



Universidad de Navarra

Facultad de Medicina

“Influencia de la quimioterapia administrada treinta días antes del ingreso en UCI en el pronóstico de pacientes con cáncer”

Ricardo Calderón Pelayo
Octubre 2017



UNIVERSIDAD DE NAVARRA

FACULTAD DE MEDICINA

Dña. Pilar LEON SANZ, Profesora Titular Historia de la Ciencia Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra, y Don PABLO MONEDERO RODRÍGUEZ, Profesor Titular del Departamento de Anestesia y Reanimación de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra,

CERTIFICAN:

Que el trabajo: **“Influencia de la quimioterapia administrada treinta días antes del ingreso en UCI en el pronóstico de pacientes con cáncer”**, presentado por don Ricardo Calderón Pelayo como Tesis Doctoral, ha sido realizado bajo su dirección en la Universidad de Navarra.

Y para que así conste, firman la presente:

Fdo. Dra. Pilar León Sanz

Fdo. Dr. Pablo Monedero

Pamplona, octubre del 2017

A mi padre,

AGRADECIMIENTOS

A la Profesora Dra. Dña. Pilar León Sanz, profesora Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra por su dirección y orientación en la proyección y desarrollo de esta tesis, y sobre todo por su estímulo, su generosidad y por transmitirme el entusiasmo que necesitaba para la realización de esta tesis.

Al Dr. Don Pablo Monedero, consultor del Departamento de Anestesia de la Clínica Universidad de Navarra, por su dirección y esfuerzo en el desarrollo de esta tesis.

A la Dra. Gemma Echarri MD PhD, colaboradora del Departamento de Anestesia, por la ayuda prestada en la redacción de la tesis

A Dr. J. Núñez Córdoba MD PhD. del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Clínica Universidad de Navarra, por su asistencia estadística.

A la Universidad de Navarra, por su espíritu de formación académica y humana.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	6
1. a Prólogo	7
1. b Introducción	8
2. Hipótesis de trabajo	13
3. Pacientes y método	14
3. a Población a estudio y criterios inclusión-exclusión	15
3. b Aprobación por Comité de Ética de la investigación y consentimiento informado	15
3. c Diseño del estudio y métodos posibles	16
3. d Descripción y explicación de las variables	17
3. e Análisis estadístico	18
4. Resultados	19
4.a Resultados globales	20
5. Discusión	35
5.a Resultados destacados, originalidad e interés. Fortaleza del estudio	36
5.b. Aportaciones del estudio a la literatura médica	37
5.c Comparación con la literatura /Aportaciones del estudio a la literatura médica	40
5.d Contribución al uso adecuado de la terminología.	
La ética dentro del método de trabajo	41
5.e Metodologías centradas en el paciente:	
Apoyo científico-clínico a la valoración del pronóstico	42
5.f Aportación a la comunicación e instrumento para la toma de decisiones con pacientes y familiares	45
5.g Aportación a la resolución de conflictos entre profesionales, y con los pacientes y familiares	47
6. Limitaciones del estudio	51

7.	Conclusiones	54
8.	Anexos	55
8.a	Lista de abreviaturas	56
8.b	Certificado Aprobación Comité de Ética	58
8.c	Artículo publicado	59
9.	Bibliografía	67

1. INTRODUCCIÓN

1. a Prólogo

Al finalizar la presente tesis se da la circunstancia cronológica, no muy frecuente, de coincidir con casi treinta años de ejercicio de la especialidad. Circunstancia, que está en relación con vicisitudes personales como el haber realizado mi formación en el Reino Unido volcado, durante ese periodo inicial, en la consecución de los exámenes del *Royal College of Anaesthetists* en Londres y en una muy intensa actividad asistencial. Por ello se ha llevado a cabo ahora, en periodo de mayor sosiego profesional, pudiendo invertir en ella mi experiencia personal en el trato con pacientes y sus familias en situaciones que comportaban a veces, tanto para ellos como para mí, una gran carga emocional al estar implicado en el trato cotidiano con enfermos en estado de mayor debilidad, con la consiguiente toma de importantes decisiones y enfrentado a las consecuencias que inevitablemente conllevan. Por ello, tras la elección de un ámbito meramente teórico he tratado de incluir además en ella la experiencia de vivencias personales intensas y duraderas.

Aunque ha habido un avance considerable en la supervivencia de pacientes con cáncer admitidos a la UCI en las últimas dos décadas, todavía no hay criterios de ingreso y de selección de pacientes bien definidos y unánimemente aceptados para este grupo singular de pacientes ⁽¹⁾. Siendo las camas de UCI un recurso limitado y costoso ⁽²⁾ se hace aún más necesario identificar factores pronósticos que nos ayuden a distinguir qué pacientes se beneficiarán no sólo de su ingreso sino también de su posterior manejo y estancia en UCI ⁽³⁾. Además, el tratamiento en estos estadios de enfermedad está muchas veces fragmentado en diferentes especialidades y especialistas careciéndose de una visión de conjunto y clara para presentar tanto al paciente como a sus familiares que ayude a la toma de decisiones tanto cuándo debe ser tratado, como cuando por el contrario se hace necesario establecer una adecuación del esfuerzo terapéutico al estado actual del paciente y a su pronóstico ⁽⁴⁾. En situación irreversible, el objetivo es lograr, una muerte «libre de estrés y sufrimiento evitables para el paciente, la familia y sus cuidadores; de acuerdo con los deseos de ambos y de forma razonablemente consistente con los estándares éticos, culturales y clínicos» que podría condicionar la decisión de ingresar o no en una UCI o procurar un ingreso para un intento terapéutico limitado en el tiempo, en función de la respuesta, con soporte pleno. Hemos querido aprovechar la experiencia acumulada durante estos últimos años trabajando en una UCI de un hospital terciario con un buen número de pacientes con cáncer, para realizar en primer lugar una amplia recogida de datos y así tratar de encontrar criterios objetivos que permitan mejorar la información ofrecida a pacientes y familiares en términos de pronóstico, contribuyendo a perfeccionar y ajustar el alcance del consentimiento para su posterior ingreso y tratamiento. La intención es que esta información

pueda servir y extrapolarse también a otras UCIs participando así de nuestra experiencia en beneficio de sus pacientes. Se trata de una investigación novedosa, que completa otros estudios presentes en la literatura de cuidados intensivos.

En el desarrollo de la tesis seguiré un esquema clásico: se aborda el estado de la cuestión inicial de la investigación, formularé la hipótesis de partida que, vaya por adelantado, ha sido confirmada por los datos del estudio, se describen los tipos de pacientes incluidos en la muestra y la metodología del trabajo. A continuación, se exponen los principales resultados y se proponen diversos temas de discusión que han abierto los datos aportados por el análisis estadístico. Haré especial hincapié en las consecuencias clínicas que tienen los resultados y las consecuencias ético-médicas que de ellos se derivan.

Una parte de la tesis, la correspondiente al estudio clínico-experimental ha sido publicado recientemente en la revista *Journal of Intensive Care Medicine* (Influence of chemotherapy within 30 days before ICU admission on mortality in critically ill medical patients with cáncer, 2017, DOI (Document Object Identifier): 10.1177/0885066617711894). Se trata de una revista que cuenta con un Factor de Impacto: 2.156, lo que demuestra el interés y el rigor científico de la investigación.

1. b Introducción

La investigación pretende analizar elementos pronósticos en enfermos oncológicos en los que se plantea el ingreso en una UCI. Lo cual redundará en una mayor y mejor información para los profesionales y para los pacientes y familiares en un ámbito lleno de incertidumbres. En última instancia, el estudio pretende proporcionar argumentos para la toma de decisiones clínicas.

Podemos considerar que, en el ámbito médico, el *pronóstico* puede definirse como el resultado que se espera de una enfermedad, su duración y las probabilidades de recuperación. Es decir, el pronóstico hace referencia a la *predicción* de lo que puede acontecer. Es una cuestión central en el proyecto de vida. El pronóstico médico está unido al acto médico y al desarrollo de la ciencia médica, pero puede ser difícil de establecer. Se trata de intentar facilitar información a los enfermos o a sus familias, según los casos, de lo que es probable que ocurra en el futuro, basándose en análisis y en consideraciones de juicio clínico.

En la literatura encontramos estudios realizados en la UCI sobre pacientes oncológicos. Estos estudios hacen referencia tanto a la selección de pacientes como al cambio que supone en muchos casos el hecho de recibir soporte intensivo en el modo y lugar en el que el paciente se enfrenta a su enfermedad o en su caso fallece.

En este marco es importante hacer una referencia a los debates que desde hace años se han planteado en el ámbito terminológico, pero que tienen una implicación clínica y ética.

En este sentido se ha tratado de las medidas fútiles⁽⁶⁰⁾, de la obstinación terapéutica⁽⁴⁵⁾, de la Limitación del esfuerzo terapéutico (LET)⁽⁴⁴⁾, de la Adecuación del esfuerzo terapéutico (AET), o de la Planificación Anticipada de los Cuidados (PAC) que es el proceso de toma de decisiones de un paciente capaz, informado y ayudado por el equipo asistencial, acerca de la atención próxima que se le puede prestar. Se trata de un proceso que puede incluir: la comprensión del paciente sobre su enfermedad, los valores y creencias, preferencias sobre su tratamiento y cuidado, las intervenciones que autoriza o rechaza, las decisiones relacionadas con su fallecimiento y la designación de un representante.

Muy anterior es el concepto unido a la expresión que califica una actuación como *fútil*. Fue definido en los años noventa, a raíz de varios casos emblemáticos como el de Karen Ann Quinlan en 1975⁽⁶⁾. Incluye tanto criterios cuantitativos, por ejemplo, cuando una actuación médica no ha sido de utilidad en los últimos cien casos, como cualitativos, cuando dicha actuación no llega a conseguir acabar con la total dependencia de un paciente de sus cuidados establecidos, en nuestro caso de cuidados intensivos, o permanece inconsciente de forma permanente. Se aprecia entonces cómo los llamados *scoring systems* o sistemas de puntuación, contribuirían como herramienta de utilidad para poder estratificar a los pacientes de acuerdo con la gravedad de su estado tanto para investigaciones clínicas como para comparar prácticas en UCI en distintos países⁽⁷⁾ y⁽⁸⁾. El conocimiento de la gravedad permite establecer respuestas efectivas a la vulnerabilidad y a los retos tanto físicos como psicosociales que enfrentan los enfermos al final de sus vidas⁽⁵⁾. Así, un deterioro clínico se puede objetivar mediante un incremento en una escala como el *Sequential Organ Failure Assesment* (SOFA) mostrando una ineficacia del tratamiento que de acuerdo con la *lex artis* permitiría considerar su retirada por confirmar su falta de utilidad terapéutica⁽⁹⁾. Dicha *lex artis* ha de estar basada en principios científicos y éticos ampliamente aceptados que deben orientar toda actuación

médica y que incluye también las decisiones al final de la vida, decisiones que han de individualizarse al estado actual del paciente y a la reversibilidad del proceso o su pronóstico. Se entendería como aceptable la retirada de un tratamiento ya iniciado juzgado ineficaz, siendo equivalente a no iniciarlo. Clásicamente se ha entendido en las unidades de cuidados intensivos que la ausencia de respuesta al tratamiento es uno de los factores que puede señalar el punto en que se considera aceptable la decisión de no continuar, por tanto, objetivar mediante un incremento en una escala validada como el SOFA lo que supone un empeoramiento y aporta un elemento objetivo, y no meramente personal o subjetivo a dicha evaluación que es de vital importancia. También hemos de considerar que al juzgar un tratamiento como *fútil* debemos distinguir lo que es una mejoría global del paciente de una puntual de un órgano o sistema de órganos. Una mejoría global ha de ser manifiesta y real y es más que la mera probabilidad de éxito y ha de contribuir y ser de utilidad al resultado final para ser tenida en cuenta en el proceso de decisión. Esta calificación de futilidad de un tratamiento y su ocasional retirada, o no iniciación en su caso, precisa de la información y eventual consentimiento del paciente y sus familiares⁽⁶⁾. Es práctica generalizada y casi indiscriminada en algunas UCIs, en parte debida a la falta de disponibilidad de camas, una actitud restrictiva ante el ingreso de pacientes con cáncer. Esta actitud muchas veces va unida, y trata de afianzar, los propios deseos del paciente o sus familiares, pero estos deseos nunca pueden llegar a justificar actos contra la vida humana *ya que sin ésta no puede haber un elemento indispensable de libertad*. La adecuación del esfuerzo terapéutico puede adoptar en la práctica, para el caso que nos ocupa, tres formas: por una parte, la limitación del ingreso en UCI, en segundo lugar, la limitación del inicio de medidas de soporte vital y en tercer lugar la retirada de medidas de soporte una vez iniciadas⁽⁴⁾ Además, para añadir complejidad, a la hora de valorar la idoneidad de estas medidas, se ha observado en estos pacientes la pérdida de valor en los predictores clásicos de mortalidad⁽⁶¹⁾ Así hablamos de adecuación del esfuerzo terapéutico, evitando el término confuso de limitación del esfuerzo terapéutico, al considerar la utilidad y la proporcionalidad de los tratamientos que se indican, apreciando las limitadas estimaciones de respuesta, y las posibles complicaciones tanto de los fármacos, incluyendo eventos infecciosos y tóxicos, como de los procedimientos intervencionistas⁽¹⁰⁾. Esta adecuación del esfuerzo es especialmente necesaria en situaciones terminales de enfermedad avanzada e irreversible con un pronóstico de vida de semanas que habitualmente cursa con pérdida de autonomía y que pueden provocar

además un gran impacto emocional en el enfermo, sus familiares y en el propio equipo asistencial ⁽¹¹⁾

Muchos pacientes terminales con cáncer reciben regímenes de quimioterapia durante sus últimos meses de vida con dudosos beneficios y con un alto costo, tanto personal como para la comunidad. Sabemos que hasta uno de cada cuatro recibe quimioterapia en el último mes y uno de cada seis durante los últimos quince días sin evidencia de mejoría en ambos casos y teniendo que ser admitidos al hospital más frecuentemente debido a toxicidad y fallo orgánico, en ausencia de una decisión documentada sobre cuando parar la quimioterapia ⁽¹⁰⁾. Se entiende la magnitud del problema si consideramos que los pacientes con cáncer representan en algunos casos hasta el 15% de todos los ingresos en la UCI ⁽¹¹⁾

Diversos autores, centros de investigación y estudios de calidad han manifestado su interés en disponer de información relevante para ofrecer, tanto al paciente como a sus familiares, a la hora de decidir su ingreso en UCI y ser capaces de dar respuesta a su incertidumbre sobre la conveniencia de recibir tratamiento en estadios avanzados de enfermedad valorando sus beneficios potenciales ⁽¹²⁾. Además, últimamente se invocan estrategias de ingreso temprano en UCI, intentando evitar proceder de alto riesgo y con monitorización temprana que puedan acelerar el proceso de toma de decisiones. Se valoran actualmente nuevas estrategias para estos pacientes que comportan una revisión profunda de algunos aspectos como es la puesta en duda de la utilidad del lavado broncoalveolar (BAL) como herramienta diagnóstica ⁽⁶²⁾, poniendo además en duda el beneficio de restringir el uso de la ventilación invasiva en pacientes inmunocomprometidos por la gran cantidad de casos fallidos con ventilación no invasiva ⁽⁶³⁾, el uso de citrato o la no anticoagulación en pacientes trombocitopénicos que precisan técnicas de depuración extrarenal ⁽⁶⁴⁾, la puesta en práctica en pacientes neutropénicos de estrategias de *desescalamiento* temprano en la utilización de antibióticos ⁽⁶⁵⁾ así como la necesidad de establecer una política local específica y a la medida en el uso empírico de antibióticos ⁽⁶⁶⁾.

Los objetivos de nuestro estudio eran:

En primer lugar, valorar si recibir quimioterapia es un factor pronóstico en pacientes oncológicos médicos que ingresan en UCI, especificando su intervalo de tiempo respecto al ingreso en UCI y los distintos tipos de pacientes con cáncer.

Ayudar, en segundo lugar, en la toma de decisiones sobre limitación de esfuerzo terapéutico en este grupo de pacientes. Al evaluar nuestros resultados nos permitiría poder informar de

manera más clara tanto al paciente como a sus familiares sobre los beneficios esperados que se buscan con el tratamiento intensivo. Esta decisión, dado que los pacientes pueden no estar en condiciones para decidir, puede tener que basarse tanto en documentos de voluntades anticipadas previos, como en decisiones de los familiares más próximos o, a juicio del clínico, lo que parezca más favorable para los intereses del paciente ⁽¹³⁾. Además, desde un punto de vista colectivo, epidemiológico o de organización es también necesario establecer comparaciones adicionales de pacientes en estado crítico para mejorar criterios de ingreso a las UCIs mediante criterios de selección actualizados que mejoren la precisión de la toma de decisiones clínicas ⁽⁷⁾.

En tercer lugar, se pretende con esta tesis, profundizar en la relación entre la ética y deontología con la realidad clínica, ya que la actividad profesional del médico no se entiende sin una base ética y deontológica. Nuestro trabajo pretende poner especial énfasis en favor del respeto a los débiles ⁽²¹⁾ por su vulnerabilidad e importancia ⁽¹⁴⁾ y de cómo ese respeto médico es y debe ser prioritario por estar concebido como respeto al ser humano debilitado sin distinción. Este respeto es capaz de dar sentido a la relación del médico con un paciente en estado de debilidad extremo que fue incluido en la Declaración de Ginebra en una cláusula que consagra el principio de no-discriminación ⁽¹⁵⁾ concluyendo que el derecho a la vida y a la atención de la salud es el mismo para todos, y es poseído por el simple hecho de ser hombre, en contraposición a las filosofías del poder y la vitalidad modernas que han manifestado siempre su desprecio, disfrazado a veces de compasión, hacia el enfermo y el débil. Se mantiene una relación médico-enfermo como relación persona a persona basada y fundamentada en el respeto ⁽²²⁾. Así el hombre no deja en su estado de mayor debilidad de ser hombre siendo la dignidad parte permanente de su naturaleza incluso en esos estados de precariedad extrema siendo así capaces de ofrecer una seria justificación filosófica del fenómeno de la fragilidad y de la minusvalía biológica del hombre ⁽¹⁶⁾.

En el ejercicio de la medicina ha de ser compatible la doble condición de cuidador de personas y cultivador de la ciencia que permitió que el arte de la medicina fuera considerado medicina científica. Ni la obstinación ni el abandono son la respuesta ética a las situaciones terminales.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Para informar adecuadamente al paciente oncológico y sus familiares del pronóstico de su eventual ingreso en UCI se precisa disponer de datos aplicables de forma generalizada y convenientemente estudiados. Por ello proponemos la siguiente hipótesis que pretendemos demostrar mediante este estudio: “La quimioterapia, administrada en el mes previo a la indicación médica de ingreso en la UCI del paciente con cáncer, empeora el pronóstico y modifica por tanto el contenido de la información exhaustiva previa al ingreso en UCI que debe incluir su pronóstico, ventajas e inconvenientes”.

3. PACIENTES Y MÉTODO

3.a Población a estudio y criterios inclusión-exclusión.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron todos los pacientes críticos no quirúrgicos con cáncer admitidos desde 2005 a 2014 en la UCI de la Clínica Universidad de Navarra (un hospital terciario universitario acreditado por la *Joint Commission International*). Los criterios de exclusión fueron los pacientes menores de 18 años o que habían sufrido cirugía el mes previo y pacientes con cáncer hematológico. Tras obtener un listado de pacientes oncológicos admitidos a la UCI por motivos médicos se recogieron datos demográficos, de enfermedad crónica, diagnósticos iniciales y datos pronósticos, incluida la administración de quimioterapia y su intervalo antes del ingreso en UCI. El estudio buscaba seleccionar un grupo homogéneo de pacientes incluyendo tan sólo pacientes con tumores sólidos. Se excluyeron pacientes con tumores hematológicos por ser un grupo objeto de otros estudios y con problemas específicos como los relacionados con el trasplante autólogo de médula ósea⁽¹⁷⁾. Por razones similares, se excluyeron también pacientes quirúrgicos debido a problemas especiales relacionados con la cirugía como infección de la herida, inestabilidad hemodinámica, sangrado, etc.

Durante el estudio fueron admitidos en la UCI 248 pacientes oncológicos con tumores sólidos y sus datos fueron recogidos a través del Sistema Electrónico de Historias Clínicas de nuestro Hospital.

3.b Aprobación por Comité de Ética de la investigación y consentimiento informado.

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Ético de la Institución (Certificado de Aprobación CEI-UN Proyecto 29/2015). Al ser un estudio retrospectivo observacional de cohortes el Comité no estableció la necesidad de consentimiento informado. Estos pacientes fueron admitidos mediante la propuesta de su médico responsable, casi siempre un oncólogo, tras discusión con el intensivista-anestesiista para soporte y tratamiento de su fallo orgánico de acuerdo con los criterios de ingreso a la UCI establecidos por la institución que incluye también las complicaciones agudas de la quimioterapia tanto debidas a neutropenia e infección como a toxicidad.

Tampoco se estimó necesaria la comunicación a la Agencia Estatal del Medicamento puesto que sólo se indica si recibió quimioterapia o no, sin especificar el fármaco. El estudio no analiza los efectos de cada uno de ellos.

3. c Diseño del estudio y métodos posibles

Se trata de un estudio observacional de cohortes cuyo principal resultado es determinar la mortalidad en UCI, intrahospitalaria y a los treinta días, noventa días y un año tras el ingreso en UCI comparando dos grupos: aquellos que han recibido quimioterapia en el mes previo al ingreso (Grupo Qt) y aquellos que no (Grupo Control) de un total de 248 pacientes médicos con cáncer que ingresan en la UCI. La recogida de los datos de mortalidad en diferentes periodos de tiempo pretende comprobar la duración del posible efecto de la quimioterapia sobre la mortalidad.

3.d Descripción y explicación de las variables analizadas

Entre las variables independientes se incluyó el tiempo transcurrido desde el último ciclo de quimioterapia hasta el ingreso en la UCI y si éste fue dado o no en la UCI. Se recogieron diferentes características de los pacientes con especial consideración a factores demográficos y de enfermedad crónica incluyendo edad y sexo, fecha y causa del ingreso tanto al hospital como a la UCI.

Se recogen también escalas de severidad y de fallo orgánico tanto SOFA, delta-SOFA máximo (calculado como SOFA máximo alcanzado durante su estancia en UCI menos su valor al ser admitidos) y SAPS3.

El *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) es un sistema de puntuación que puede ser usado en todos los pacientes admitidos a la UCI, con la posible excepción de aquellos provenientes de otras UCIs en cuanto a su valor pronóstico. Es una escala de puntuación que cuantifica el grado de disfunción de seis sistemas de órganos y sirve, entre otras cosas, para predecir mortalidad. Es calculado en el momento del ingreso y cada 24 horas hasta el alta usando los parámetros peores medidos durante esas 24 horas. Las puntuaciones pueden usarse de diversas formas: como puntuaciones individuales para cada órgano para determinar la progresión de la disfunción de un órgano, o como suma de puntuaciones de un solo día en la UCI, o como la suma de las peores puntuaciones durante la estancia en UCI. Se cree que proporciona una mejor estratificación del riesgo de mortalidad en pacientes en UCI cuando los datos utilizados para calcular la puntuación no se restringen a valores al ingreso. Calcula el grado de disfunción de cada órgano midiendo, en el sistema respiratorio la presión parcial de oxígeno en sangre arterial (P_aO_2) relacionada con la fracción inspirada de oxígeno (F_iO_2), en el sistema hematológico el número de plaquetas, en el sistema neurológico el nivel de conciencia mediante la Escala de Coma de Glasgow (GCS), un parámetro de función hepática alterada mediante la concentración de bilirrubina, el sistema circulatorio mediante la medida de tensión arterial media y la necesidad o no de administrar inotrópicos y a qué dosis para mantenerla, y la función renal mediante la concentración plasmática de creatinina. A cada sistema se le da una puntuación de 0 a 4 según una escala predeterminada ⁽¹⁸⁾. Delta SOFA representaría el incremento de dos cálculos de SOFA en dos momentos distintos. Recientemente se ha generalizado el uso del llamado *quick SOFA* (qSOFA) propuesto por el grupo sepsis-3, para ser usado fuera de las unidades de cuidados intensivos e identificar y hacer *triage* en la planta a pacientes de alto riesgo, para predecir tanto la mortalidad como la duración de estancia en UCI, para la pronta puesta en marcha de intervenciones terapéuticas en sepsis y que incluye una

versión simplificada de SOFA: la presión arterial sistólica menor de 100 mm Hg, la frecuencia respiratoria >22 y un estado mental alterado (GCS<15).

Se recogieron también datos relativos al tipo de tumor, localización y estadio de enfermedad oncológica, fecha del diagnóstico, presencia de metástasis, status tumoral y neutropenia, estado de recurrencia o progresión a pesar de quimioterapia.

También se recogieron tratamientos previos con radioterapia, inmunoterapia y terapia hormonal, así como la existencia de cirugías previas y número de ellas, toma previa de fármacos psicoactivos y presencia de dolor, astenia o caquexia.

El tipo de soporte requerido como ventilación mecánica invasiva o no, uso de inotrópicos o fármacos *vasopresores*, técnicas de depuración extra-renal, uso de antibióticos y presencia de infección *multi-resistente* y fiebre, uso de nutrición parenteral, días con sedación o relajación muscular y duración tanto de su estancia en hospital como en la UCI.

Finalmente, la contingencia de si el paciente o sus familiares deciden el alta voluntaria o expresan el deseo de no ser tratados.

3.e Análisis estadístico

Los datos se muestran como media +/- SD, mediana (rango intercuartil), o número (en %). Se realizan comparaciones entre grupos de variables continuas usando la prueba de T de student para dos muestras independientes o la prueba U de Mann-Whitney, tras testar normalidad mediante el test Kolmogorov-Smimov. Las variables dicotómicas se compararon usando el test χ^2 -cuadrado o test exacto de Fisher. El análisis estadístico consiste en un análisis de la supervivencia usando el estimador Kaplan-Meier, comparando dos grupos usando el log-rank test y análisis *multivariable* utilizando regresión Cox ajustada a edad, sexo y delta-SOFA máximo para calcular las *hazard ratios* (HR) y sus respectivos intervalos de confianza (95%IC). El mismo análisis estadístico se usa para comparar ambos grupos ajustando a SOFA y neutropenia al ingreso con los datos previos o como variables independientes. Esta asociación es también evaluada mediante la representación gráfica de la supervivencia.

El resultado final es la comparación de la mortalidad tanto en UCI y en hospital como a los treinta, noventa días y un año tras el ingreso en UCI.

4. RESULTADOS

4.a Resultados globales

Durante este periodo 2005 a 2014, un total de 9375 pacientes fueron ingresados en nuestra UCI y de ellos 248 eran pacientes con cáncer (Tabla1) –tumores sólidos- de los que 76 habían recibido quimioterapia en el mes previo a su ingreso en UCI. Este grupo con quimioterapia previa mostraba variables socio-demográficas similares que el grupo control con un rango de edades similar (61.8 vs 60.8), la mayoría fueron varones en ambos grupos, y la media de tiempo de estancia en UCI fue ligeramente superior en el grupo control (10,1 vs 8 días).

Tabla 1. Datos demográficos clínicos

Datos Demográficos	Grupo Control n= 172	Grupo QT n= 76	P
Edad	61.8 (11.8)	60.8 (12.7)	0.54
Varones	116 (67.4%)	49 (64.5%)	0.66
Causa ingreso hospitalario			0.053
-Valoración inicial	26 (15.1%)	5 (6.6%)	
-Tratamiento	109 (63.7%)	46 (60.5%)	
-Tratamiento complicaciones	37 (21.5%)	25 (32.9%)	
Estado salud crónico			
-Diabetes	28 (16.28%)	19 (25.00%)	0.12
-Cirrosis	14 (8.14%)	2 (2.63%)	0.16
-Enfermedad respiratoria Crónica	16 (9.30%)	4 (5.26%)	0.33
-Fumador	25 (14.53%)	12 (15.79%)	0.21
-Enf. cardiovasc. significativa	9 (5.23%)	1 (1.32%)	0.29
-Enfermedad renal	25 (14.53%)	7 (9.21%)	0.31
-Enfermedad inmune	8 (4.65%)	0 (0.00%)	0.11

Los valores son media \pm desviación estándar o número de pacientes (porcentaje). QT grupo= grupo quimioterapia

En términos de enfermedad crónica la distribución es similar en ambos grupos tanto en fumador, como diabetes, cirrosis, enfermedad respiratoria o cardiovascular significativa, enfermedad renal o inmune (Tabla 1). Considerando el tipo de tumor y su extensión (Tabla 2) ha habido gran similitud entre ambos grupos, pero con menor presencia de metástasis loco-regionales (14.95%) en el grupo control comparada con el grupo con quimioterapia (17.1%).

El status tumoral presenta una marcada predominancia (Tabla 2) del estado en progresión en ambos grupos con un 71.5% en el grupo control y un 69.7% en el grupo de la quimioterapia.

Los efectos de tratamientos previos recibidos y complicaciones (Tabla 2) mostraban neutropenia más frecuentemente en el grupo que recibió quimioterapia que en el grupo control (34.2%vs16.8%) y un punto más (Tabla 3) en fallo orgánico (evaluado como SOFA medio) en el momento del ingreso en UCI. Había también una gran homogeneidad en ambos grupos tras analizar los tratamientos previos recibidos de quimioterapia, radioterapia o cirugía (Tabla 2) y el grado posterior de progresión (63.9% en el grupo Control comparado al 61.8% en el grupo tratado).

Tabla 2. Datos oncológicos

Datos Oncológicos	Grupo control n=172	Grupo QT n=76	P
Tumor primario			0.87
Colon y Rectal	49	22	
Pulmón	40	18	
Mama	13	6	
Próstata Vejiga Riñón	18	5	
Páncreas	13	5	
Cerebro	11	7	
Otros	28	13	
-Afectación vía aérea	29 (16.9%)	7 (9.2%)	0.12
Metástasis			0.76
-Múltiple	123 (71.5%)	52 (68.4%)	
-Loco-regional	25 (14.5%)	13 (17.1%)	
-Única	16 (9.3%)	9 (11.8%)	
Origen desconocido	8 (4.6%)	2 (2.6%)	
Status tumoral			0.78
- Progresión	123 (71.5%)	53 (69.7%)	
- Fase inducción	33 (19.2%)	16 (21.0%)	
- Estable	14 (8.1%)	7 (9.2%)	
- Remisión parcial o total	2 (1.2%)	0 (0%)	
Progresión tras quimioterapia	110 (63.9%)	47 (61.8%)	0.78
Tratamiento previo	109 (63.4%)	49 (64.5%)	0.89

ECOG score	n= 91	n= 37	0.60
- ECOG 0	7 (7.7%)	1 (2.7%)	
- ECOG 1	20 (22.0%)	9 (24.3%)	
- ECOG 2	32 (35.2%)	17 (45.9%)	
- ECOG 3	28 (30.8%)	8 (21.6%)	
- ECOG 4	4 (4.4%)	2 (5.4%)	
Neutropenia al ingreso			0.002
-Grade 1	1 (0.6%)	0 (0%)	
-Grade 2	5 (2.9%)	11 (14.5%)	
-Grade 3	4 (2.3%)	4 (5.3%)	
-Grade 4	14 (8.1%)	11 (14.5%)	

Valores son media \pm desviación estándar o número de pacientes (porcentaje). Grupo QT = grupo quimioterapia. ECOG score = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status. Tratamiento previo = radioterapia, inmunoterapia o terapia hormonal previa a admisión en UCI.

La sepsis fue una causa común de ingreso en ambos grupos (Tabla 3).

La duración media de estancia en UCI fue más alta en el grupo control (10.1 vs 8 días en el grupo control).

En relación a la evaluación de síntomas (Tabla 3) no había diferencias en dolor o la presencia de caquexia, con una mayor incidencia de astenia en el grupo tratado con quimioterapia (63.1% vs 41.8%).

Tabla 3 Datos de la UCI

Datos UCI	Grupo control n=172	Grupo QT n=76	P
Motivo de ingreso en UCI			0.19
-Inestabilidad/deterioro	10 (5.8%)	3 (3.9%)	
-Soporte fallo orgánico	120 (69.8%)	46 (60.5%)	
-Sepsis	42 (24.4%)	27 (35.5%)	
Parada cardiaca previa	24 (13.9%)	8 (10.5%)	0.54
SOFA al ingreso	4 (2, 6)	5 (2, 8)	0.027
SAPS3 puntuación fisiológico	8.3 (4.2)	8.2 (4.5)	0.82
SAPS3 puntuación total	63.9 (14.3)	65.7 (18.3)	0.44
Mortalidad hospitalaria predicha por SAPS3	44.0% (22.9%)	46.8% (27.8%)	0.44
Síntomas al ingreso			
-Dolor	50(29.07%)	25(32.89%)	0.55
-Astenia	72 (41.86%)	48 (63.16%)	0.002
-Caquexia	27 (15.70%)	12 (15.79%)	0.99
Tratamiento en UCI			
IPPV	81 (47.1%)	30 (39.5%)	0.27
NIV	55 (31.2%)	24 (31.6%)	0.95
Fármacos vasopresores	45 (26.2%)	26 (34.1%)	0.22
CVVHF	23 (13.4%)	17 (22.4%)	0.09
Nutrición enteral	65 (37.8%)	23 (30.3%)	0.31
Sedación	75 (43.6%)	28 (36.8%)	0.32
Quimioterapia	6 (3.5%)	2 (2.6%)	0.73
Psicotrópicos	59 (34.30%)	25 (32.89%)	0.83
Cuidados paliativos	54 (31.40%)	21 (27.63%)	0.65
Evolución UCI			
Infección multiresistente	29 (16.9%)	11 (14.5%)	0.71
Días con antibióticos	4.0 (5.2)	3.3 (3.6)	0.14
Fiebre	32 (18.6%)	15 (19.7%)	0.83

Reunión con familia mal pronóstico	59 (34.3%)	23 (30.3%)	0.56
Peor puntuación SOFA	5.5 (4.5)	6.2 (4.6)	0.28
Delta SOFA Máximo	1.6 (3.4)	1.0 (2.3)	0.086
Motivo de Alta UCI			
-Mejoría	101 (58.7%)	47 (61.8%)	0.67
-Muerte	47 (27.3%)	22 (28.9%)	0.87
-Cuidados paliativos	24 (13.9%)	7 (9.2%)	0.40
- Alta voluntaria	5 (2.9%)	2 (2.6%)	0.90
-Órdenes no resucitar	54 (31.4%)	19 (25.0%)	0.36
Duración estancia UCI	4.2 (6.1)	2.6 (3.1)	0.026
Duración estancia Hospital	10.1 (14.8)	8.2 (9.7)	0.22
Readmisión en UCI	7 (4.1%)	9 (11.8%)	0.045

Valores son media \pm desviación estándar, número de pacientes, mediana (rango intercuartílico). Grupo QT= grupo quimioterapia.

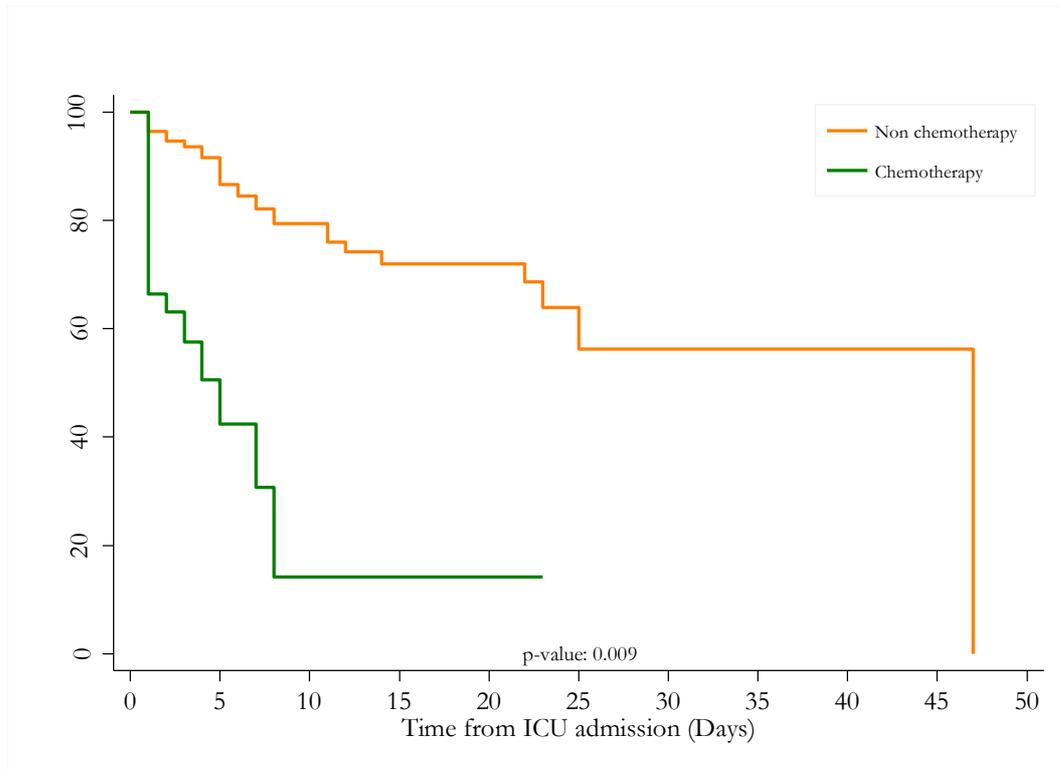
En relación al grado de soporte y procedimientos empleados (tabla 3), el uso de inotrópicos fue más común en el grupo QT (34.1% vs 26.1% en el grupo control). En el uso de técnicas de *hemofiltración* se observa su uso en el 22.3% en el grupo QT con respecto a un 13.3% en el grupo control que es comparable con otros resultados publicados⁽⁷⁾ aunque en el grupo control se observa una mayor frecuencia de pacientes tratados con ventilación invasiva e intubación (47.09% vs 39.47% en el grupo QT).

Comparando nuestro principal resultado final, y referido a la UCI, la mortalidad (Tabla 4), el grupo QT presenta una mortalidad no ajustada de 27.6% (21 de 76 pacientes) comparada con 25.5% (44 de 172 pacientes) en el grupo control. En el análisis Cox *multivariable*, ajustado a edad, sexo y delta SOFA máximo, la mortalidad es significativamente más alta en el grupo QT (HR=2.1 IC 95% 1.21-3.7) (tabla 4 y figura 1).

Tabla 4. Quimioterapia 1 mes previo al ingreso en UCI y mortalidad en UCI

Mortalidad en UCI	Grupo control n=172	Grupo QT n=76	P
Mortalidad UCI, n (%)	44 (25.5)	21 (27.6)	
Mortalidad incidental (100 persona-días)	6.0	10.4	
Supervivencia media total	11	8	
HR (95% IC)	Ref.	1.54 (0.90, 2.62)	0.144
HR (95% IC), ajustada para edad y sexo	Ref.	1.56 (0.91, 2.66)	0.105
HR (95% IC), ajustada para edad, sexo, neutropenia y SOFA al ingreso	Ref.	1.19(0.67,2.11)	0.55
HR (95% IC), ajustada para edad, sexo, neutropenia y SOFA máximo	Ref	1.64(0.95,2.83)	0.074
HR (95% IC), ajustada para edad, sexo y delta SOFA máximo	Ref.	2.12 (1.21, 3.72)	0.009
HR (95% IC), ajustada para edad, sexo, neutropenia, SOFA al ingreso y delta SOFA máximo	Ref	1.54 (0.84,2.84)	0.17

Fig. 1. Porcentaje de supervivencia en UCI

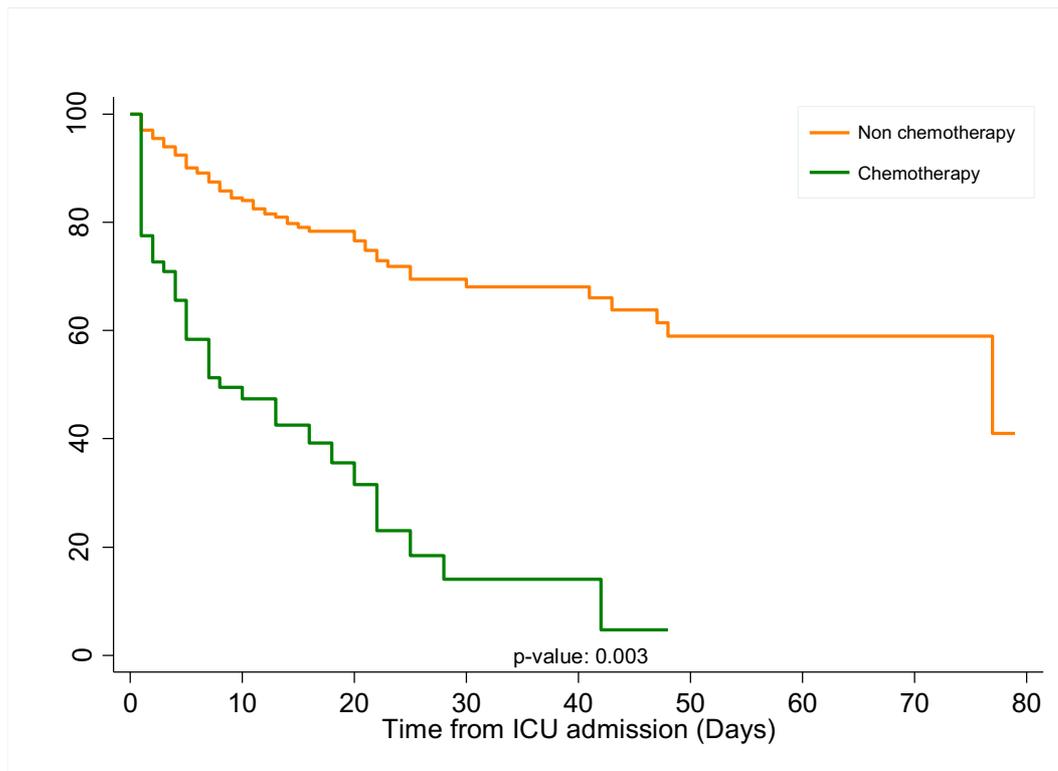


La mortalidad hospitalaria (Tabla 5) fue de 55.3% (42 de 76 pacientes) en el grupo QT versus 45.4% (78 de 172) en el grupo control (HR ajustada a delta SOFA máximo de 1.81 con $p = 0.003$).

Tabla 5. Quimioterapia 1 mes previo al ingreso en UCI y mortalidad hospitalaria

Mortalidad Hospitalaria	Grupo control n=172	Grupo QT n=76	P
Mortalidad hospitalaria, n (%)	78 (45.4)	42 (55.3)	
Mortalidad incidental (100 persona-días)	3.1	5.1	
Supervivencia media total	22	16	
HR (95% IC)	Ref.	1.44 (0.99, 2.11)	0.058
HR (95% IC), ajustada para edad y sexo	Ref.	1.46 (0.99, 2.13)	0.052
HR (95% IC), ajustada para edad, sexo, neutropenia y SOFA al ingreso	Ref	1.70 (1.13, 2.56)	0.01
HR (95% IC), ajustada para edad, sexo y SOFA máximo	Ref.	1.59 (1.08, 2.34)	0.02
HR (95% IC), ajustada para edad, sexo y Delta SOFA máximo	Ref.	1.81 (1.22, 2.68)	0.003
HR (95% IC), ajustada para edad, sexo, neutropenia, SOFA al ingreso y Delta SOFA máximo	Ref.	1.36 (0.92, 2.01)	0.12

Fig. 2. Porcentaje de supervivencia hospitalaria

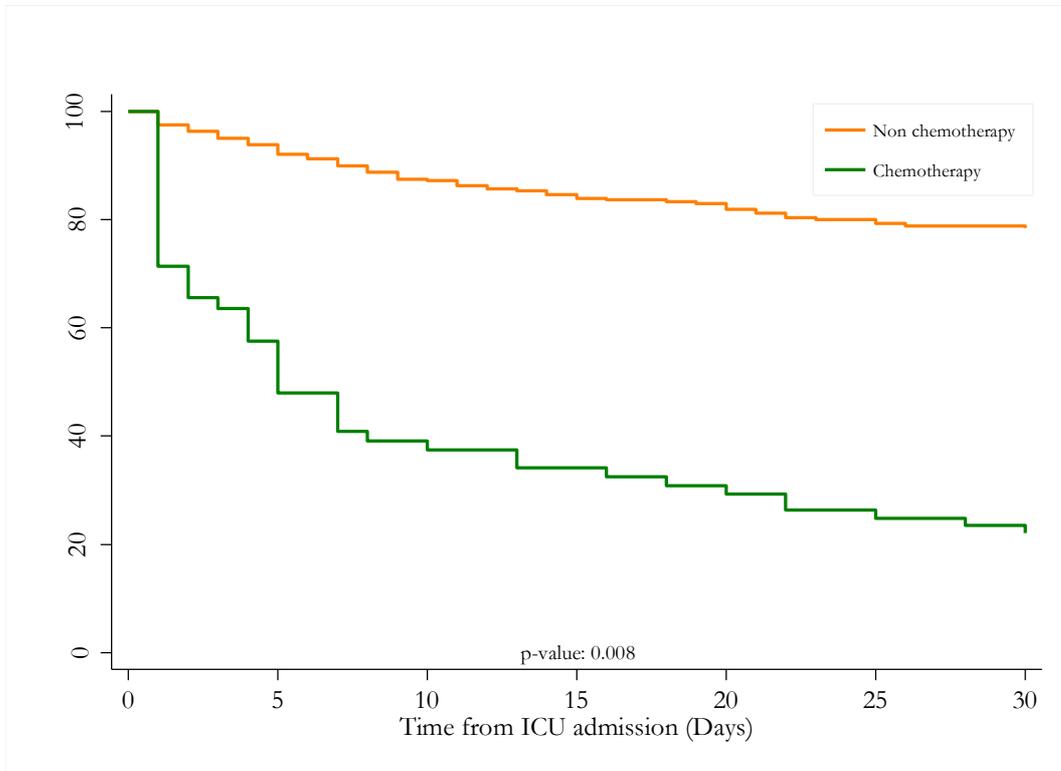


La mortalidad a 30 días (Tabla 6) en el grupo QT fue del 56.6% (43 de 76 pacientes) comparada al 46.5% (80 de 172 pacientes) en el grupo Control (HR, ajustada a delta SOFA máximo, = 1.7 con $p = 0.008$).

Tabla 6. Quimioterapia 1 mes previo al ingreso en UCI y mortalidad a los 30 días

Mortalidad a los 30 días	Grupo control n=172	Grupo QT n=76	P
Mortalidad a los 30 días, n (%)	80 (46.5)	43 (56.6)	
Mortalidad incidental (100 persona-días)	2.3	3.3	
Supervivencia media total	-	20	
HR (95% IC)	Ref.	1.37 (0.95, 1.99)	0.095
HR (95% IC), ajustada para edad y sexo	Ref.	1.38 (0.95, 1.99)	0.093
HR (95% IC), ajustada para edad, sexo, neutropenia y SOFA al ingreso	Ref.	1.24 (1.03, 2.31)	0.27
HR (95% IC), ajustada para edad, sexo y SOFAMáximo	Ref.	1.43 (0.98, 2.09)	0.061
HR (95% IC), ajustada para edad, sexo y delta SOFA máximo	Ref.	1.68 (1.14, 2.46)	0.008
HR (95% IC), ajustada para edad, sexo, neutropenia, SOFA al ingreso y Delta SOFA máximo	Ref.	1.54 (1.03, 2.31)	0.03

Fig. 3. Supervivencia a los 30 días

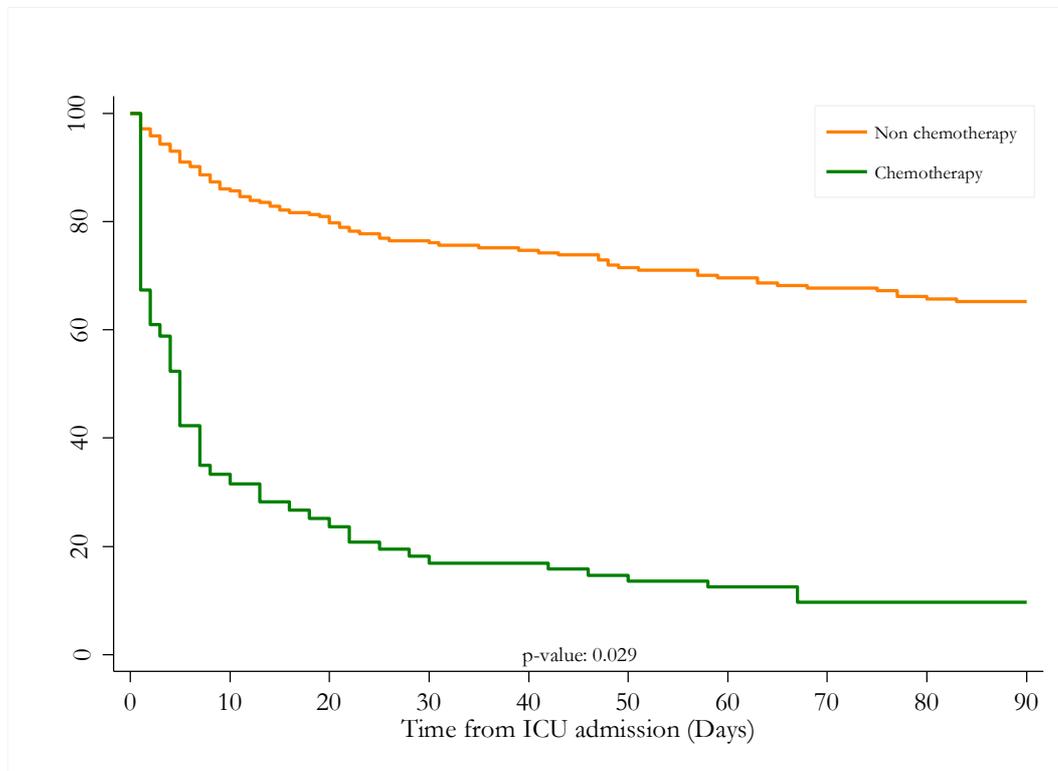


La mortalidad a 90 días (Tabla 7) en el grupo QT fue del 65.8% (50 pacientes) comparada a 59.9% (103 pacientes) en el grupo control (HR, ajustada a delta SOFA máximo, de 1.47 con un valor de 95% IC 1-04-2.08).

Tabla 7. Quimioterapia 1 mes previo al ingreso en UCI y mortalidad a los 90 días

Mortalidad a los 90 días	Grupo control n=172	Grupo QT n=76	p
Mortalidad a los 90 días, n (%)	103 (59.9)	50 (65.8)	
Mortalidad incidental (100 persona-días)	1.3	1.6	
Supervivencia media total	47	20	
HR (95% IC)	Ref.	1.25 (0.89, 1.76)	0.189
HR (95% IC), ajustada para edad y sexo	Ref.	1.26 (0.90, 1.77)	0.176
HR (95% IC), ajustada para edad, sexo, neutropenia y SOFA al ingreso	Ref.	1.14 (0.8, 1.62)	0.48
HR (95% IC), ajustada para edad, sexo y SOFA máximo	Ref.	1.25 (0.89, 1.75)	0.207
HR (95% IC), ajustada para edad, sexo y delta SOFA máximo	Ref.	1.47 (1.04, 2.08)	0.029
HR (95% IC), ajustada para edad, sexo, neutropenia, SOFA al ingreso y delta-SOFA máximo	Ref.	1.34 (0.93, 1.93)	0.11

Fig. 4. Supervivencia a los 90 días



La mortalidad a 1 año en el grupo QT fue del 79% (60 de 76 pacientes) comparada a 72.7% (125 de 172 pacientes) en el grupo control (HR ajustada a delta SOFA máximo 1.44 con un valor de Ic 95% 1.04-2.08) (Tabla 8).

Tabla 8. Quimioterapia 1 mes previo al ingreso en UCI y mortalidad al año

Mortalidad al Año	Grupo Control n=172	Grupo QT n=76	P
Mortalidad al año, n (%)	125 (72.7)	60 (79.0)	
Mortalidad incidental (100 persona-días)	0.5	0.7	
Supervivencia media total	47	20	
HR (95% CI)	Ref.	1.25 (0.92, 1.70)	0.16
HR (95% CI), ajustada para edad y sexo	Ref.	1.27 (0.93, 1.73)	0.176
HR (95% CI), ajustada para edad, sexo, neutropenia y SOFA al ingreso	Ref.	1.16 (0.84, 1.60)	0.36
HR (95% CI), ajustada para edad, sexo y SOFA máximo	Ref.	1.18 (0.87, 1.61)	0.285
HR (95% CI), ajustada para edad, sexo y delta SOFA máximo	Ref.	1.47 (1.04, 2.08)	0.029
HR (95% CI), ajustada para edad, sexo, neutropenia, SOFA al ingreso y delta-SOFA máximo	Ref.	1.34 (0.97, 1.87)	0.08

Se obtiene una representación gráfica de curvas de supervivencia mostrando el riesgo acumulado ajustado para edad, sexo y delta SOFA máximo de ambos grupos observando las diferencias entre ellos en función del tiempo en UCI, hospital y a los treinta y noventa días tras su admisión en UCI.

Estos resultados no pudieron confirmarse mediante análisis de *pareamiento* mediante puntuado de propensión (“*propensity score-matched pairs*”) (mortalidad hospitalaria OR 1.09, 95% CI: 0.91-1.3, P=0.30), debido a una reducción en el número de pacientes que alcanzaron *pareamiento* apropiado (*suitable match*) (n=75). Finalmente, al añadir SOFA y neutropenia al ingreso a los análisis previos, no encontramos diferencias adicionales en la mortalidad ajustada (tablas 4-8)

Los reingresos en UCI fueron mayores en el grupo de QT (11.8%) comparadas con el grupo control (4.1%).

5. DISCUSIÓN

5.a Resultados destacados, originalidad e interés. Fortaleza del estudio

Entre los estudios potenciales había la posibilidad de haber elegido un estudio multi-céntrico, en contraposición a un solo hospital, que hubiera reunido un número comparable de pacientes en menor tiempo, pero menos homogéneo en cuanto a su nivel asistencial –secundario o terciario- y en cuanto a los tipos de pacientes recogidos, incluso con diferentes criterios de ingreso en UCI. Siendo un estudio de un solo centro permite mayor homogeneidad tanto en la recogida de datos como en el tipo de pacientes con los mismos protocolos de ingreso y manejo ulterior. También un estudio multi-céntrico plantea problemas tanto de coordinación, estandarización de procedimientos, motivación de los participantes y coste.

Otra posibilidad era haber realizado un trabajo prospectivo. La idea era no perder los datos y la experiencia ya disponible acumulada en un centro terciario y obtener un número apropiado de casos, realizando el trabajo en un tiempo razonable.

Este estudio siendo observacional no es meramente descriptivo pues no considera solo establecer la prevalencia o incidencia de una variable en el tiempo, sino que planteamos un procedimiento analítico que evalúa una presunta relación de causa y efecto que deberá ser validada de forma prospectiva.

Además, establecemos una secuencia temporal entre la causa y el efecto por lo que podría considerarse un estudio longitudinal en contraposición a un estudio transversal en el que no existe la citada secuencia temporal. Un estudio prospectivo hubiera planteado *a priori* difíciles restricciones éticas por la complejidad de los casos tratados, sobre todo a la hora de delimitar la respuesta a situaciones rápidamente cambiantes en el grupo control.

Los pacientes que han recibido quimioterapia en el mes previo a su ingreso en UCI presentan una mayor mortalidad ajustada a delta-SOFA máximo cuando se compara a los que no la recibieron. Estos resultados son coincidentes con algunos otros estudios⁽¹⁹⁾ aunque no se reconozca de forma unánime⁽²⁰⁾. Esta diferencia es significativa tanto para la mortalidad en UCI, como hospitalaria y a los treinta, noventa días y un año tras su admisión en UCI independientemente de la evolución de su fallo orgánico evaluado mediante delta-SOFA máximo. Los resultados confirmarían la hipótesis inicial de nuestro estudio: recibir quimioterapia en el mes previo al ingreso en UCI incrementa considerable y significativamente la mortalidad, comparada con aquellos que no la recibieron. El ajuste por delta SOFA máximo,

que muestra el grado de deterioro en fallo orgánico y se calcula como el SOFA máximo alcanzado durante su estancia en UCI menos el valor de SOFA al ingreso, nos permite comparar porcentajes de mortalidad en ambos grupos con grados iguales de deterioro en fallo orgánico sufrido durante su estancia en la UCI. Muchos autores han demostrado que la severidad y el número de fallos orgánicos que tienen lugar durante su estancia en UCI son mejores indicadores pronósticos que simplemente aquellos presentes en el momento del ingreso ⁽²³⁾. Otros indicadores como SAPS y APACHE han mostrado peor calibración e infraestimación de mortalidad en pacientes críticos con cáncer ⁽¹⁹⁾.

5.b Aportaciones del estudio a la literatura médica

En nuestra población de pacientes oncológicos, la quimioterapia tuvo una influencia en el aumento de la mortalidad observada en aquellos pacientes que ingresan en la UCI. La quimioterapia produce efectos secundarios bien conocidos de inmunosupresión y de lesión orgánica, especialmente en tubo digestivo y médula ósea, con un riesgo aumentado de infección. Sin embargo, la sepsis no fue el principal motivo de ingreso tal y como se recoge en la Tabla 3, aunque la incidencia de sepsis en la población de pacientes con cáncer es casi cuatro veces mayor que en la población general (riesgo relativo 3.96, 95% CI, 3.94-3.99) ⁽¹⁷⁾. Por el contrario el soporte de fallo orgánico de otras causas, no-séptico, segundo criterio de ingreso en UCI tras la inestabilidad según se recoge en tabla 3, fue el motivo principal de ingreso del grupo Control (69.7%) y del grupo QT (60.5%). Finalmente, cuando la razón para ser admitido fue el paciente inestable con riesgo de deterioro clínico ⁽²⁴⁾ para observación y estudio, era asimismo más frecuente en el grupo Control (5,8%) que en el grupo QT (3,9%) según se observa en tabla 3. La decisión de admitir al paciente era hecha generalmente conjuntamente por un intensivista-anestesiista y un oncólogo como partes de un equipo multidisciplinar. Hay ahora evidencia que este enfoque que implica la formación de equipos multidisciplinarios ha contribuido a disminuir la mortalidad en UCI ⁽²⁵⁾.

La neutropenia es un efecto secundario reconocido tras la administración de casi todas las quimioterapias y ha sido observada con doble frecuencia en el grupo QT (34.2% vs 16.8%) ⁽²⁶⁾. Sin embargo, la presencia de neutropenia no parece tener un papel decisivo en la mortalidad encontrada, como se infiere por el análisis multivariante donde se ha tenido en cuenta esta variable. La puntuación de SOFA al ingreso también parece ser mayor en el grupo QT mostrando mayor incidencia de fallo orgánico. A pesar de las diferencias en SOFA al ingreso y neutropenia, entre ambos grupos, la mortalidad hospitalaria (Tabla 5) fue mayor en el grupo con

quimioterapia cuando se ajusta a estas dos variables y no parece que modifiquen la mortalidad significativamente, de acuerdo con las características de nuestro modelo ajustado. Cuando se analizaron los tratamientos previos tanto de quimioterapia como radioterapia y cirugía y el grado de progresión posterior no parecen tener ninguna influencia en nuestra posterior diferencia en mortalidad.

No encontramos en la literatura tampoco una asociación del tipo de tumor con una mayor mortalidad, salvo estudios publicados hace dos décadas en el grupo de los tumores hematológicos en UCI, excluidos por este motivo en nuestro estudio, que tenían mayor mortalidad que los tumores sólidos, en probable relación a un mayor grado de inmunosupresión y hemorragia (27). Tampoco se encuentra en la literatura una mayor mortalidad relacionada con la neutropenia

La mejoría de los síntomas, en vez de centrar los objetivos en disminuir el tamaño del tumor, podría justificar el uso de la quimioterapia paliativa. Sin embargo, el dolor (32.8% QT vs 29.0% Control) y la caquexia (15.7% vs 15.7%) (Tabla 3) no aparecían estar significativamente atenuadas en el grupo de pacientes con QT en el mes previo, cuando se comparan al grupo control, si bien esta observación no ha estado suficientemente sistematizada, al ser una recogida retrospectiva de datos, y no se pretende que sea una conclusión de nuestro estudio por lo que será necesario valorarla por separado en otro, cuando se considere la utilidad de la finalidad paliativa de la quimioterapia. Es un hecho reconocido que la fatiga es un síntoma común del cáncer por lo que la diferencia encontrada en nuestro estudio, con mayor presencia de astenia en el ingreso en el grupo de QT (63.2% vs 41.9%; $p=0.002$) probablemente está en relación con toxicidad inducida por la quimioterapia por stress oxidativo en tejidos no pretendidos como objetivo terapéutico, como el músculo estriado⁽²⁸⁾. Así un informe preparado por varias agencias del *National Institute of Health* (NIH) señala la necesidad de “invertir recursos en el desarrollo de nuevas herramientas para valorar y evaluar síntomas y tratamientos”.

El uso de inotrópicos y fármacos *vasopresores* (34.1% vs 26.1%) y técnicas de depuración extrarenal (HFVVC) (22.3% vs 13.3%) era más común en el grupo QT que en el control (Tabla 3) lo que puede significar un grado mayor de fallo orgánico y un incremento en el uso de recursos con el consiguiente aumento de costos en el tratamiento de estos pacientes. Si bien no se contemplan estrategias diferenciadas de administración de fluidos ni de fármacos vasopresores para este tipo de pacientes.

Al mismo tiempo nuestros datos respecto al uso de ventilación mecánica y técnicas de hemofiltración (Tabla 3) eran comparables con otros estudios publicados ^[29].

Sin embargo, el uso de ventilación mecánica invasiva (IPPV) (39.4 % Qt vs 47.0% control) era más común en el grupo Control (Tabla 3), probablemente debido a la práctica aceptada de tratar de obviar la intubación endotraqueal en pacientes neutropénicos para evitar neumonías asociadas a la ventilación mecánica, dado que la infección es la causa más frecuente de fallo respiratorio en pacientes con cáncer ⁽³⁰⁾. Artículos recientes ponen énfasis en la creación de predictores de fracaso en el mantenimiento de estrategias no invasivas con sistemas de puntuación basados en la frecuencia cardíaca y respiratoria, pH, escala de coma de Glasgow y deterioro de la oxigenación. Tampoco se reconoce actualmente una superioridad manifiesta de esta estrategia que se propone eludir de la intubación.

Se reconoce actualmente en la literatura la importancia de las técnicas de imagen computarizadas de alta resolución pulmonar así como la ecocardiografía con finalidades diagnósticas. Otra práctica común en pacientes con infiltrados y neutropenia es la realización del lavado broncoalveolar temprano que no ha mostrado beneficios salvo quizá para el diagnóstico de infiltrados por extensión tumoral.

La necesidad de establecimiento de hemofiltración, aun reconociendo los posibles riesgos de hemorragia en pacientes trombopénicos, está bien establecida y se relaciona con sepsis, hipoperfusión y agentes nefrotóxicos.

Considerando la mortalidad tanto en UCI como intrahospitalaria y a los 30, 90 días y un año observamos también notables diferencias. En primer lugar, la mortalidad a los 90 días (ver Tabla 7 y Tabla 4 respectivamente) es más del doble que la de la UCI (65.8% vs 27.6%) y es significativamente mayor que la hospitalaria (65.8% vs 55.3%) (ver Tabla 5): un hecho que puede permanecer oculto al intensivista al producirse una vez que abandonan la UCI y un número importante de muertes, alrededor del 20%, ocurren una vez que han dejado el hospital.

Como podemos ver mediante la representación gráfica (Fig 2 y 4 respectivamente), las diferencias iniciales entre ambos grupos muestran una *hazard ratio* de 1.81 en la muerte en el hospital, comparado a 1.47 a los noventa días. De esto se podría concluir que la mayor mortalidad inicial atribuible a complicaciones inmediatas de la administración de QT se mantiene en el tiempo, sin efectos beneficiosos en la supervivencia en el medio plazo una vez superadas las complicaciones, en comparación con el grupo control.

Estos datos proporcionan una señal para informar a los propios pacientes y a sus familias y para intentar mejorar su evaluación a la hora de considerar su ingreso y tratamiento en la UCI, al conocer que su mortalidad final a los noventa días (Tabla 7) ajustada a delta SOFA será más alta si han recibido quimioterapia en el mes previo, con una ratio de 1.47⁽³¹⁾

Otra contribución del estudio es la observación del seguimiento continuado de esta cohorte de pacientes que nos permite analizar la mortalidad a los treinta días, noventa días y un año tras su ingreso y no simplemente durante su estancia en el hospital. Estos datos, que por lo general no están inmediatamente disponibles, dan al médico dedicado a pacientes críticos una mayor perspectiva para valorar no sólo la utilidad del ingreso en la UCI sino la relevancia de algunos tratamientos en los estadios finales de la enfermedad⁽³²⁾.

Aunque los desacuerdos entre pacientes y familiares y el equipo de UCI puedan ser resueltos con la ayuda de consultas éticas, la información que se provea en estos estadios finales puede ser de gran utilidad⁽³³⁾. Finalmente, y ante la duda de la viabilidad de un paciente, es prudente realizar un intento terapéutico, estableciendo un tiempo razonable de respuesta, para confirmar la futilidad terapéutica. Es una buena experiencia dar tiempo para valorar la reserva fisiológica y la capacidad de respuesta del paciente, así como para la preparación de la familia⁽¹⁴⁾.

5.c Comparación con la literatura /Aportaciones del estudio a la literatura médica

El objetivo de esta tesis se centra en la influencia de la quimioterapia en el pronóstico en la UCI que no está reconocida unánimemente en la literatura. Algunas revisiones muestran diferencias en los criterios de mejor pronóstico que tienen que cumplir grupos diferentes de pacientes para ser ingresados en la UCI y también para ser susceptibles de recibir quimioterapia, lo que puede reflejar también diferencias en la política de ingreso, disponibilidad de camas y pronóstico⁽³⁴⁾.

Aunque nuestros resultados coincidan con los encontrados por otros investigadores^[35, 24], nosotros encontramos diferencias en mortalidad en todos los puntos de tiempo: mortalidad en

UCI, al alta hospitalaria, 30 y 90 días y al año del ingreso en UCI (Tabla 8) (79.0% vs 72.7%). Además, el periodo de estudio de casi diez años permite analizar un número considerable de pacientes cubriendo una gran variedad de tumores y estadios tumorales, sin diferencias diagnósticas significativas en ambos grupos.

Las diferencias de mortalidad no están relacionadas con diferentes características socio-demográficas y de enfermedad crónica ya que mostraron gran similitud (Tabla 1) en los dos grupos. La sepsis como causa de admisión en UCI (Tabla 3) se halla frecuentemente en ambos grupos (35.5% QT y 24.4% control) si bien la diferencia ajustada no parece justificar el aumento de mortalidad de grupo.

5.d Contribución al uso adecuado de la terminología. La ética dentro del método de trabajo.

En la discusión de los resultados debemos considerar primero que existe controversia respecto a los términos y conceptos muchas veces manejados en pacientes críticos durante la atención médica al final de la vida. Así el término “limitación del esfuerzo terapéutico” suele hacer referencia a la retirada o no instauración de un tratamiento porque, a juicio de los profesionales sanitarios implicados, el mal pronóstico del paciente lo convierte en algo innecesario que solo contribuye a prolongar en el tiempo una situación clínica que carece de expectativas razonables de mejoría⁽⁵⁶⁾. En un documento de la OMC se considera que es un término confuso y debe evitarse ya que no se trata en absoluto de una limitación de tratamientos sino de una reorientación de objetivos⁽⁵⁷⁾.

En ese documento sobre la atención médica al final de la vida, la OMC expresa que para el control del dolor y de otros síntomas contamos con avances relevantes que hemos de usar, que la información y la comunicación entre enfermo, familia y equipo terapéutico es fundamental para una atención de calidad y que se debe promover y practicar el trabajo en equipo interdisciplinar, sin olvidar el papel diferenciado del médico como referente. Es decir, entender la ética clínica como la metodología que promueve la toma de decisiones respetando los valores de quienes intervienen, por lo que debe ser usada como método de trabajo cotidiano.

En una reciente Declaración del Comité Ético de la Sociedad Americana de Medicina de Cuidados Críticos (SCCM) se hacen recomendaciones tendentes a proveer un tratamiento sólo cuando se espera una expectativa de supervivencia con capacidad cognitiva suficiente para apreciar sus beneficios, así como unos cuidados paliativos para garantizar el confort en los instantes previos

a la muerte.⁽⁵⁹⁾ No compartimos ese punto de vista y de hecho no hemos introducido en la selección de la muestra ni en el estudio, la capacidad cognitiva. Puesto que, aunque el médico ha de tener en cuenta la capacidad cognitiva de los pacientes, no puede ser criterio de discriminación para la administración de un tratamiento que médicamente esté indicado. Al mismo tiempo, como ya hemos señalado anteriormente, se considerarán inapropiados cuando no se espera que el paciente pueda sobrevivir fuera del ámbito de intensivoso no pueda percibir sus beneficios.

Las decisiones respecto a lo inapropiado de una intervención deben hacerse caso por caso y no de forma genérica; el término fútil debe solo emplearse en la rara circunstancia en que una intervención simplemente no pueda cumplir su objetivo fisiológico propuesto y en ese caso no se debe realizar y se debe explicar claramente por qué no⁽⁶⁰⁾. A veces se iniciarán intervenciones de forma temporal, incluso cuando se conoce su falta de utilidad, mientras se convence al paciente y/o familia y se redirigen sus expectativas, siempre que no contradiga los principios de la buena práctica. Si el paciente experimenta dolor o sufrimiento siempre está indicado el tratamiento para aliviarlos.

No aplicar medidas extraordinarias o desproporcionadas para la finalidad terapéutica que se plantea cuando el pronóstico vital es malo es el concepto más aceptado. Este concepto a veces se expresa con el controvertido término del que ya se ha tratado en la tesis, de “limitación del esfuerzo terapéutico” (LET)⁽⁶¹⁾ que ha evolucionado a una “Adecuación del Esfuerzo Terapéutico” (AET) y que ha de contemplarse, si es posible, en el marco de un Plan Anticipado de Cuidados.

La LET y la AET incluyen tanto no iniciar las medidas como retirarlas en caso de haberse iniciado y ha de estar fundamentado en criterios rigurosos. Para ello se propone conocer primero los detalles más relevantes del caso para tomar una decisión: las preferencias del paciente, las preferencias de los allegados cuando sea pertinente, el pronóstico (la gravedad), la calidad de vida y la gestión / administración de unos recursos que son limitados. Después se ha de tomar la decisión y ponerla en práctica, manteniendo aquellas medidas pertinentes a las patologías que se ha decidido tratar, y es necesario entonces estratificar de nuevo las medidas. Finalmente se instaurarán las medidas paliativas precisas cuando estén indicadas.

5.e Metodologías centradas en el paciente: Apoyo científico-clínico a la valoración del pronóstico

Se han propuesto distintas sistemáticas de evaluación de resultados en UCI, como los métodos de investigación en pronóstico centrados en el paciente ⁽³⁶⁾. Entre las áreas programáticas de interés figuran el uso de la recogida de datos obtenidos de fuentes múltiples que incorporan sistemas de cuidados, propuestos por diversas entidades como el Instituto de Investigación de Resultados Centrados en el Paciente (*Patient-centered Outcomes Research Institute –PCORI-*) para asistir a pacientes, clínicos, proveedores de salud y políticos en la toma de decisiones informadas sobre salud ⁽³⁷⁾

El pronóstico de muchos pacientes oncológicos es incierto, difícil de conocer y poco seguro porque lo generalizable puede no cumplirse en un caso concreto. De ahí que los médicos seamos tan reacios a tratar de esta cuestión con los enfermos o sus familias. Es frecuente que, en lugar, se plantee cuáles serían los cuidados médicos apropiados a un paciente concreto con enfermedades activas y avanzadas con pronóstico limitado y cuál es el objetivo fundamental para la mejora de la calidad de vida; o bien, cuáles serían los cuidados debidos a un paciente con enfermedad de mal pronóstico, pero cuya muerte no parece cercana.

Se ha observado que durante las conversaciones con familiares se aborda el pronóstico sólo en lo que se refiere a deliberaciones sobre mantener o no las medidas de soporte: los médicos sólo discuten el pronóstico sobre la supervivencia del paciente en alrededor de un tercio de todas las conversaciones y que familias con niveles más bajos de educación reciben menos información sobre el pronóstico vital ⁽⁵¹⁾. Estas observaciones podrían explicar la alta prevalencia de malentendidos familiares sobre el pronóstico en unidades de cuidados intensivos.

En la actualidad se prefiere hablar de situaciones clínicas al final de la vida, donde la enfermedad terminal (*avanzada en fase evolutiva e irreversible con síntomas múltiples, impacto emocional, pérdida de autonomía, con muy escasa o nula capacidad de respuesta al tratamiento específico y con un pronóstico de vida limitado a semanas o meses, en un contexto de fragilidad progresiva*) se encuentra entre la enfermedad incurable avanzada (*de curso progresivo, gradual, con diverso grado de afectación de la autonomía y de la calidad de vida, con respuesta variable al tratamiento específico, que evolucionará hacia la muerte a medio plazo*) y la situación de agonía (*la que precede a la muerte cuando ésta se produce de forma gradual, y en la que existe deterioro físico intenso, debilidad extrema, alta frecuencia de trastornos cognitivos y de la conciencia, dificultad de relación e ingesta y pronóstico de vida en horas o días*).

Además, para valorar el pronóstico de los pacientes oncológicos no basta la clínica, ya que la impresión clínica por sí sola no constituye un parámetro exacto para predecir el pronóstico.

Necesitamos modelos que contemplen variables como la situación funcional global, el estado nutricional, etc. en pacientes de cáncer en situación terminal. Sabemos que un índice de Karnofsky < 40 conlleva una menor supervivencia, al igual que un ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) < 2. Otros síntomas como debilidad, anorexia, disnea de reposo, edema y *delirium* también constituyen indicadores pronósticos. La propia percepción subjetiva del propio paciente de peor calidad de vida más el deterioro cognitivo tienen carácter pronóstico con supervivencias menores de 2 semanas, así como parámetros analíticos tales como hiponatremia, hipercalcemia, hipoproteinemia, hipoalbúminemia, leucocitosis, neutropenia y linfopenia.

Múltiples estudios se han llevado a cabo para tratar de dar contenido científico objetivo a este pronóstico para tratar de influenciar las decisiones sobre la conveniencia o no de limitar las terapias de soporte de fallo orgánico. Así se ha observado que en caso de tumores hematológicos, excluidos explícitamente de nuestro estudio, la supervivencia a corto plazo de los pacientes ingresados en UCI viene determinada por la alteración en el estado fisiológico subyacente más que por las características específicas del cáncer, aunque la importancia para el pronóstico de la neutropenia o el trasplante medular previo precisarían ser mejor evaluadas⁽⁵²⁾. La supervivencia con alta hospitalaria de pacientes con cáncer tras resucitación cardiopulmonar (RCP) es sólo del 6-8%. El deterioro progresivo del paciente tras la aplicación de medidas de soporte en UCI parece predecir un peor pronóstico. Se concluye que los pacientes deben recibir información realista para una decisión informada sobre la RCP en caso de parada cardíaca. Estas decisiones sobre cuál es el esfuerzo terapéutico más adecuado deben ser individualizadas. Y en ellas se han de tomar en consideración los deseos del paciente, el pronóstico, las circunstancias clínicas inmediatas y su reversibilidad potencial.

Otro aspecto que hay que considerar es que todo tratamiento que no beneficia al paciente puede ser considerado fútil, en el sentido estricto de la palabra. Aunque se ha apreciado una influencia negativa de este término en las conductas de cuidado de enfermería que puede derivar en un aumento de tensión emocional y distress moral o emocional por parte de los profesionales y especialistas⁽⁵³⁾.

Un estudio reciente concluye que “el uso de quimioterapia en los últimos meses de vida en pacientes terminales con cáncer se asocia con un riesgo incrementado de recibir resucitación cardiopulmonar, ventilación mecánica o ambas, y de morir en una UCI”⁽¹²⁾. La quimioterapia cuando se administra incluso meses antes del ingreso del paciente en la UCI puede determinar cómo y dónde va a morir el paciente. Cuando se considera la administración de quimioterapia

al final de la vida esta deliberación debe incluir el cambio que pueda suponer en cuanto a dónde y cuándo el paciente va a morir. Los mismos autores mencionan que investigaciones futuras determinarán los mecanismos por los que la quimioterapia paliativa afecta los pronósticos al final de la vida y la consecución de los objetivos personales del paciente ⁽¹²⁾

Finalmente, nuestra investigación propone que la quimioterapia, administrada durante el mes previo al ingreso en UCI del paciente oncológico, produce un deterioro que nos ayuda a determinar el pronóstico y facilita antes y después de su ingreso en UCI una información sobre el pronóstico más precisa y completa, que debe incluir las ventajas e inconvenientes de ser admitido y su continuación subsiguiente.

5.f Aportación a la comunicación e instrumento para la toma de decisiones con pacientes y familiares

Los resultados de la tesis contribuyen a la buena comunicación con los pacientes o con sus familiares al facilitar un parámetro pronóstico objetivo. Ha de ser considerado un factor más en el marco de la toma de decisiones que han de adoptar los profesionales, pacientes y sus familias o representantes.

Es necesario que el oncólogo o el médico responsable del paciente explique a pacientes y a sus familiares qué beneficios se espera obtener de la quimioterapia en contraposición al tratamiento paliativo sin quimioterapia y expresar claramente cuáles son las expectativas, de manera que el hecho de recibir quimioterapia no les oculte su posible estado terminal ⁽⁶⁰⁾

En el contexto de mantener la dignidad personal de cada paciente es esencial tanto la información como las preguntas proactivas que se le formulen: si hay algo más que necesite saber, si está obteniendo toda la información que necesita, etc. Se ha de facilitar a los enfermos y sus familias la información comprensible y adecuada en una estrategia dirigida a respetarles adecuadamente y a manejar posibles crisis futuras ⁽⁵⁾

En este sentido, se ha propuesto la creación de dos marcos o planos de comunicación ⁽³⁹⁾. Uno centrado en los contenidos, que incluye básicamente la información aportada, y el otro centrado en el estilo y el apoyo que se provee al paciente y familia, incluyendo técnicas de escucha activa, reconociendo la complejidad de la información y la dificultad de la situación

emocional, y apoyando la toma de decisiones del paciente y la familia. Esto es aportar una metodología de comunicación adecuada que satisfaga de forma integral al paciente y su familia.

En estudios llevados a cabo en UCIs de varios países europeos se observó que la capacidad de tomar decisiones en el momento cercano a la muerte estaba ausente en el 95% de los pacientes y que en el 68% de los casos se discutió con sus familiares ⁽⁴⁰⁾. Se observó también un mayor grado de conocimiento sobre los deseos del paciente en los países del norte de Europa con respecto a los del sur, lo cual se explica también por factores socio-culturales y la implantación de protocolos asistenciales. En los casos de ese estudio, la familia fue más veces informada que consultada sobre las decisiones tomadas al final de la vida. Y la información a la familia hacía referencia, sobre todo, a la falta de respuesta a la terapia. En otros casos la familia no estaba disponible o se pensaba que no entenderían. Al final sólo en el 20% de los casos se conocía realmente la opinión de los pacientes en las decisiones al final de la vida.

Estas conversaciones con los familiares son frecuentes y a menudo difíciles, por el mal pronóstico muchas veces no esperado, por lo que entender y procurar la comunicación en estos casos supone una mejora de la calidad de cuidados en la UCI ⁽⁴¹⁾. Reuniones con la familia que deben cuidarse y planearse tanto como cualquier otro procedimiento en UCI. Se han propuesto diversos escalones que pueden facilitar la comunicación antes, durante y después de las reuniones específicas ⁽⁴²⁾. Se reconoce también la necesidad de investigar para mejorar la comunicación en los estadios finales del cuidado de los pacientes al final de la vida.

Se han identificado distintas áreas de habilidades a la hora de proveer cuidados al final de la vida por parte del médico. Los más valorados por los pacientes se refieren al apoyo emocional y a la capacidad de comunicación con los pacientes, además de la accesibilidad ⁽⁴³⁾. Se aconseja por tanto poner un énfasis especial en la formación en estos aspectos tanto de médicos como de responsables de educación médica e investigadores en comunicación, para mejorar los cuidados al final de la vida. El médico debe manejar conceptos que le permitan valorar con claridad sus acciones en los estadios finales de cuidados al paciente como conocer la teoría del “doble efecto” cuando una decisión puede conllevar a la vez efectos buenos y malos ⁽⁴³⁾. Estas acciones “doble efecto” sólo serán lícitas si la acción en sí misma es buena o indiferente, el fin perseguido por el médico es bueno y se limita a tolerar el malo, el efecto que se busca en primer lugar es el bueno y no se busca el malo como un medio para alcanzar el bueno (es decir el bueno no es consecuencia del malo) y el efecto bueno es mejor, o al menos equivalente en importancia al efecto malo y no hay una forma mejor de obtenerlo existiendo una causa proporcionalmente grave para actuar de esa forma ⁽⁴⁴⁾.

Muchas veces –ya se ha comentado-, la dificultad de esta comunicación radica en la incertidumbre respecto al pronóstico. Esta incertidumbre es rápidamente apreciada por el paciente y su familia y puede ser una fuente potencial de falta de confianza y conflicto ⁽⁴⁵⁾. La Medicina no es una ciencia exacta, pero es conveniente, por parte del clínico, aportar precisión y exactitud en los datos clínicos que lleva a pronósticos acertados. En este sentido, una información adecuada de los miembros del equipo, un plan adecuado de cuidados, un tiempo para valorar la respuesta y la llamada “sabiduría colectiva” de los profesionales de un equipo con experiencia son de gran ayuda. Todo ello mejora las posibilidades de disminuir la incertidumbre práctica y mejorar las decisiones médicas.

Se ha visto asimismo la necesidad de utilizar formatos de entrevista estructurados a la hora de transmitir pronósticos en los estadios finales en la UCI, salvando las barreras de accesibilidad a los médicos y de comprensión por parte de los familiares relacionados muchas veces con niveles altos de estrés ⁽⁴⁶⁾. Los familiares demandan respeto, sensibilidad y compasión cuando el pronóstico es pobre. Estos estudios sugieren la necesidad de poner énfasis en una perspectiva amplia u holística de comunicación, como parte o modalidad de la terapia, más allá de la mera transmisión de información.

5.g Aportación a la resolución de conflictos entre profesionales, y con los pacientes y familiares

Existe una preocupación ante el hecho frecuente de la incapacidad del paciente para tomar decisiones sobre su estado de salud en la UCI siendo sustituido como interlocutor por sus familiares. Justificar esta delegación plantea muchas veces problemas morales ⁽⁵⁴⁾.

Además, a menudo los familiares plantean peticiones que no parecen razonables y que requieren un proceso de educación y formación, con respuestas razonadas más que posiciones simplemente rígidas y dogmáticas por parte del personal sanitario, que les permitan entender y plantear decisiones éticas. Parece haber consenso en años recientes por parte tanto de médicos como enfermeras en unidades de cuidados intensivos en centrar el cuidado en las familias con

una comunicación adecuada y efectiva que sirva de base a la toma de decisiones respecto al paciente ⁽⁵⁵⁾. Se propone un modelo en dos fases para la relación médico/familia en intensivos que incluye la provisión de una información pronta y efectiva, seguida de la toma en consideración de la familia en el proceso de toma de decisiones, ambos aspectos se valoran como necesidades específicas de los miembros de familias de pacientes críticos. Se ha propuesto una agenda de investigación para el futuro que incluye en primer lugar la mejora de las habilidades de comunicación mediante programas específicos para médicos de formación en comunicación, seguida de investigación en áreas de conflictos éticos potenciales y autonomía, y finalmente planes de publicidad para incrementar el interés de la sociedad en planes de cuidados avanzados que incluyan la designación en su caso de representantes de los enfermos. Estos planes se valorarían con posterioridad incidiendo en el grado de satisfacción y cumplimiento de las expectativas familiares, disminuyendo el estrés no solo durante, sino en las semanas posteriores a la estancia en UCI.

Hay estudios realizados a través de entrevistas realizadas a posteriori, que revelan que en el proceso de toma de decisiones sobre mantener o retirar el soporte de pacientes ingresados en la UCI, en casi la mitad de los casos, los familiares perciben puntos de conflicto entre ellos y los médicos implicados ⁽⁵⁴⁾. En numerosas ocasiones, esto es debido a conductas no profesionales como excluir al médico responsable de la discusión.

Casi dos tercios de los familiares habían hablado previamente con el paciente sobre sus preferencias para el final de la vida, lo que ayudó en el proceso posterior de toma de decisiones. El 48% de los familiares pidieron la presencia de un ministro religioso o ayuda espiritual. Y hasta un 27% comentaron la necesidad de disponer de un espacio físico para las reuniones de los familiares entre sí y con los médicos. Casi la mitad, un 48%, manifestaron sus preferencias por tener a su médico responsable como interlocutor y fuente de información y explicaciones ⁽³⁸⁾.

Se han identificado tensiones que han surgido en el curso de la comunicación con las familias en algunos estudios especialmente en lo referido a la retirada de medios de soporte o a la comunicación del mal pronóstico ⁽⁴⁷⁾. Estas tensiones están originadas en el planteamiento de contradicciones a la hora de tomar decisiones por parte de los familiares, sopesando muchas veces versiones diversas sobre los deseos expresados por el paciente. Usando una perspectiva dialéctica de análisis se responde a estas contradicciones mediante estrategias centradas en la decisión y en la búsqueda de información.

Cuando se valora el grado de inclusión que perciben los familiares en el proceso de toma de decisiones y si recibieron además información suficiente se ha encontrado que quieren un papel más activo en el proceso de toma de decisiones al final de la vida y muchos consideran que su papel no les fue suficientemente aclarado y no se sintieron parte del proceso de toma de decisiones ⁽⁴⁸⁾. La expresión clínica de “esperar y ver” oculta y retrasa la comunicación de información sincera y clara. Cuando finalmente los clínicos manifiestan su decisión ya no hay tiempo muchas veces para la participación de las familias.

Es particularmente importante considerar en este proceso de toma de decisiones relativas al final de la vida, el estado de duda o incertidumbre que muchas veces lo acompaña. Parece inapropiado evitar la discusión sobre esta falta de certidumbre. Algunos estudios sugieren que los pacientes y sus familias la aceptan, aunque puedan aparecer como fuente de conflicto. Es lógico que se planteen dudas sobre el mejor interés para los pacientes y la exactitud del pronóstico ⁽⁴⁹⁾. Recientemente se invoca el concepto de “certeza práctica” aceptando que la certeza absoluta es raramente posible en el proceso de toma de decisiones al final de la vida reconociendo abiertamente que los médicos están tan seguros como lo puedan estar en estas circunstancias. Dándose tiempo para instaurar cuidados adecuados (que pueden ser paliativos) y usando los conocimientos o sabiduría colectiva de otros colegas mejora la certeza de la predicción y reduce conflictos en este periodo. Así pues, esta falta de certeza se ha de discutir abiertamente en las conversaciones sobre el final de la vida con pacientes y familiares. Otros autores ponen énfasis en la necesidad de expresar de modo explícito el apoyo a las decisiones tomadas por la familia en las discusiones en relación al final de la vida y asegurar la continuidad en el mantenimiento de cuidados de alta calidad, con atención particular al confort del paciente ⁽⁵⁰⁾.

Este conocimiento puede ser también útil en la resolución de conflictos entre médicos y familiares que a veces se pueden presentar a la hora de aconsejar o indicar el ingreso en UCI porque los médicos consideren que es un tratamiento no aconsejable o inapropiado o viceversa. Cuando tales conflictos ocurren la consulta o mediación a comisiones de expertos o comisiones éticas puede ser de gran utilidad y suelen tener éxito ⁽³⁸⁾. Cualquier actuación meramente unilateral, en contra de los deseos de la familia o del paciente, puede ser susceptible de demanda por mala praxis. Los expertos o comisiones enriquecen el debate y ayudan a distinguir entre verdaderos conflictos y problemas de comunicación. Si finalmente surge el conflicto se propone una sistemática para su resolución que incluiría la mediación bioética que combina la

apreciación clínica particular con su perspectiva bioética con los instrumentos y técnicas del proceso de mediación en orden a identificar las partes en conflicto, entender los intereses latentes y expresados que se enfrentan en el mismo, nivelar el campo en orden a minimizar las disparidades de poder, conocimiento y experiencia que separan a los médicos y profesionales, de la familia y el paciente, buscar territorios comunes de discusión, asegurarse que el consenso alcanzado se fundamenta en derechos legales y un seguimiento final para asegurar que el acuerdo alcanzado tiene apoyos estructurales suficientes para llegar a ser una realidad de cuidados⁽³⁷⁾ .

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones potenciales. Primero, es un estudio observacional de un solo centro en un hospital terciario con una población de pacientes probablemente diferente de otro tipo de hospitales, lo que puede representar un sesgo.

En segundo lugar, justamente por ser un estudio de un solo centro, el tiempo transcurrido para obtener un número estadísticamente representativo de pacientes ha sido largo con posibles variaciones en la aproximación y protocolos usados para tratar estos pacientes.

Finalmente, el estudio no incluye un grupo control comparable de pacientes que no fueran admitidos a la UCI por escasez de camas u otras causas. Nuestros resultados debieran ser validados con un estudio multi-céntrico que permitiera un tiempo menor para la recogida de datos.

7. CONCLUSIONES

1. La administración de quimioterapia a pacientes oncológicos en el mes previo a su ingreso en UCI se asocia a una mayor mortalidad tanto en UCI como intrahospitalaria, así como a los treinta y noventa días y un año tras su admisión, cuando se ajusta al aumento de daño orgánico recogido como delta SOFA máximo.

2. La sepsis es una causa frecuente de ingreso en nuestra UCI en pacientes con cáncer, y es mayor en el grupo de pacientes tratados en el mes previo con quimioterapia frente al grupo control no tratado previamente. La neutropenia es también mucho más frecuente en el grupo tratado con quimioterapia en el mes previo. Estos resultados, una vez ajustados, no traducen ni explican diferencias significativas de la mortalidad asociadas a la quimioterapia en el mes previo.

3. Los tratamientos oncológicos previos, con cirugía o radioterapia, y el grado de progresión posterior de la enfermedad, no producen diferencias en la mortalidad en nuestra cohorte.

4. Las conclusiones expuestas proporcionan nuevos datos de contenido científico objetivo para la toma de decisiones y discusión con los pacientes y familiares sobre su ingreso en la UCI. Este conocimiento sirve de instrumento de mejora en la comunicación y en el proceso de toma de decisiones.

5. Los datos obtenidos avalan la práctica actual que recomienda la realización de intentos terapéuticos en pacientes oncológicos críticos en caso de dudas o conflictos, estableciendo un tiempo razonable de respuesta para confirmar la futilidad terapéutica. Se trata de intentos limitados en el tiempo, lo cual no significa que deba plantearse un techo terapéutico, sino que se ha de ofrecer al paciente el soporte adecuado durante el periodo propuesto.

6. El estudio propone, finalmente, seguir una sistemática clínica sustentada por la evidencia que incluye la mediación bioética o ético-médica combinando la apreciación clínica particular con los datos proporcionados por la mejor evidencia científica disponible.

8. ANEXO

8.a Lista de abreviaturas

QT: Quimioterapia

UCI: Unidad de Cuidados intensivos

IC: Intervalo de confianza

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment (Valoración Secuencial Fallo Orgánico)

LET: Limitación Esfuerzo Terapéutico

AET: Adecuación Esfuerzo Terapéutico

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

RCP: Resucitación Cardiopulmonar

8. b Certificado Aprobación del Comité de Ética



Universidad
de Navarra

Comité de Ética de la Investigación

Doña NEREA VARO CENARRUZABEITIA, Doctora en Farmacia, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación, de la Universidad de Navarra,

CERTIFICA: Que, en la sesión ordinaria celebrada el día 12 de marzo de 2015, el Comité examinó los aspectos éticos del proyecto **029/2015**, presentado por el **Dr. Ricardo Calderón**, como Investigador Principal, titulado:

“REPERCUSIÓN PRONÓSTICA DE LA QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES ONCOLÓGICAS MÉDICOS QUE INGRESAN EN UCI”

Se revisaron las respuestas del investigador a las cuestiones planteadas por el comité en la sesión ordinaria del día 14 de mayo de 2015, tras lo que se dictó un informe favorable para la realización de dicho proyecto, dado que ha considerado que se ajusta a las normas éticas esenciales y a los criterios deontológicos que rigen en este centro.

Y para que así conste, expide el presente certificado en Pamplona, a 01 de junio de 2015

Dra. Nerea Varo
Secretaria del CEI

Calderón-Pelayo R, León P, Monedero P, Calderón-Breñosa P, Vives M, Panadero A. Influence of Chemotherapy Within 30 Days Before ICU Admission on Mortality in Critically Ill Medical Patients With Cancer. [Journal of Intensive Care Medicine](#). June 2017. DOI: <https://doi.org/10.1177%2F0885066617711894>

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Shimabukuro-Vornhagen A, Böll B, Kochanek M, Azoulay É, von Bergwelt-Baildon MS. Critical care of patients with cancer. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66 (6): 496–517.
2. Shih YC, Smieliauskas F, Geynisman DM, Kelly RJ, Smith TJ. Trends in the cost and use of targeted cancer therapies for the privately insured nonelderly: 2001 to 2011. *J Clin Oncol.* 2015; 33 (19): 2190-6.
3. Puxty K, McLoone P, Quasim T, Kinsella J, Morrison D. Survival in solid cancer patients following intensive care unit admission. *Intensive Care Med.* 2014;40(10):1409-1428.
4. Pérez Pérez F.M.. Adecuación del esfuerzo terapéutico, una estrategia al final de la vida. *Semergen* 2016;42:566-74 - DOI: 10.1016/j.semerg.2015.11.006
5. Chochinov H.M.. Dying, dignity, and new horizons in palliative end-of-life care *CA Cancer J Clin*, 56 (2006), pp. 84-103
6. Schneiderman LJ, Jecker N, Jonsen AR. Medical futility: its meaning and ethical implications. *Ann Intern Med.* 1990; 112:949-954
7. Zimmerman JE, Knaus WA, Judson JA, et al. Patient selection for intensive care: a comparison of New Zealand and United States hospitals. *Crit Care Med.* 1988; 16:318-326.
8. Luce JM. A history of resolving conflicts over end-of-life care in intensive care units in the United States. *Crit Care Med.* 2010; 38:1623-1629. This adaptation of Dr. Luce's manuscript has been edited by Michael Nurok, M.B., Ch.B., Ph.D.
9. Cabré L, Mancebo J, Solsona JF, Saura P, et al., de Bioethics Working Group of the SEMICYUC. 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;31:927-33
10. Näppä U, Lindqvist O, Rasmussen BH, Axelsson B. Palliative chemotherapy during the last month of life. *Ann Oncol.* 2011; 22 (11): 2375–80.
11. Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL, Moreno R, Sakr Y, Vincent JL. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. *Crit Care.* 2009; 13 (1): R15.
12. Wright AA, Zhang B, Keating NL, Weeks JC, Prigerson HG. Associations between palliative chemotherapy and adult cancer patients' end of life care and place of death: prospective cohort study. *BMJ.* 2014; 348: g1219.
13. Quintana S, Font R, et al. Elaboración, instauración y evaluación de la guía para el correcto uso de las órdenes de no reanimación. *Med Clin (Barc).* 2005; 125:436
14. León-Sanz P; Monedero P. Ética, limitación del esfuerzo terapéutico Unidad docente. Actualización en el desarrollo profesional PROANES. Programa Oficial en Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor de la SEDAR. Editorial Panamericana, 2017.
15. Herranz, G El respeto a la debilidad II Congreso Nacional de Bioética. Madrid, 4 y 5 de diciembre de 1999
16. Stolberg SD. Human dignity and disease, disability, and suffering: A philosophical contribution to the euthanasia and assisted suicide debate. *Humane Med* 1995; 11:144-146.
17. Schellongowski P, Staudinger T, Kundi M, Laczika K, Locker GJ, et al. Prognostic factors for intensive care unit admission, intensive care outcome, and post-intensive care survival in patients with de novo acute myeloid leukemia: a single center experience. *Haematologica.* 2011; 96(2): 231-7
18. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001 Oct 10;286 (14):1754-8.

19. Gutierrez C, Pastores SM. When should the cancer patient get an ICU bed. 2009 -5December-Immunodeficiency in the ICU. <http://www.learnicu.net/Communications/Critical-Connections/Archives/Pages/When-Should-the-Cancer-Patient-Get-an-ICU-Bed.aspx>. Accessed 15 Jan 2017
20. Schellongowski P, Sperr WR, Wohlfarth P, Knoebl P, Rabitsch W, Watzke HH, Staudinger T. Critically ill patients with cancer: chances and limitations of intensive care medicine—a narrative review. *ESMO Open*. 2016; 1 (5): e000018
21. Crawshaw R. Humanism in Medicine. The rudimentary process. *N Engl J Med* 1975;293:1320-1322
22. Comisión Central de Deontología. CGCOM. “Atención médica al final de la vida. Conceptos” (2009). Disponible en <https://tinyurl.com/l5d2j2h>. Accessed on October 2017
23. Lecuyer L, Chevret S, Thiery G, Darmon M, Schlemmer B, Azoulay E. The ICU trial: a new admission policy for cancer patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2007; 35 (3): 808-14.
24. Williams MD, Braun LA, Cooper LM, Johnston J, Weiss RV, Qualy RL, Linde-Zwirble W. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care*. 2004; 8(5): R291-8.
25. Kim MM, Barnato AE, Angus DC, Fleisher LA, Kahn JM. The effect of multidisciplinary care teams on intensive care unit mortality. *Arch Intern Med*. 2010; 170(4): 369-76.
26. Pitello N, Treon M, Jones KL, Kiel PJ. Approaches for administering chemotherapy in the intensive care unit. *Curr Drug Safety*. 2010; 5(1): 22-32.
27. Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM, Hoste EA, Colardyn FA. Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication. *Crit Care Med*. 2003; 31(1): 104-12.
28. Gilliam LA, St Clair DK Chemotherapy-induced weakness and fatigue in skeletal muscle: the role of oxidative stress. *Antitoxic Redox Signal*. 2011 Nov 1;15(9):2543-63.
29. Lameire NH, Flombaum CD, Moreau D, Ronco C. Acute renal failure in cancer patients. *Ann Med*. 2005; 37 (1): 13-25.
30. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, Perez P, Vincent F, Mayaux J, Benoit D, Bruneel F, Meert AP, Nyunga M, Rabbat A, Darmon M. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. *Intensive Care Med*. 2014; 40(8): 1106-14.
31. Braga S. Why do our patients get chemotherapy until the end of life? *Ann Oncol*. 2011; 22(11): 2345-8.
32. Zhang B, Wright AA, Huskamp HA, Nilsson ME, Maciejewski ML, Earle CC, Block SD, Maciejewski PK, Prigerson HG. Health care costs in the last week of life: associations with end-of-life conversations. *Arch Intern Med*. 2009; 169(5):480-8.
33. Voigt LP, Rajendram P, Shuman AG, Kamat S, McCabe MS, Kostecky N, Pastores SM, Halpern NA. Characteristics and Outcomes of Ethics Consultations in an Oncologic Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med*. 2015; 30(7):436-42
34. Fisher R, Dangoisse C, Crichton S, Whiteley C, Camporota L, Beale R, Ostermann M. Short-term and medium-term survival of critically ill patients with solid tumours admitted to the intensive care unit: a retrospective analysis. *BMJ Open*. 2016; 6(10):e011363

35. Harrington SE, Smith TJ. The role of chemotherapy at the end of life: “when is enough, enough?” JAMA. 2008; 299 (22): 2667-78.
36. Bansback N, Bell M, Spooner L, Pompeo A, Han PKJ, Harrison M. Communicating Uncertainty in Benefits and Harms: A Review of Patient Decision Support Interventions the Patient - Patient-Centered Outcomes Research, June 2017, Volume 10, Issue 3, pp 311–319.
37. Patient Protection and Affordable Care Act of 2010, Pub. L. No. 111-148, 124 Stat. 732 (March 23, 2010). Available at <http://housedocs.house.gov/energycommerce/ppacacon.pdf> (page 665). Accessed September 20, 2017. [Ref list](#)
38. Neveloff Dubler, N. Conflict and Consensus at the end of life. Hastings Center Report Volume 35, Number 6 Supplement, November-December 2005 pp. s19-s25.
39. Abbott KH, Sago JG, Breen CM, Abernethy AP, Tulsky JA. Families looking back: one year after discussion of withdrawal or withholding of life-sustaining support. Crit Care Med. 2001 Jan;29(1):197-201.
40. Cohen S, Sprung C, Sjøkvist P, Lippert A, Ricou B, Baras M, Hovilehto S, Maia P, Phelan D, Reinhart K, Werdan K, Bulow HH, Woodcock T. Communication of end-of-life decisions in European intensive care units. Intensive Care Med. 2005 Sep;31(9):1215-21..
41. Curtis JR, Engelberg RA, Wenrich MD, Nielsen EL, Shannon SE, Treece PD, Tonelli MR, Patrick DL, Robins LS, McGrath BB, Rubenfeld GD. Studying communication about end-of-life care during the ICU family conference: development of a framework. J Crit Care. 2002 Sep;17(3):147-60.
42. Curtis JR, Patrick DL, Shannon SE, Treece PD, Engelberg RA, Rubenfeld GD. The family conference as a focus to improve communication about end-of-life care in the intensive care unit: opportunities for improvement. Crit Care Med. 2001 Feb;29(2 Suppl):N26-33.
43. Curtis JR, Wenrich MD, Carline JD, Shannon SE, Ambrozy DM, Ramsey PG. Understanding physicians' skills at providing end-of-life care perspectives of patients, families, and health care workers. J Gen Intern Med. 2001 Jan;16(1):41-9.
44. Monedero P. , Navia J.. Limitación del esfuerzo terapéutico y eutanasia: toma de decisiones y resolución de conflictos en el paciente crítico (Rev. Esp. Anestesiol. Reanim. 2010; 57: 586-593)
45. Fisher M, Ridley S. Uncertainty in end-of-life care and shared decision making. Crit Care Resusc. 2012 Mar;14(1):81-7.
46. Gutierrez KM. Experiences and needs of families regarding prognostic communication in an intensive care unit: supporting families at the end of life. Crit Care Nurs Q. 2012 Jul-Sep;35(3):299-313.
47. Hsieh HF, Shannon SE, Curtis JR. Contradictions and communication strategies during end-of-life decision making in the intensive care unit. J Crit Care. 2006 Dec;21(4):294-304.
48. Lind R, Lorem GF, Nortvedt P, Hevrøy O. Family members' experiences of "wait and see" as a communication strategy in end-of-life decisions. Intensive Care Med. 2011 Jul;37(7):1143-50.
49. Ridley S, Fisher M. Uncertainty in end-of-life care. Curr Opin Crit Care. 2013 Dec;19(6):642-7.
50. Stapleton RD, Engelberg RA, Wenrich MD, Goss CH, Curtis JR. Clinician statements and family satisfaction with family conferences in the intensive care unit. Crit Care Med. 2006 Jun;34(6):1679-85.

51. White DB, Engelberg RA, Wenrich MD, Lo B, Curtis JR. Prognostication during physician-family discussions about limiting life support in intensive care units. *Crit Care Med.* 2007 Feb;35(2):442-8.
52. Hill QA. Intensify, resuscitate or palliate: decision making in the critically ill patient with haematological malignancy. *Blood Rev.* 2010 Jan;24(1):17-25.
53. Rostami S, Esmaeali R, Jafari H, Cherati JY. Perception of futile care and caring behaviors of nurses in intensive care units. *Nurs Ethics.* 2017 May 8: 1-8, <http://dx.doi.org/10.1177/0969733017703694>
54. Arnold RM, Kellum J. Moral justifications for surrogate decision making in the intensive care unit: implications and limitations. *Crit Care Med.* 2003 May;31(5 Suppl):S347-53..
55. Azoulay E, Sprung CL. Family-physician interactions in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2004 Nov;32(11):2323-8.
56. Grupo de Trabajo, Comisión Central de Deontología, , Atención Médica al final de la vida". En: Memoria 2001-2015, Organización Médica Colegial de España. Madrid, 2015, pág 3-8- Organización Médica Colegial. Grupo de trabajo.
57. Alexander A. Kon, Shepard EK, Sederstrom NO, Swoboda, Marshall, MF, Birriel B, Rincon F Defining. Futile and Potentially Inappropriate Interventions: A Policy Statement From the Society of Critical Care Medicine Ethics Committee . *Crit Care Med.* 2016 Sep;44(9):1769-74
58. B. Herrerosa, G. Palacios, y E. Pachob, Limitación del esfuerzo terapéutico *Rev Clin Esp* 2012;212:134-40 - DOI: 10.1016/j.rce. 2011.04.016
59. Sulmasy DP, Astrow AB, He MK, Seils DM, Meropol NJ, Micco E, Weinfurt KP. The culture of faith and hope: patients' justifications for their high estimations of expected therapeutic benefit when enrolling in early phase oncology trials. *Cancer.* 2010; 116 (15): 3702-11.
60. Robert A. Burt (p. 9); Informe del Hasting Center. The End of Autonomy. A Hasting Center Special Report. Edited by Bruce Jennings, Gregory E. Kaebnick, Thomas H. Murray
61. Azoulay E, Pene F, Damon M. Managing critically ill haematology patients time to think differently. *Blood Rev* 29:359-367
62. Chellapandian D, Lehrnbecher T, Phillips B, Fisher BT, Zaoutis TE, Steinbach WJ, Beyene J, Sung L (2015) Bronchoalveolar lavage and lung biopsy in patients with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 33:501–509
63. Neuschwander A, Lemiale V, Darmon M, Pene F, Kouatchet A, Perez P, Vincent F, Mayaux J, Benoit D, Bruneel F, Meert AP, Nyunga M, Rabbat A, Mokart D, Azoulay E (2017) Noninvasive ventilation during acute respiratory distress syndrome in patients with cancer: trends in use and outcome. *J Crit Care* 38:295–299
64. Bai M, Zhou M, He L, Ma F, Li Y, Yu Y, Wang P, Li L, Jing R, Zhao L, Sun S (2015) Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs. *Intensive Care Med* 41:2098–2110
65. Schnell D, Azoulay E, Benoit D, Clouzeau B, Demaret P, Ducassou S, Frange P, Lafaurie M, Legrand M, Meert AP, Mokart D, Naudin J, Pene F, Rabbat A, Raffoux E, Ribaud P, Richard JC, Vincent F, Zahar JR, Darmon M (2016) Management of neutropenic patients in the intensive care unit (NEWBORNS EXCLUDED) recommendations from an expert panel from the French Intensive Care Society (SRLF) with the French Group for Pediatric Intensive Care Emergencies (GFRUP), the French Society of Anesthesia and Intensive Care (SFAR), the French Society of Hematology (SFH), the French Society for

- Hospital Hygiene (SF2H), and the French Infectious Diseases Society (SPILF).
Ann Intensive Care 6:90
66. Shimabukuro-Vornhagen A, Boll B, Kochanek M, Azoulay E, von Bergwelt-Baildon MS (2016) Critical care of patients with cancer. *CA Cancer J Clin* 2016:21351