más IRAS durante el ingreso en UCI con respuesta sistémica de sepsis grave o shock séptico, aumentó el riesgo de morir respecto a tener la infección sin respuesta sistémica grave. Esta fuerte asociación con la mortalidad determinó que este factor se incluyera en el nuevo modelo pronóstico.

Días previos de ingreso hospitalario

Desde los trabajos de *Dragsted*¹²⁶ se reconoce que el retraso del ingreso en UCI de un paciente candidato a tratamiento empeora el pronóstico. Ello puede ser debido a la identificación tardía de la situación de riesgo vital y/o a la imposibilidad de poder aceptar el ingreso del paciente ya sea por falta de disponibilidad de camas o por cualquier otro motivo¹²⁷. En la literatura sólo la escala EPEC (escala pronóstica del enfermo crítico)¹²⁷, poco conocida y con discutible capacidad de pronosticar adecuadamente el riesgo de muerte, incorpora este retraso de ingreso expresado en horas.

En nuestra serie la variable que se recogió fue el número de días de ingreso hospitalario previos al ingreso en UCI. No se contempló el motivo de dicho retraso. El análisis demostró que cada día de retraso de ingreso en UCI incrementó el riesgo de morir de forma significativa, por lo que esta variable se ha tenido en cuenta en el nuevo modelo de predicción pronóstica. De hecho también la mortalidad en el grupo de pacientes procedentes de una sala de hospitalización tuvieron mayor mortalidad que los pacientes procedentes directamente de la comunidad (12,2% frente a 8,9% respectivamente).

6.2 DESARROLLO Y VALIDACIÓN DEL NUEVO MODELO PRONÓSTICO

La importancia de disponer de modelos pronósticos en la práctica clínica puede ser muy útil. Los *scores* pronósticos que se usan en UCI pretenden describir la gravedad de los pacientes que ingresan en dichos servicios. También se usan para conocer la posible evolución del paciente, a través de sistemas numéricos obtenidos tras aplicar determinadas fórmulas matemáticas. Tal como señaló *Knaus*¹⁹ dichos *scores* permiten al médico concentrar los esfuerzos en aquellos pacientes con mayor probabilidad de beneficio, ayudan a decidir si se debe limitar o suspender el tratamiento, facilitan la comparación del funcionamiento de las unidades de cuidados intensivos, facilitan la evaluación de nuevas tecnologías y permiten un análisis comparativo con terapéuticas protocolizadas en las diferentes unidades. Es decir son complementos de uso rutinario en la UCI, que con la estratificación de los pacientes en niveles de riesgo pueden orientar en el pronóstico, comparar la calidad de atención entre diferentes unidades y son útiles en la estratificación

de los ensayos clínicos^{4,128, 129}. También en algunas ocasiones se han utilizado para valorar la distribución de los recursos del hospital, observándose que los pacientes con menor puntuación de gravedad se asocian a un menor coste económico¹³⁰.

El nuevo modelo pronóstico, al que se le ha llamado NMP, ha incluido el valor del APACHE II junto a aquellas variables seleccionadas que demostraron tener fuerte asociación estadística con la mortalidad e influir en el pronóstico final del paciente crítico. El score de gravedad APACHE II, por sí solo, aporta información acerca de la gravedad del paciente y es el más ampliamente usado en el ámbito de críticos. A pesar de su uso difundido y de la general aceptación de su validez, el valor pronóstico de este modelo es por algunos autores muy discutido^{131,106}. Estas discrepancias existentes sobre su utilidad y la gran variabilidad de datos publicados en diferentes UCI, ha planteado la necesidad de su validación en cada hospital y/o desarrollar nuevos modelos predictivos que pudieran incluir otros factores que influyeran en el pronóstico final. Una de las principales críticas al APACHE II, es que no contempla en sus variables las complicaciones, las nuevas técnicas y/o los tratamientos que suceden durante el ingreso en dichas unidades. Esto puede constituir una fuente importante de sesgos y puede llevar a subestimar el riesgo de mortalidad¹³². Dos estudios españoles^{106,131} midieron la mortalidad real y la pronosticada en función del valor predictivo de la escala APACHE II demostrando que el score infravaloraba la mortalidad real. En una serie de 11.940 pacientes estudiados en Reino Unido el número de muertes pronosticadas por el APACHE II respecto a las observadas difirió en 1.103 muertos (95% IC 1.103-1.172). La infravaloración del APACHE II en la mayoría de estudios implica a pensar que hay variables no incluidas en el APACHE II que se asocian significativamente con el pronóstico de los pacientes críticos. Usar sólo las variables disponibles en el momento del ingreso en UCI puede hacer perder eventos importantes que se asocian con la mortalidad. De hecho, el sistema de clasificación APACHE II funciona mejor en pacientes con patología aguda, que en aquellos con cuadros crónicos, es decir puede no ser exacto en pacientes con estancias prolongadas. Así mismo la evidencia científica sugiere que las complicaciones ocurridas durante la estancia en UCI, tales como la insuficiencia renal, el SDRA, el coma, la reanimación cardiopulmonar o la sepsis grave pueden cambiar el pronóstico inicial del paciente¹³³. Por lo que a pesar de la amplia aceptación de la utilidad del APACHE II como herramienta en la estratificación de la gravedad, el punto de mejora que refleja lo publicado, plantea la posibilidad de poder mejorar aún más su predicción pronóstica añadiendo otros factores no incluidos en dicho score.

En lo que sí hay suficiente evidencia científica es que a mayor puntuación de APACHE II mayor es la mortalidad¹⁹. En nuestro análisis estadístico fue la variable con mayor peso en la mortalidad, además ésta aumentaba a medida que se incrementaba el valor del APACHE II. Los pacientes con puntuaciones del score por encima de 30 puntos tuvieron una

mortalidad cercana al 50%. Con la intención de poder mejorar la predicción pronóstica de dicho score, se añadieron a este aquellos factores que se encontraron relacionados con la mortalidad. En un primer paso, como ya se ha comentado todas las variables analizadas tuvieron significación estadística con la mortalidad (con mayor o menor fuerza). Incluir y elaborar un nuevo modelo con todas ellas no hubiera resultado ni práctico ni útil ya que es importante que los índices pronósticos no contengan muchas variables para así facilitar su aplicación práctica. La tendencia en la elaboración de estos scores es a la simplificación de los modelos, incluyendo pocas variables con elevado poder discriminativo. Los sistemas más conocidos en la actualidad (APACHE II, SAPS, MPM, SOFA) utilizan variables fáciles de obtener y que se pueden disponer de forma rutinaria. De esta manera asumiendo la necesidad de simplificar el modelo y la pérdida de precisión que supondría la retirada de variables, se descartaron aquellas que ya formaban parte del APACHE II. Posteriormente no se consideraron para el análisis otras variables que a pesar de tener significación estadística no tenían relevancia clínica. Finalmente se desarrolló el modelo denominado NMP_1 que incluía el APACHE II y ocho variables (tres presentes al ingreso y cinco durante la estancia en UCI). La aplicación de dicho modelo al ingreso se denominó NMP_0 y añadió al APACHE II sólo las 3 variables que se podían obtener en el momento del ingreso.

La validación (discriminación y calibración) del nuevo modelo se realizó en una muestra homogénea y comparable a la utilizada para su elaboración (muestra de validación). El NMP_1 y NMP_0 identificaron con mayor precisión que el APACHE II a los pacientes con riesgo de muerte, principalmente siendo el NMP_1 fue más discriminativo que NMP_0 . No obstante se encontraron diferencias significativas al comparar las muertes observadas respecto a las esperadas. Estos resultados estarían justificados debido al gran tamaño de la muestra. A pesar de ello la representación visual del gráfico de las tasas de mortalidad observadas y esperadas demostró una excelente aproximación a la línea diagonal en cada grupo de riesgo lo que sugiere así una buena calibración del modelo. Las diferencias encontradas en la calibración podrían justificarse por la presencia de pacientes con diversas patologías, provenientes de distintas unidades y por los cambios en la calidad de los cuidados críticos a lo largo del tiempo¹³⁴.

Los modelos predictivos deben cumplir una serie de requisitos. Primero deben medir un resultado de interés. Segundo, deben ser fáciles de usar, reflejar el objetivo buscado y sencillos de procesar. Y tercero, metodológicamente se les exige que sean válidos (deben medir lo que realmente se desea medir), reproducibles (que consigan resultados similares siempre que se mida en las mismas condiciones o tipo de pacientes independientemente del centro y de la tecnología utilizada) y con capacidad de respuesta (que detecten los cambios significativos que se produzcan)⁵². Con la elaboración y calibración del nuevo modelo se han cumplido estos aspectos que demostraron la eficacia del mismo. En la medida

que se han añadido más factores de gravedad se ha obtenido mayor correlación entre la estratificación de riesgo y mortalidad, por lo tanto ha demostrado **precisión** y capacidad para la **detección** de la probabilidad de morir. Ha presentado calidad en la selección de los individuos y **representatividad**, ya que los pacientes incluidos han sido una muestra representativa del paciente crítico que ha ingresado en las UCI nacionales. Ha mostrado **calidad de observación**, ya que es una base de datos recogida de forma prospectiva, y **calidad en la comparación** al contrastar los pacientes a partir del análisis de regresión logística. También se ha podido demostrar la **validez** del modelo por su capacidad de describir lo que ocurre realmente en la población de pacientes críticos, validando el modelo en una subpoblación seleccionada de forma aleatoria del total de la muestra estudiada, comparable a la muestra que sirvió de base para su creación. Sería **factible** ya que se ajustaría a los procedimientos habituales que se realizan en UCI. Sería **reproducible** y **flexible** ya que permitiría ser adaptado en diferentes contextos.

Una vez elaborado un nuevo modelo pronóstico es necesario cuantificar la mejora que nos aporta su aplicación respecto a los modelos de uso estandarizado, y si funciona mejor o aporta más información que los disponibles hasta ese momento. Para ello hay que comparar las predicciones que se obtienen con el nuevo método frente a las obtenidas con los otros sistemas consolidados, en nuestro caso el APACHE II. Con el NMP_0 no se consiguió una clara mejoría ya que la reclasificación de los supervivientes empeoró y sólo mejoró la reclasificación de los fallecidos en un 9%. Los resultados fueron mucho mejores con la aplicación del NMP_1 que clasificó mejor a un 16% de los pacientes que sobrevivieron y a un 27% de los pacientes que fallecieron; por lo tanto permitió una mejor estratificación del riesgo respecto al APACHE II y añadió información adicional a la estratificación del riesgo del paciente crítico. La escasa mejoría que aportó el NMP_0 (que sólo incluía las variables que se disponían al ingreso) apoya que el APACHE II es un buen indicador de gravedad del paciente crítico en el momento de su ingreso. En cambio la mejora obtenida con el NMP_1 que incluyó factores desarrollados durante la estancia, refleja la importancia que tiene el añadir estas variables en el cálculo del pronóstico en aquellos pacientes que llevan días de ingreso en UCI, ya que su pronóstico inicial ha podido cambiar.

Como ejemplo de la utilidad del NMP_1 se describe un caso teórico de cómo conocer la gravedad y probabilidad de morir del paciente durante su estancia en UCI (calculado a partir del programa informático que se visualiza en el anexo 2):

“Paciente de 82 años, pluripatológico, ingresado en el servicio de neumología por insuficiencia respiratoria. Tras 5 días de ingreso hospitalario en tratamiento broncodilatador y corticoideo, empeora clínicamente e ingresa en UCI requiriendo intubación orotraqueal (APACHE II a las 24 horas de ingreso en UCI de 20). El décimo día de ingreso en UCI el

paciente no evoluciona favorablemente ni desde un punto clínico ni radiológico, es diagnosticado de NAVM con shock séptico persistiendo intubado y conectado a ventilación mecánica, necesidad de hemodiafiltración por fallo renal e inestable hemodinámicamente requiriendo drogas vasoactivas a dosis elevadas”.

El caso planteado es un paciente de edad avanzada que ingresa en UCI por insuficiencia respiratoria. A los 10 días de ingreso en UCI es diagnosticado de neumonía y shock séptico con fallo multiorgánico: renal, respiratorio y hemodinámico. El APACHE II calculado al ingreso de 20 ya estratifica al paciente como grave. Con la aplicación del modelo NMP_1 se puede reestratificar el riesgo del paciente y tener una nueva orientación de su pronóstico tras los cambios padecidos durante su estancia en UCI. En este caso las variables cuantificadas en el cálculo del NMP_1 serían la puntuación inicial del APACHE II, la presencia de NAVM asociada a shock séptico, necesidad de ventilación mecánica, requerimiento de técnicas de depuración extrarrenal y los 5 días previos de ingreso hospitalario previos a la UCI. En el anexo 3 se visualiza el programa informático aplicado a este caso clínico que al introducir cada una de las variables descritas, calcula con el NMP_1 una probabilidad de morir del 62%. Con el NMP_0 la probabilidad estimada calculada sería del 14%. Si tenemos en cuenta la estratificación de riesgos representadas en las tablas 22 a la 25, el APACHE 20 corresponde al subgrupo de APACHE 16-20 y equivale a las probabilidades estimadas de muerte de 0,0803-0,153. Así con la probabilidad estimada que calcula el NMP_0 de 0,14 este paciente se quedaría en el mismo nivel de riesgo en el que estaba; el haber añadido tres variables disponibles al ingreso al APACHE II no ha aportado mejoría en su estimación pronóstica. La probabilidad estimada con el NMP_1 de 0,622 equivaldría al último nivel de APACHE II con puntuaciones de 30 o más. Este cambio de clasificación refleja que en el caso clínico que se presenta, el pronóstico inicial estimado por el APACHE II en el momento del ingreso ha variado al tener en cuenta factores presentados por el paciente durante su estancia en UCI.

Aunque las puntuaciones de gravedad de la enfermedad no se deben considerar elementos clave del tratamiento, pueden ser útiles en la toma de decisiones clínicas y en la identificación de pacientes de riesgo elevado. Su correcta aplicación puede ayudar a decidir el momento adecuado para no prolongar tratamientos fútiles. Sin embargo, también es importante tener en cuenta que la mala aplicación de estos sistemas podría llevar a errores en la práctica clínica y extrapolaciones injustificadas¹³⁵. Es importante conocer su interpretación, su significado y cómo debe aplicarse en la práctica clínica del día a día. Se tiene que tener en cuenta que la evaluación de una probabilidad calculada para un paciente individual debe llevarse a cabo siempre en relación a los resultados esperados para un grupo similar de pacientes^{21,136}. Un metaanálisis¹³⁷ con la intención de comparar la opinión de los médicos con la capacidad de los scores para predecir la mortalidad en el

paciente crítico, sugirió que ni los médicos ni los *scores* fueron suficientemente exactos para determinar la decisión final, remarcando que incluso los médicos fueron más precisos, probablemente porque tenían en cuenta otros datos y percepciones no incluidos en los *scores* como el estado funcional previo, las voluntades del paciente y las posibles secuelas posteriores. Por lo que en el momento de estratificar la gravedad los *scores* nos van a ser de gran utilidad, pero cuando se van a tomar decisiones los *scores* han de ser orientativos y sólo ser usados como una herramienta complementaria contextualizada en la situación clínica del paciente que se valora.

Estos sistemas de predicción de gravedad tienen importantes limitaciones¹³⁸⁻¹⁴⁰ y con el nuevo modelo no se han conseguido solucionar en su mayoría. Por un lado, la falta de exactitud que impide que la aplicación de este modelo predictivo pueda ser considerado como criterio de decisión clínica irrevocable. Al estar ligado a una cierta incerteza de predicción va a ser muy útil como herramienta de trabajo para estudios de calidad¹⁴¹ y sólo como orientación en la toma de decisiones. Por otro lado, persiste el mismo problema que con el APACHE II, su discutible utilidad en la predicción individual frente a las de grupo. Su uso en un paciente en concreto sólo puede ser orientativa. También partiendo de la premisa que el NMP se ha desarrollado a partir de datos de un grupo de pacientes, pueden ser poco exactos para evaluar enfermedades por separado, por lo que la mortalidad estimada de los pacientes con ciertas patologías puede ser inexacta¹⁴²⁻¹⁴⁴. Por otro lado, sólo es aplicable en pacientes críticos y no en otros pacientes hospitalizados, pues ha sido desarrollado y validado a partir de pacientes ingresados en UCI.

Otras limitaciones de nuestro estudio han sido que no se tuvo en cuenta la mortalidad al alta del hospital y sólo se valoró la mortalidad en UCI. Existe una mortalidad oculta que no se ha tenido en cuenta en nuestro estudio ya que hay pacientes dados de alta de UCI que pueden fallecer posteriormente en las salas de hospitalización de forma inesperada o con limitación del esfuerzo terapéutico y con la condición de no retorno por su situación clínica y pronóstica. También el registro sólo incluyó a los pacientes que estuvieron ingresados más de 24 horas en UCI, por lo que se perdió la mortalidad de aquellos pacientes que ingresaron en UCI y fallecieron dentro de las primeras 24 horas. También no hay que olvidar que la base de datos fue diseñada para control y registro de las IRAS, no para encontrar los factores relacionados con la mortalidad ni diseño de *scores* pronósticos, hecho que puede sobrevalorar datos relacionados con estas y no tener en consideración otros a tener en cuenta en la valoración pronóstica. Otra limitación es que no se han tenido en cuenta aspectos temporales, como la duración de los dispositivos invasivos o el día del ingreso en el que se aplica el modelo, que hubieran aportado información adicional importante. Sin embargo, estas limitaciones permiten contemplar la posibilidad de estudios prospectivos en el futuro que permitan evaluar el impacto de la aplicación diaria de este *score* en la predicción de la mortalidad.

El NMP₁ pretende ser una herramienta de aplicación en pacientes críticos que proporcione un instrumento de valoración clínica e índice pronóstico. Su propósito es reconocer a aquellos pacientes con mayor probabilidad de morir y estratificar su riesgo en cualquier momento de su estancia en dicho servicio. A diferencia del APACHE II, que se aplica al ingreso en la unidad, éste nuevo indicador aportaría dinamismo en la evaluación del paciente ya que tiene en cuenta diferentes factores de riesgo que aparecen durante el ingreso y podría ser calculado diariamente contribuyendo con ello a la toma de decisiones y a la valoración de la eficacia y la calidad de la unidad. La adición de otros factores de riesgo al score APACHE II es prometedora y estratifica mejor el riesgo del paciente crítico durante su ingreso en UCI. El nuevo modelo NMP₁ predice de forma más ajustada la mortalidad en UCI ya que ha supuesto una mejor reclasificación del 43% de los pacientes de estudio. Con los resultados obtenidos se ha corroborado la hipótesis de trabajo planteada: **“añadir factores de gravedad no incluidos en el APACHE II, mejora la predicción pronóstica del paciente ingresado en UCI”**. Disponer de esta herramienta en la práctica clínica nos podría ayudar a ser más eficientes, ser más exactos en la descripción de la gravedad de los pacientes ingresados y a la toma de decisiones en los pacientes de larga estancia al disponer de una herramienta más objetiva que el juicio clínico del médico. Teniendo en cuenta que los pacientes ingresados en UCI consumen muchos recursos, la identificación precoz de la estancia prolongada de los pacientes que no sobrevivirán y de quienes se podría limitar el tratamiento podría ser muy útil. En este sentido según el contexto clínico del paciente, identificar el grupo de pacientes con alto riesgo de fallecer con una valoración más objetiva que la opinión del profesional médico, podría ayudar en el día a día a concentrar los recursos en aquellos que presentan alguna posibilidad de supervivencia y evitar en los que tienen una alta probabilidad de fallecer el encarnizamiento terapéutico.

CONCLUSIONES

Las principales conclusiones de esta tesis son las siguientes:

- 1.** Se ha identificado un nuevo modelo predictivo (NMP) que ha incluido el APACHE II al ingreso más las 8 variables identificadas con mayor poder estadístico: su aplicación durante la estancia en UCI se denomina NMP_1 y al ingreso NMP_0 .
- 2.** Las 8 variables seleccionadas fueron las siguientes: tres obtenidas previo al ingreso (días de estancia hospitalaria preUCI, antibióticos en las 48 horas previas al ingreso de UCI, diagnóstico hematológico al ingreso) y 5 obtenidas durante el ingreso (ventilación mecánica invasiva, nutrición parenteral, drenaje ventricular externo, técnicas de depuración extrarrenal, y presencia de una o más IRAS intraUCI asociadas a sepsis grave o shock séptico).
- 3.** La mortalidad en UCI ha disminuido en los últimos años. Las características de los pacientes no justifican este descenso
- 4.** Los 25 factores analizados han influido con mayor o menor fuerza en la mortalidad
- 5.** La variable con mayor relación estadística asociada a la mortalidad ha sido la puntuación del APACHE II al ingreso
- 6.** El NMP_1 y NMP_0 han identificado con mayor precisión que el APACHE II a los pacientes con elevado riesgo de mortalidad.
- 7.** La calibración del NMP_1 y NMP_0 aplicada en la muestra de validación ha demostrado validez externa.
- 8.** El NMP_0 no ha mejorado la clasificación aportada por el APACHE II.
- 9.** NMP_1 ha reclasificado mejor al 16% de los pacientes que sobrevivieron y al 27% de los pacientes que fallecieron en relación al APACHE II.

Por lo tanto, considerando las conclusiones expuestas, el añadir factores de gravedad no incluidos en el APACHE II mejora la predicción pronóstica de los pacientes que ingresan en UCI, confirmando de esta manera la hipótesis inicial de esta tesis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chang RW. Individual outcome prediction models for intensive care units. *Lancet*. 1989;2:143-146.
2. Lemeshow S, Teres D, Avrunin JS, Gage RW. Refining intensive care unit outcome prediction by using changing probabilities of mortality. *Crit Care Med*. 1988;16(5):470-477.
3. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. Evaluating outcome from intensive care: a preliminary multihospital comparison. *Crit Care Med*. 1982;10(8):491-496.
4. Knaus WA, Wagner DP, Zimmerman JE, Draper EA. Variations in mortality and length of stay in intensive care units. *Ann Intern Med*. 1993;118(10):753-761.
5. Rapin M. The ethics of intensive care. *Intensive Care Med*. 1987;13(5):300-303.
6. NIH consensus Development Conference on critical care medicine. *Crit Care Med*. 11(6):466-469.
7. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest*. 1991;100(6):1619-1636.
8. Michelle E. Kho, Ellen McDonald PWS and DJC. Interrater Reliability of APACHE II scores for medical-surgical Intensive Care Patients : A prospective blinded study. *Am J Crit Care*. 2007;16(4):378-383.
9. Pusajó. *Scores Pronósticos en los pacientes críticos*.1994.
10. Cholongitas E, Papatheodoridis G V, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(11-12):1079-1089.
11. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1974;139(1):69-81.
12. NIH consensus Development Conference on critical care medicine. *Crit Care Med*. 1983;11(6):466-469.

13. F. Fernandez, A. Padrón AQ y EC. Utilización del Modelo de Probabilidad de Mortalidad II (MPM II) en un grupo de pacientes críticos . *Rev Cub Med Int Emerg.* 2003;2:55-61.
14. Reverón FR PS. Aplicación del Modelo Probabilístico de Mortalidad II adaptado (MPM II) a un grupo de pacientes en estado crítico. *Rev Cub Med Milit.* 2003;2:12-19.
15. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet.* 1974;2(7872):81-84.
16. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 1967;20(4):457-464.
17. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 1968;28(1):14-20.
18. Champion HR, Sacco WJ, Carnazzo AJ, et al. Trauma score. *Crit Care Med.* 1981;9(9):672-676.
19. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-829.
20. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 270(24):2957-2963.
21. Teres D, Lemeshow S, Avrunin JS, Pastides H. Validation of the mortality prediction model for ICU patients. *Crit Care Med.* 1987;15(3):208-213.
22. Brinkman S, Bakhshi-Raiez F, Abu-Hanna A, et al. External validation of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation IV in Dutch intensive care units and comparison with Acute Physiology and Chronic health evaluation II in Korean intensive care units. *Yonsei Medical Journal.* 2013;54(2):425-431
23. Beck DH, Smith GB, Pappachan JV MB. External validation of the SAPS II, APACHE II and APACHE III prognostic models in South England: a multicentre study. *Intensive Care Med.* 2003;29(2):249-256
24. Gunning K, Rowan K. ABC of intensive care: outcome data and scoring systems. *BMJ.* 1999;319(7204):241-244.

25. Domínguez L, Enríquez P, Álvarez P, et al. Evaluación de la reproducibilidad de la recogida de datos para el APACHE II, APACHE III adaptado para España y SAPS II en 9 Unidades de Cuidados Intensivos en España. *Med Intensiva*. 2008;32(1):15-22.
26. López M, Reza M De. Valor predictivo de la escala APACHE II sobre la mortalidad en una unidad de cuidados intensivos de adultos en la ciudad de Mérida Yucatán. *Rev la Asoc Mex Med Crit y Ter Intensiva*. 2006;XX:30-40.
27. Pizzorno J NJ. Evaluación de la mortalidad en una unidad de terapia intensiva según el "score" APACHE II. *Rev Médica Nord*. 2002;1:24-27.
28. Apolone G, D'Amico R, Bertolini G, Lapichino G, Cattaneo A DSG et al. The performance of SAPS II in a cohort of patients admitted to 99 Italian ICUs: results from GiViTI. *Intensive Care Med*. 1996;22(12):1368-1378.
29. Giangiuliani G MA. Validation of a severity of illness score (APACHE II) in a surgical intensive care unit. *Intensive Care Med*. 1989;15(8):519-22.
30. Goldhill DR, Sumner A. Outcome of intensive care patients in a group of British intensive care units. *Crit Care Med*. 1998;26(8):1337-1345.
31. Jacobs S, Chang RWS, Lee B. Audit of intensive care: a 30 month experience using the Apache II severity of disease classification system. *Intensive Care Med*. 1988;14(5):567-574.
32. Hutchings A, Durand MA, Grieve R, et al. Evaluation of modernisation of adult critical care services in England: time series and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2009;339:b4353.
33. Schuler JH MA. Use of APACHE II classification to evaluate outcome and response to therapy in acute renal failure patients in a surgery intensive care unit. Do they predict individual outcome? *Crit Care Med*. 1990:1111-1118.
34. Dosset LA, Redhage LA, Sawyer RG MA. Revisiting the validity of APACHE II in the trauma ICU: improved risk stratification in critically injured adults. *Injury*. 2009;40(9):993-8.
35. Wong DT, Crofts SL, Gomez M, McGuire GP, Byrick RJ. Evaluation of predictive ability of APACHE II system and hospital outcome in Canadian intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 1995;23(7):1177-1183.

36. Beer RJ, Teasdale TA, Ghush HF, Taffet GE. Estimation of severity of illness with APACHE II: age-related implications in cardiac arrest outcomes. *Resuscitation*. 1994;27(3):189-195.
37. Metnitz PGH, Krenn CG, Steltzer H, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2002;30(9):2051-8.
38. Van Le L, Fakhry S, Walton LA, Moore DH, Fowler WC, Rutledge R. Use of the APACHE II scoring system to determine mortality of gynecologic oncology patients in the intensive care unit. *Obstet Gynecol*. 1995;85(1):53-6.
39. El-Solh AA, Grant BJ. A comparison of severity of illness scoring systems for critically ill obstetric patients. *Chest*. 1996;110(5):1299-1304.
40. Zagara G, Scaravilli P, Mastorgio P, Seveso M. Validation of a prognostic system in severe brain-injured patients. *J Neurosurg Sci*. 35(2):77-81.
41. Becker RB, Zimmerman JE, Knaus WA, et al. The use of APACHE III to evaluate ICU length of stay, resource use, and mortality after coronary artery by-pass surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1995;36(1):1-11.
42. Shaughnessy TE, Mickler TA. Does Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation (APACHE II) scoring predict need for prolonged support after coronary revascularization? *Anesth Analg*. 1995;81(1):24-29.
43. Sawyer RG, Durbin CG, Rosenlof LK, Pruett TL. Comparison of APACHE II scoring in liver and kidney transplant recipients versus trauma and general surgical patients in a single intensive-care unit. *Clin Transplant*. 1995;9(5):401-405.
44. Montuclard L, Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Misset B, De Jonghe B, Carlet J. Outcome, functional autonomy, and quality of life of elderly patients with a long-term intensive care unit stay. *Crit Care Med*. 2000;28(10):3389-3395.
45. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754-1758.
46. Lemeshow S, Klar J TD. Outcome prediction for individual intensive care patients. *Intensive care*. 1995:770-776.

47. Lamia B, Hellot M-F, Girault C, et al. Changes in severity and organ failure scores as prognostic factors in onco-hematological malignancy patients admitted to the ICU. *Intensive Care Med.* 2006;32(10):1560-1568.
48. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998;26(11):1793-1800.
49. Neumann F, Lobitz O, Fenk R, et al. The sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score is predictive for survival of patients admitted to the intensive care unit following allogeneic blood stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 2008;87(4):299-304.
50. Afessa B, Gajic O, Keegan MT. Severity of illness and organ failure assessment in adult intensive care units. *Crit Care Clin.* 2007;23(3):639-658.
51. Cabré L, Mancebo J, Solsona JF, et al. Multicenter study of the multiple organ dysfunction syndrome in intensive care units: the usefulness of Sequential Organ Failure Assessment scores in decision making. *Intensive Care Med.* 2005;31(7):927-933.
52. Kuzniewicz MW, Vasilevskis EE, Lane R, et al. Variation in ICU risk-adjusted mortality: impact of methods of assessment and potential confounders. *Chest.* 2008;133(6):1319-1327.
53. Stricker K, Rothen HU, Takala J. Resource use in the ICU: short- vs. long-term patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47(5):508-515.
54. Render ML, Kim HM, Deddens J, et al. Variation in outcomes in Veterans Affairs intensive care units with a computerized severity measure. *Crit Care Med.* 2005;33(5):930-939.
55. Frutos F, Alia I, Vallverdú I, et al. Pronóstico de una cohorte de enfermos en ventilación mecánica en 72 unidades de cuidados intensivos en España. *Med Intensiva.* 2003;27(3):162-168.
56. VE G. Predicción de mortalidad y ventilación mecánica prolongada en la lesión pulmonar aguda. *Med Intensiva.* 2007;31(6):1-8.
57. Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, et al. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(4):1076-1081.

58. Sprung CL, Artigas A, Kesecioglu J, et al. The Eldicus prospective,observational study of triage decision making in European intensive care units. Part II: intensive care benefit for the elderly. *Crit Care Med.* 2012;40(1):132-138.
59. Checkley W, Martin GS, Brown SM, et al. Structure, process and annual intensive care unit mortality across 69 centers: United States Critical Illness and Injury Trials Group Critical Illness Outcomes Study (USCIITG-CIOS). *Crit Care Med.* 2014;42(2):344-356.
60. Sage WM, Rosenthal MH SJ. Is intensive care worth it? An assessment of input and outcome for the critically ill. *Crit Care Med.* 1986; 14(9):777-782.
61. Cullen DJ, Civetta JM, Briggs BA, Ferrara LC. Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med.* 2(2):57-60.
62. López-Pueyo MJ, Olaechea-Astigarraga P, Palomar-Martínez M, Insausti-Ordeñana J, Alvarez-Lerma F. Quality control of the surveillance programme of ICU-acquired infection (ENVIN-HELICS registry) in Spain. *J Hosp Infect.* 2013;84(2):126-131.
63. <http://hws.vhebron.net/envinhelics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202014.pdf>.
64. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992;101(6):1644-1655.
65. Levy M, Fink M, Marshall J et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Intensive Care Med.* 2003;29:530-538.
66. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr VR. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med.* 2008;27(2):157-12.
67. Jackson BS. A one-year mortality study of the most acutely ill patients in a medical-surgical intensive care unit: toward developing a model for selection of recipients of intensive care. *Heart Lung.* 1994;13(2):132-137.
68. Kevin Gunning KR. ABC of intensive care: Outcome data and scoring systems. *BMJ Br Med J.* 1999;319(7204):241.

- 69.** Rothen HU, Stricker K, Einfalt J, et al. Variability in outcome and resource use in intensive care units. *Intensive Care Med.* 2007;33(8):1329-1336.
- 70.** Zimmerman JE, Kramer A a, Knaus W a. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Crit Care.* 2013;17(2):R81.
- 71.** Moran JL, Bristow P, Solomon PJ, George C, Hart GK. Mortality and length-of-stay outcomes, 1993-2003, in the binational Australian and New Zealand intensive care adult patient database. *Crit Care Med.* 2008;36(1):46-61.
- 72.** Zimmerman JE, Kramer AA, Knaus WA. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Crit Care.* 2013;17(2):R81.
- 73.** Álvarez Lerma F, Sánchez García M, Lorente L, et al. Guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia and their implementation. The Spanish “Zero-VAP” bundle. *Med intensiva / Soc Española Med Intensiva y Unidades Coronarias.* 2014;38(4):226-236.
- 74.** Alvarez-Lerma F, Oliva G, Ferrer JM, Riera A, Palomar M. Results of the implementation of the Bacteremia Zero project in Catalonia, Spain. *Med clínica.* 2014;143 Suppl :11-16.
- 75.** Palomar Martínez M, Alvarez Lerma F, Riera Badía MA, et al. Prevention of bacteriemia related with ICU catheters by multifactorial intervention: a report of the pilot study. *Med intensiva / Soc Española Med Intensiva y Unidades Coronarias.* 2010;34(9):581-589.
- 76.** Leong IYO, Tai DYH. Is increasing age associated with mortality in the critically ill elderly. *Singapore Med J.* 2002;43(1):33-36.
- 77.** Van Den Noortgate N, Vogelaers D, Afschrift M, Colardyn F. Intensive care for very elderly patients: outcome and risk factors for in-hospital mortality. *Age Ageing.* 1999;28:253-256.
- 78.** López-Soto A, Sacanella E, Pérez Castejón JM, Nicolás JM. Elderly patient in an intensive critical unit. *Rev española Geriatr y Gerontol.* 2009;44 Suppl 1:27-33.
- 79.** Fuchs L, Chronaki CE, Park S, et al. ICU admission characteristics and mortality rates among elderly and very elderly patients. *Intensive Care Med.* 2012;38(10):1654-1661.

80. Rockwood K, Noseworthy TW, Gibney RT, et al. One-year outcome of elderly and young patients admitted to intensive care units. *Crit Care Med*. 1993;21(5):687-691.
81. Marik PE. Should age limit admission to the intensive care unit? *Am J Hosp Palliat Care*. 24(1):63-66.
82. Bagshaw SM, Webb SA, Delaney A, et al. Very old patients admitted to intensive care in Australia and New Zealand: a multi-centre cohort analysis. *Crit Care*. 2009;13(2):R45.
83. Boumendil A, Aegerter P, Guidet B. Treatment intensity and outcome of patients aged 80 and older in intensive care units: a multicenter matched-cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(1):88-93.
84. Reinikainen M, Uusaro A, Niskanen M, Ruokonen E. Intensive care of the elderly in Finland. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51(5):522-529.
85. Nielsson MS, Christiansen CF, Johansen MB et al. Mortality in elderly ICU patients: a cohort study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(1):19-26.
86. Angele MK, Ayala A, Monfils BA, Cioffi WG, Bland KI Cl. Testosterone and/or low estradiol: normally required but harmful immunologically for males after trauma-hemorrhage. *J Trauma*. 1998;44:78-85.
87. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA*. 2002;287(3):345-355.
88. Mostafa G, Huynh T, Sing RF, Miles WS, Norton HJ TM. Gender-related outcomes in trauma. *J Trauma*. 2002;53:430-434.
89. Hernández Tejedor A, García Fuentes C, Toral Vazquez D, Chico Fernandez M ALE. Diferencias en el mecanismo y patrón lesional, gravedad y evolución de los pacientes politraumatizados en función del género. *Med Intensiva*. 2008;32:337-341.
90. Akgün KM, Murphy TE, Araujo KLB, Van Ness PH, Pisani M. Does gender impact intensity of care provided to older medical intensive care unit patients? *Crit Care Res Pract*. 2010; 1-8
91. Fowler RA, Sabur N, Li P, et al. Sex-and age-based differences in the delivery and outcomes of critical care. *CMAJ*. 2007;177(12):1513-1519.

92. Santana Cabrera L, Sánchez-Palacios M, Hernández Medina E, Lorenzo Torrent R, Martínez Cuéllar S, Villanueva Ortiz Á. Pronóstico del paciente crítico según el sexo y la edad. *Med Intensiva*. 33(4):161-165.
93. Jannone Forés R, Botella de Maglia J, Bonastre Mora J. Survival of haematologic patients admitted to an Intensive Care Unit. A 16 years study. *Med clínica*. 2012;139(14):607-612.
94. Seller G, Herrera M, Muñoz A, Aragonés R, Delgado M. Pacientes hematológicos admitidos en cuidados intensivos: análisis de supervivencia. *Med Intensiva*. 2001;25(4):145-151.
95. Packham V, Hampshire P. Critical care admission for acute medical patients. *Clin Med (Northfield Il)*. 2015;15(4):388-391.
96. R. Zaragoza , M. Borges E-G-S. Influence of the Type of Hematological Malignancy on the Prognosis of Hematological Patients with Severe Infections as a Cause of Admission in an Intensive Care Unit. In: *ICAAC 2011 - 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Chicago, USA. 2011.
97. Pene F, Aubron C, Azoulay E, et al. Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients: A reappraisal of indications for organ failure supports. *J Clin Oncol*. 2006;24(4):643-9
98. Azoulay E, Mokart D, Pène F, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *J Clin Oncol*. 2013;24(4):643-9
99. Vasilyev S, Schaap RN, Mortensen JD. Hospital survival rates of patients with acute respiratory failure in modern respiratory intensive care units. An international, multi-center, prospective survey. *Chest*. 1995;107(4):1083-1088.
100. Torres MSP, Pérez RB, Dorado RP, Sánchez AP, Fernández HMM, Pérez JLA. Aplicación de un protocolo para la retirada rápida de la ventilación mecánica. *Rev Cuba Med Mil*. 2001;30(SUPPL. 5):29-33.
101. Pinsky MR. Cardiovascular issues in respiratory care. *Chest*. 2005;128(5 Suppl 2):592S - 597S.

- 102.** Reverón FF, Cesar J, Pérez F, Sautié AC. Sistema para evaluar la gravedad en unidades de cuidados intensivos. "SEGRAV-23". Hospital Militar Central " Dr . Luis Díaz Soto". Ciudad Habana
- 103.** Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Maynar-Moliner J, Sánchez-Izquierdo-Riera JA. Epidemiología del fracaso renal agudo en las UCI españolas: Estudio prospectivo multicéntrico FRAMI. *Med Intensiva*. 30(6):260-267.
- 104.** Gilles Clermont, Christopher G. Acker¹, Derek C. Angus, Carl A. Sirio, Michael R. Pinsky JPJ. Renal failure in the ICU: Comparison of the impact of acute renal failure and end-stage renal disease on ICU outcomes. *Kidney Int*. 2002;62(3):986-996.
- 105.** Cole L, Bellomo R, Silvester W RJ. A prospective, multicenter study of the epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure in a «closed» ICU system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1941-1946.
- 106.** Rodríguez O, Pacheco M, García L, Rodríguez HO, Pacheco FM. Factores de riesgo determinantes de mortalidad postoperatoria en UCI , en los pacientes quirúrgicos de alto riesgo . *Rev Col Anest*. 2005;33:17.
- 107.** Havens JM, Peetz AB, Do WS, Cooper Z, Kelly E, Askari R, Reznor G SA. The excess morbidity and mortality of emergency general surgery. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;78(2):306-311.
- 108.** Mas N, Olaechea P, Palomar M, et al. Comparative analysis of patients admitted to Spanish Intensive Care Units due to medical and surgical disease. *Med intensiva / Soc Española Med Intensiva y Unidades Coronarias*. 2015;39(5):279-289.
- 109.** Koperna T, Semmler D MF. Risk stratification in emergency surgical patients: is the APACHE II score a reliable marker of physiological impairment? *Arch Surg*. 2001;136(1):55-59.
- 110.** Grau T, Bonet A, Zabarte M, et al. Estudio multicéntrico de incidencia de las complicaciones de la nutrición enteral total en el paciente grave. Estudio ICOMEP 2 a parte. *Nutr Hosp*. 2005;20(4):278-285.
- 111.** Heidegger CP, Berger MM, Graf S, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet (London, England)*. 2013;381(9864):385-393.

- 112.** Kutsogiannis J, Alberda C, Gramlich L, et al. Early use of supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Crit Care Med.* 2011;39(12):2691-2699.
- 113.** Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, et al. Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309(20):2130-2138.
- 114.** Heyland DK, MacDonald S, Keefe L DJ. Total parenteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis. *JAMA.* 1998;280(23):2013-2019.
- 115.** SEMICYUC. Indicadores de Calidad en El Enfermo Crítico.2011.
- 116.** Raymond Khan, Hasan M. Al-Dorzi, Khalid AL-Attas et al. The impact of implementing multifaceted interventions on the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Am J of Inf Control.* 2016;44(3):320-6.
- 117.** Ho KM, Knuiman M, Finn J, Webb SA. Estimating long-term survival of critically ill patients: the PREDICT model. *PLoS One.* 2008;3(9):e3226.
- 118.** Díaz Molina C, Martínez de la Concha D, Salcedo Leal I, Masa Calles J, De Irala Estévez J, Fernández-Crehuet Navajas R. Influencia de la infección nosocomial sobre la mortalidad en una Unidad de Cuidados Intensivos. *Gac Sanit.* 1998;12(1):23-28.
- 119.** Chastre J FJ. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:867-903.
- 120.** Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA.* 1994;271(20):1598-1601.
- 121.** Collignon PJ. Intravascular catheter associated sepsis: a common problem. The Australian Study on Intravascular Catheter Associated Sepsis. *Med J Aust.* 1994;161(6):374-378.
- 122.** Bickenbach J, Fries M, Rex S, et al. Outcome and mortality risk factors in long-term treated ICU patients: a retrospective analysis. *Minerva Anesthesiol.* 2011;77(4):427-438.
- 123.** Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care.*2008;12(6):R158.

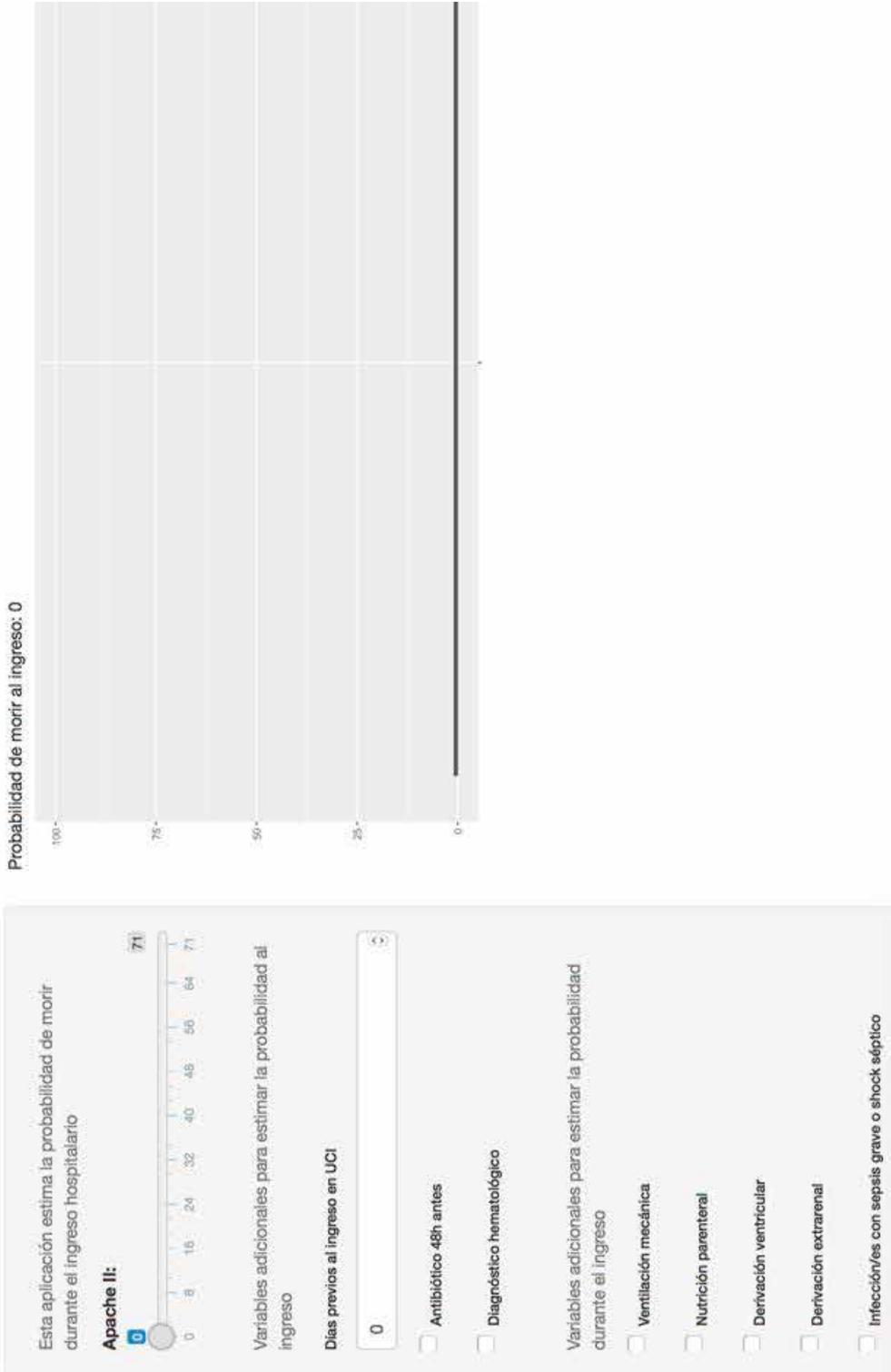
- 124.** Dougnac L A, Mercado F M, Cornejo R R, et al. Prevalencia de sepsis grave en las Unidades de Cuidado Intensivo: Primer estudio nacional multicéntrico. *Rev Med Chil.* 2007;135(5):620-630.
- 125.** Timsit JF, Fosse JP, Troché G, et al. Accuracy of a composite score using daily SAPS II and LOD scores for predicting hospital mortality in ICU patients hospitalized for more than 72 h. *Intensive Care Med.* 2001;27(6):1012-1021.
- 126.** Dragsted L, Jörgensen J, Jensen NH, et al. Interhospital comparisons of patient outcome from intensive care: importance of lead-time bias. *Crit Care Med.* 1989;17(5):418-422.
- 127.** Abizanda R, Padron A, Vidal B, et al. [Prognostic estimation in critical patients. Validation of a new and very simple system of prognostic estimation of survival in an intensive care unit]. *Med Intensiva.* 2006;30(3):101-108.
- 128.** Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368-1377.
- 129.** Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301-1308.
- 130.** Zimmerman JE, Wagner DP, Knaus WA, Williams JF, Kolakowski D, Draper EA. The use of risk predictions to identify candidates for intermediate care units. Implications for intensive care utilization and cost. *Chest.* 1995;108(2):490-499.
- 131.** Domínguez L, Enriquez P, Alvarez P, et al. Mortalidad y estancia hospitalaria ajustada por gravedad como indicadores de efectividad y eficiencia de la atención de pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva.* 2008;32(1):8-14.
- 132.** Cowen JS, Kelley MA. Errors and bias in using predictive scoring systems. *Crit Care Clin.* 1994;10(1):53-72.
- 133.** Bacer C, Bell E, Fakry S et al. Improving the predictive power of APACHE II scores in surgical intensive care unit (SICU) patients: A study USO patients.
- 134.** Breslow MJ, Badawi O. Severity scoring in the critically ill: part 1--interpretation and accuracy of outcome prediction scoring systems. *Chest.* 2012;141(1):245-252.

- 135.** Rapsang AG, Shyam DC. Scoring systems in the intensive care unit: A compendium. *Indian J Crit Care Med.* 2014;18(4):220-228.
- 136.** Lemeshow S, Klar J, Teres D. Outcome prediction for individual intensive care patients: useful, misused, or abused? *Intensive Care Med.* 1995;21(9):770-776.
- 137.** Sinuff T, Adhikari NKJ, Cook DJ, et al. Mortality predictions in the intensive care unit: comparing physicians with scoring systems. *Crit Care Med.* 2006;34(1):878-885.
- 138.** Khwannimit B, Bhurayanontachai R. A comparison of the performance of Simplified Acute Physiology Score 3 with old standard severity scores and customized scores in a mixed medical-coronary care unit. *Minerva Anesthesiol.* 2011;77(3):305-312.
- 139.** Salciccioli JD, Cristia C, Chase M, et al. Performance of SAPS II and SAPS III scores in post-cardiac arrest. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78(12):1341-1347.
- 140.** Knaus WA. APACHE 1978-2001: the development of a quality assurance system based on prognosis: milestones and personal reflections. *Arch Surg.* 2002;137(1):37-41.
- 141.** Abizanda R RT. The purpose and use of prognostic indices in critical care medicine. *Curr Opin Crit Care.* 1996:214-220.
- 142.** Muller G, Flecher E, Lebreton G, et al. The ENCOURAGE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after VA-ECMO for acute myocardial infarction with cardiogenic shock. *Intensive Care Med.* 2016;42(3):370-378.
- 143.** Nassar Junior AP, Mocelin AO, Andrade FM, et al. SAPS 3, APACHE IV or GRACE: which score to choose for acute coronary syndrome patients in intensive care units? *São Paulo Med J Rev Paul Med.* 2013;131(3):173-178.
- 144.** Tsaousi GG, Pitsis AA, Ioannidis GD, Pourzitaki CK, Yannacou-Peftoulidou MN, Vasilakos DG. Implementation of EuroSCORE II as an adjunct to APACHE II model and SOFA score, for refining the prognostic accuracy in cardiac surgical patients. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2015;56(6):919-927.

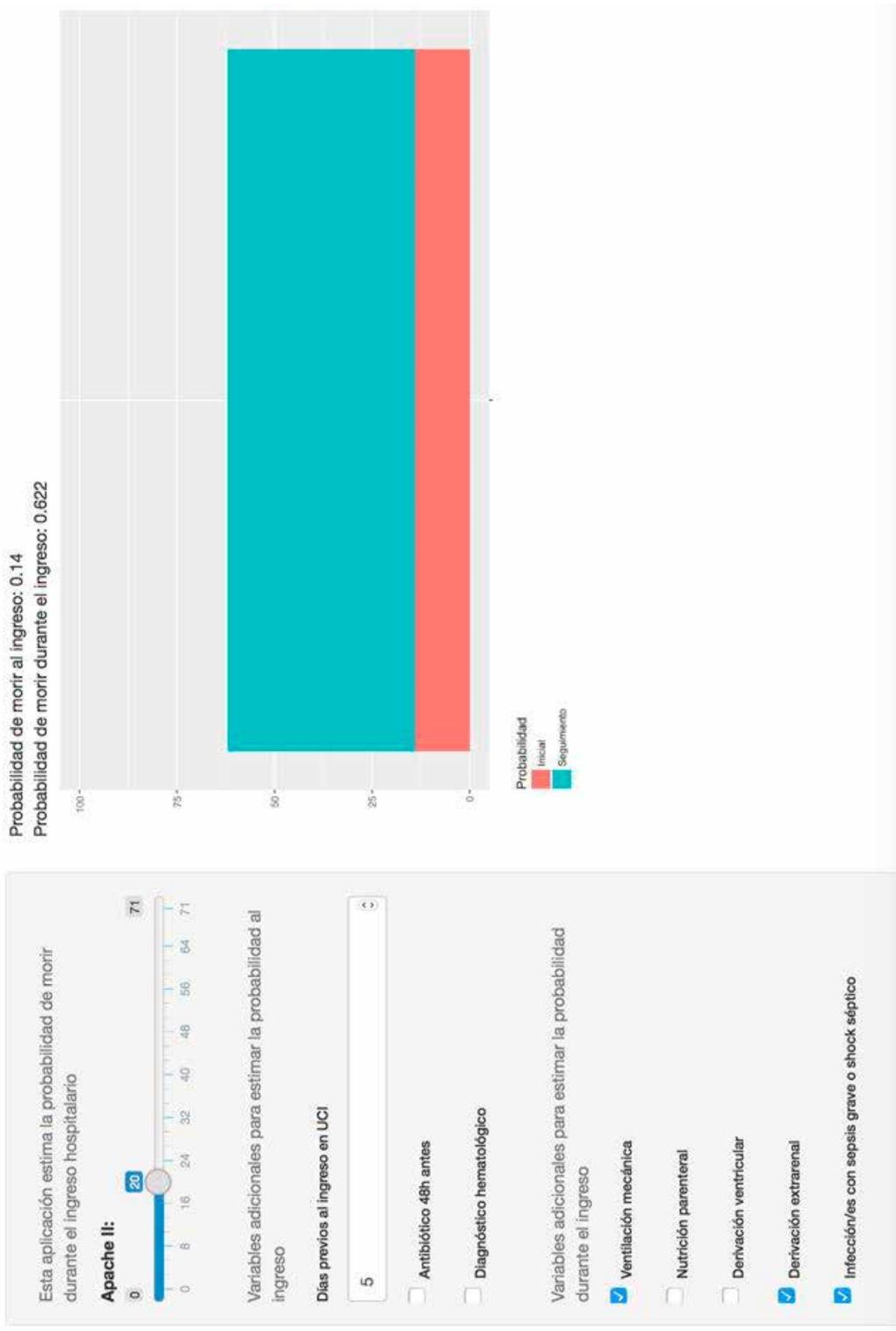
ANEXOS

Anexo 1. Sistema de puntuación APACHE II									
4	3	2	1	0	Puntuación	1	2	3	4
> 41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	Temperatura central (°C)	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<29,9
>160	130-159	110-129		70-109	Presión arterial media (mmHg)		50-69		<49
>180	140-179	110-139		70-109	Frecuencia cardíaca (latidos/min)		55-69	40-54	<39
>50	35-49		25-34	12-24	Frecuencia respiratoria	10-11	6-9		<5
>500	350-499	200-349		<200 >70	Oxigenación (mmHg): si $FiO_2 > 0,5$ A-a DO_2 y si $FiO_2 < 0,5$ PaO_2	61-70		55-60	<55
>7,70	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49	pH arterial		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
>180	160-179	155-159	150-154	130-149	Sodio (mMol/L)		120-129	111-119	<110
>7,0	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	Potasio(mMol/L)	3,0-3,4	2,5-2,9		<2,5
>3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4	Creatinina (mg/100ml) Doble puntuación si fracaso agudo		<0,6		
>60		50-59,9	46-49,9	30-45,9	Hematocrito(%)		20-29,9		<20
>40		20-39,9	15-19,9	3-14,9	Leucocitos($\times 10^9/L$)		1-2,9		<1
<p>Glasgow coma scale: El GCS del pacientes se restará de 15, y el valor de la diferencia 15-GCS se consignará como puntos</p>									
<p>Edad: <44 = 0 puntos, 45-54 = 2 puntos, 55-64 = 3 puntos, 65-74 = 5 puntos, >75 = 6 puntos</p>									
<p>Estado de salud crónico: Si el paciente previo al ingreso tiene historia de insuficiencia de órganos o de compromiso inmunitario (hígado: cirrosis diagnosticada por biopsia o hipertensión portal documentada o episodios anteriores de sangrado gastrointestinal por hipertensión portal o episodios previos de fallo hepático, encefalopatía o coma; cardiovascular: clase IV de la New York Heart Association; Respiratorios: enfermedad respiratoria crónica o situación crónica documentada de hipoxemia, hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar severa o dependencia de respirador; Renal: enfermedad renal dependiente de diálisis crónica); se le asignarán puntos para pacientes no quirúrgicos o postoperatorios de cirugía urgente 5 puntos, y para postoperatorio de cirugía electiva 2 puntos</p>									

Anexo 2. Aplicación informática de cálculo NMP₁



Anexo 3. Cálculo de pronóstico de mortalidad con NMP₁ de un caso práctico



Anexo 4. Becas obtenidas.

La presente tesis ha recibido la AYUDA otorgada por la fundación IMIM para LA FINALIZACIÓN DE TESIS DOCTORALES 2016.