



**ESCALAS DE PREDICCIÓN DE MORTALIDAD EN PACIENTES ONCOLÓGICOS
EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS: PROTOCOLO DE REVISIÓN
SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

**Presentado por
ANDREA CABRERA LOSADA
MARIA ALEJANDRA CORREA OVIEDO
VANESSA CAROLINA HERRERA VILLAZON**

**Coautor
SEBASTIÁN GIL-TAMAYO**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA**

ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ 2023

**ESCALAS DE PREDICCIÓN DE MORTALIDAD EN PACIENTES ONCOLÓGICOS
EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS: PROTOCOLO DE REVISIÓN
SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

Trabajo de investigación para optar al título
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA

PRESENTADO POR:

ANDREA CABRERA LOSADA

andrea.cabreral@urosario.edu.co

ORCID 0000-0001-8368-349X

MARIA ALEJANDRA CORREA OVIEDO

mariaale.correa@urosario.edu.co

ORCID 0000-0003-3102-7612

VANESSA CAROLINA HERRERA VILLAZON

vanessa.herrera@urosario.edu.co

ORCID 0000-0001-5002-1342

TUTOR METODOLÓGICO:

CARLOS FEDERICO MOLINA

TUTOR TEMÁTICO:

VICTOR NIETO ESTRADA

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA
BOGOTÁ, OCTUBRE 2023**

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo; solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

TABLA DE CONTENIDO

Resumen	5
Abstract	6
3. Formulación del problema	7
3.1 Planteamiento del problema.....	7
3.2 Justificación	8
4. Marco teórico	10
4.1 Metodología	10
4.1.1 Pregunta de investigación	10
4.1.2 Criterios de inclusión y exclusión	10
4.1.3 Estrategia de búsqueda	10
4.1.4 Selección de los artículos	11
4.1.5 Extracción de los datos	11
4.1.6 Evaluación de la calidad metodológica	12
4.1.7 Síntesis de los datos	12
5. Resultados	13
5.1 Evaluación de la calidad	13
5.2 Evaluación de la discriminación y calibración	15
5.3 Análisis de las escalas pronósticas	16
5.3.1 APACHE II	16
5.3.1.1 APACHE III	16
5.3.1.2 APACHE IV	16
5.3.2 SOFA	16
5.3.3 SAPS II	17
5.3.3.1 SAPS III.....	17
5.3.3.2 SAPS III-CSA.....	17
5.3.4 ICMM	17
5.3.5 MPM 0-24 horas.....	17
5.3.5.1 MPM III.....	17
6. Discusión	19
7. Conclusiones	21
8. Consideraciones éticas	22
9. Referencias	23

ÍNDICES DE TABLAS

Tabla 1. Pregunta de investigación modelo PIRD	10
Tabla 2. Estrategia de búsqueda	11
Tabla 3. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática.....	14
Tabla 4. Desempeño predictivo general de modelos pronósticos en pacientes de UCI con cáncer.	18

ÍNDICES DE FIGURAS

- Figura 1.** Proceso de selección de artículos según las directrices PRISMA para el informe de revisiones sistemáticas y metaanálisis. 13
- Figura 2.** Evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos 15

1. RESUMEN

Introducción: Se estima que de todas las admisiones a las unidades de cuidado intensivo el 15% corresponde a pacientes oncológicos, con una mortalidad global alrededor del 30%. Existen escalas de predicción de mortalidad para el paciente críticamente enfermo incluido pacientes con cáncer, sin embargo, no hay una preferencia global de acuerdo con la capacidad predictiva.

Objetivos: Realizar una revisión sistemática de la literatura con el propósito de evaluar la capacidad predictiva de las escalas utilizadas para predecir la mortalidad en pacientes con patología oncológica ingresados en unidades de cuidados intensivos, centrándonos en su capacidad de calibración y discriminación.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática de la literatura, con un algoritmo de búsqueda con términos estandarizados y naturales, sin restricción de idioma, en octubre de 2022, ajustado las bases de datos virtuales: PubMed, Scopus, Biblioteca virtual en salud (BVS) y Medrxiv. El riesgo de sesgos se evaluó con la escala QUADAS-2. Se previó que los estudios eran demasiado heterogéneos para poder combinarlos en un metaanálisis y, se decidió, llevar a cabo solo la revisión sistemática de la literatura de tipo cualitativo.

Resultados: De manera global para los modelos generales no hay diferencias significativas que indiquen un mayor rendimiento pronóstico, con SMR > 1 en general subestiman la mortalidad en pacientes oncológicos. En los modelos pronósticos para cáncer los resultados fueron heterogéneos, en algunos estudios para ICMM se registró SMR < 1 que resultó en sobreestimación de la mortalidad, sin embargo, no hay otro estudio que haya reportado resultados similares.

Palabras clave: “Neoplasms”, “Oncology”, “Critical Illness”, “Intensive Care Units”, “Mortality”, “Mortality Prediction”, “Hospital Mortality”, “APACHE”, “Simplified Acute Physiology Score”, “Organ Dysfunction Scores”, “Prognostic Score”, “Outcome prediction” y “Predictive models”.

2. ABSTRACT

Introduction: It is estimated that of all admissions to intensive care units, 15% correspond to cancer patients, with an overall mortality of around 30%. There are many mortality prediction scores for critically ill patients, including patients with cancer, however, there is no global preference according to predictive capacity.

Objectives: Asses the predictive capacity of the scores used to predict mortality in patients with oncological pathology admitted to intensive care units, focusing on their calibration and discrimination capacity.

Methodology: A systematic review of the literature was carried out, with a search algorithm with standardized and natural terms, without language restriction, in October 2022, adjusting the virtual databases: PubMed, Scopus, Virtual Health Library (VHL) and Medrxiv. The risk of bias was assessed with the QUADAS-2 tool. It was anticipated that the studies were too heterogeneous to be combined in a meta-analysis and it was decided to carry out only the systematic review of the qualitative literature.

Results: Overall, for the general models there are no significant differences that indicate a greater prognostic performance; with $SMR > 1$, they generally underestimate mortality in cancer patients. In the prognostic models for cancer, the results were heterogeneous; in some studies, for ICM, $SMR < 1$ was recorded, which resulted in overestimation of mortality; however, there is no other study that has reported similar results.

Keywords: "Neoplasms", "Oncology", "Critical Illness", "Intensive Care Units", "Mortality", "Mortality Prediction", "Hospital Mortality", "APACHE", "Simplified Acute Physiology Score", "Organ Dysfunction Scores", "Prognostic Score", "Outcome prediction" y "Predictive models".

3. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

3.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer es una de las principales enfermedades contribuyentes de la carga de morbilidad en todo el mundo y se estima que la carga global seguirá creciendo durante las próximas décadas (1). En el año 2019 se presentaron 23.6 millones de casos incidentes de cáncer a nivel mundial y 10 millones de muertes por esta causa, lo cual representa un aumento del 26.3% de casos nuevos y un aumento del 20.9% en la mortalidad asociada, comparado con estadísticas del 2010(2). Este fenómeno puede estar estrechamente relacionado con el aumento de las expectativas de vida, el envejecimiento de la población mundial y los constantes avances en los últimos años en cuanto al tratamiento antineoplásico, que también ha contribuido al aumento de la tasa de supervivencia de los pacientes que padecen esta enfermedad (1).

El aumento en la sobrevida y los nuevos tratamientos antineoplásicos han implicado también un mayor riesgo de complicaciones, las cuales se asocian a un mayor contacto de los pacientes con las unidades de cuidado intensivo (UCI) (3). Sin embargo, en las últimas décadas, la decisión sobre la admisión de los pacientes con cáncer a este servicio ha permanecido controversial y en gran parte de los hospitales predomina la idea de que estos pacientes tienen asociado un peor pronóstico, por lo que entra en debate la pertinencia y el adecuado uso de los limitados recursos de salud (3). Como consecuencia de lo anterior, se evidencia que actualmente existe poca literatura sobre las características de los pacientes que son admitidos, estado al ingreso, evolución durante la estancia y de los desenlaces críticos como la mortalidad.

Diferentes estudios han intentado identificar la mejor escala pronóstico para predecir mortalidad en pacientes con cáncer en la UCI, y, por ende, facilitar su admisión y el esfuerzo terapéutico en esta población. Varios han sido validados en la población general, pero en los pacientes con cáncer ninguno ha sido lo suficientemente preciso o particularmente superior (4). Se ha observado una tendencia de que las escalas validadas en la población general tienden a subestimar la mortalidad, mientras que los modelos enfocados en pacientes críticos con cáncer tienden a sobreestimar (5).

Hoy en día es de conocimiento que una parte considerable de las camas de la UCI son ocupadas por pacientes con cáncer. En un estudio realizado en 198 Ucis de Europa en 2008 se encontró que en su momento cerca del 15% de los ingresos correspondían a esta población (4). Este hallazgo fue confirmado en otro estudio realizado en Brasil, que incluyó 22 Ucis, donde el 20% de los ingresos eran de pacientes con diagnóstico de cáncer (5).

Existen diferentes motivos de ingreso en estos pacientes, sin embargo, los más frecuentes no difieren de aquellos de la población general, como, por ejemplo: el cuidado post operatorio, falla ventilatoria, infección/sepsis, sangrado y emergencias oncológicas inducidas por la enfermedad o por el tratamiento, siendo las 3 primeras causas las más frecuentes (6).

La mortalidad intrahospitalaria de pacientes con diagnóstico de cáncer tratados en la UCI es de aproximadamente 30%, este porcentaje alcanza el 58% en pacientes que son admitidos por complicaciones médicas y 11% o menos en los pacientes que son de cuidados post operatorios (5)(7). Adicionalmente se ha sugerido que la mortalidad en este grupo está también determinada por el tipo de malignidad asociada, puesto que en pacientes con neoplasias hematológicas alcanzan un promedio de 58%, comparado con un 27% en aquellos que padecen neoplasias sólidas (4).

En la actualidad, existen múltiples calculadoras y puntajes de riesgo que son utilizados en pacientes críticos que intentan predecir la progresión de falla multiorgánica, la duración de la estancia y/o mortalidad hospitalaria con base en variables fisiológicas y paraclínicas, las cuales aportan información valiosa al médico tratante, ya que ayudan a estimar la severidad de la enfermedad y los posibles desenlaces, así como a guiar los esfuerzos diagnósticos y terapéuticos (3). Algunas de las más utilizadas y conocidas son: APACHE, SAPS, SOFA, etc, sin embargo, poco es conocido sobre el desempeño de estos modelos en poblaciones especiales, como los pacientes oncológicos. En los últimos años, se han desarrollado modelos de predicción específicos para los pacientes con cáncer que son admitidos en la UCI, como la ICMM (Modelo de mortalidad para cáncer en la UCI).

A pesar de que actualmente existen distintos modelos de predicción de mortalidad en la UCI, la información sobre su validez en pacientes oncológicos es controversial, puesto que los modelos validados en la población general tienden a subestimarla (2)(7), es por ello que la presente revisión pretende analizar el desempeño de los diferentes modelos en cuanto al pronóstico de mortalidad en pacientes con diagnóstico de cáncer admitidos a la UCI.

3.2 JUSTIFICACIÓN

Investigar en cuanto a la validez de las escalas de predicción de mortalidad en pacientes con cáncer busca impactar en la toma de decisiones que los clínicos deben hacer al enfrentarse al tomar la decisión de ingreso a la UCI de los pacientes con este diagnóstico, y del esfuerzo terapéutico, con el fin de hacer un adecuado uso de los recursos disponibles, los cuales globalmente son limitados.

Es por esta discrepancia, que el presente estudio busca Investigar la validez de las escalas de predicción de mortalidad en pacientes con cáncer podría favorecer la toma de decisiones clínicas, incluyendo la admisión a la UCI, guiar el esfuerzo terapéutico, y el adecuado de los recursos disponibles. El objetivo de esta revisión es evaluar el desempeño pronóstico de escalas validadas a la fecha de la revisión que determinan el riesgo de mortalidad (APACHE, SAPS, SOFA, MPM, ICMM) en pacientes con cáncer que requieren manejo en la unidad de cuidado intensivo.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 METODOLOGÍA

4.1.1 Pregunta de investigación

¿Cuál es la calibración y capacidad de discriminación de las escalas pronósticas de mortalidad en pacientes oncológicos en la Unidad de Cuidados Intensivos?

P (Población)	Pacientes con diagnóstico de cáncer que ingresen a la UCI.
I (Prueba índice)	Escalas pronósticas (SOFA, APACHE, SAPS, MPM, ICMM).
R (Prueba de referencia)	Mortalidad hospitalaria observada.
D (Diagnóstico de interés)	Discriminación y calibración de las escalas pronosticas de mortalidad.

Tabla 1. Pregunta de investigación modelo PIRD

4.1.2 Criterios de inclusión y exclusión:

Los criterios de inclusión en la población fueron edad; mayores de 18 años, diagnóstico activo de cáncer sin discriminar estadio, que fueran ingresados a UCI. En cuanto a los estudios, se incluyeron de naturaleza observacionales y cohortes retrospectivas y prospectivas. No hubo restricción de idioma.

Los criterios de exclusión en la población fueron gestantes. En cuanto a los estudios, se excluyeron aquellos que no contenían información sobre el desempeño de más de un modelo pronóstico de mortalidad.

4.1.3 Estrategia de Búsqueda:

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura, sin restricción de idioma, en octubre de 2022, en las bases de datos virtuales: PubMed, Scopus, Biblioteca virtual en salud (BVS) y Medrxiv. Se utilizaron los términos MesH discriminados por los componentes de la pregunta de investigación: “Neoplasms”, “Oncology”, “Critical Illness”, “Intensive Care Units”, “Mortality”, “Mortality Prediction”, “Hospital Mortality”, “APACHE”, “Simplified Acute Physiology Score”, “Organ Dysfunction Scores”, “Prognostic Score”, “Outcome prediction” y “Predictive models” (Tabla 2). Adicionalmente, se aplicó una estrategia de búsqueda en bola de nieve, la cual permitió incluir 2 artículos que fueron relevantes, de los archivos personales de los investigadores expertos en el tema que cumplieran los criterios de inclusión. Al final, se incluyeron 12 estudios para la revisión sistemática. Esta revisión fue registrada en PROSPERO (CRD42023441046 - disponible en <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/#recordDetails>).

Población (P)		Prueba índice (I)		Prueba de referencia (R)		Diagnóstico(D)
"Neoplasms"		"Organ dysfunction scores"		"Mortality"		"Hospital mortality"
OR						OR
"Solid neoplasms"		"APACHE"				"Mortality"
OR	AND	OR	AND		AND	
"Critical illness"		"Simplified acute physiology score"				
OR						
"intensive care unit"		"Dysfunction scores"				

Tabla 2. Estrategia de búsqueda.

4.1.4 Selección de los artículos

Las referencias fueron evaluadas y seleccionadas de manera independiente y cegada por cuatro investigadores, primero con base en el título y el resumen de la publicación en la plataforma Rayyan. Las discrepancias fueron resueltas en consenso entre todos los investigadores. Luego a los artículos escogidos y revisados en texto completo se les aplicaron los criterios de inclusión y exclusión. En la totalidad de los estudios no hubo una discriminación claramente especificada por prueba índice y de referencia. Por lo tanto, la mortalidad observada fue considerada como la prueba de referencia para la comparación y las pruebas índices fueron las escalas evaluadas (Figura 1).

4.1.5 Extracción de los datos

Por pares (ACL y MACO, SGT y VCHV) de forma independiente extrajeron la información de los estudios en el programa Microsoft Excel, instrumento que fue construido en consenso por los investigadores con las variables de interés, organizada cronológicamente por fecha de publicación. Se extrajo la información de los estudios incluyendo: autor, fecha de publicación, diseño del estudio, escalas pronósticas de mortalidad evaluadas, número de pacientes, tipo de cáncer (sólido, enfermedad avanzada y hematológico), valores de discriminación y calibración de cada escala, y la razón estandarizada de mortalidad (SMR), para la estandarización del reporte de datos fue expresado en porcentaje (tipo cáncer, mortalidad) (Tabla 1). En el caso de los datos perdidos en algunos estudios donde no se discriminó por tipo de cáncer, se omitieron esos valores, y en los estudios en que no proporcionaron el SMR, fue calculado por los investigadores con base en los datos de mortalidad observada y predicha.

4.1.6 Evaluación de la calidad metodológica

La validez externa se evaluó mediante el análisis de la población a estudio, la generalización y el error aleatorio, mientras que la validez interna con la determinación de los sesgos de información, selección y confusión. La evaluación de la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los estudios primarios incluidos en la revisión sistemática fue realizada mediante la aplicación de la herramienta QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic-Accuracy Studies), herramienta específica para la evaluación de la calidad de estudios de pruebas diagnósticas.

Se realizó una tabla adicional en Microsoft Excel, con datos de la tabla inicial descrita anteriormente, donde se desglosó los dominios evaluados en la herramienta QUADAS-2, organizados de manera cronológica. Por pares se evaluó cada componente de la herramienta, calificando el cumplimiento de cada dominio como riesgo alto, riesgo bajo, y no claro, en cuanto al aspecto de aplicabilidad se evaluó la capacidad de transferir los resultados a un ámbito clínico. El resumen de dicha información se evidencia en la figura 2, que incluye el riesgo de sesgo (selección de pacientes, prueba índice, prueba de referencia, flujo y tiempo), y problemas de aplicabilidad (selección de pacientes, prueba índice y prueba de referencia).

Según criterio de los autores, se consideró, un estudio de buena calidad si el riesgo de sesgo era menor del 25%, de moderada calidad entre 25-50%, y baja calidad si el riesgo superaba el 50%.

4.1.7 Síntesis de los datos

Se encontraron diferencias importantes entre los estudios, con gran variabilidad en el número de pacientes incluidos, en la dirección del tiempo, en la clasificación del tipo de cáncer, así como en las escalas de mortalidad evaluadas. Por lo que, desde esta fase de la revisión se previó que los estudios eran demasiado heterogéneos para poder combinarlos en un metaanálisis y, se decidió, llevar a cabo solo la revisión sistemática de la literatura de tipo cualitativo. La síntesis narrativa se llevó a cabo mediante una evaluación de las características operativas de las escalas de mortalidad y resultados más significativos y los resultados más significativos.

5. RESULTADOS

Se identificaron 388 artículos con la estrategia de búsqueda, 364 fueron excluidos por título y resumen, 24 estudios fueron evaluados a texto completo, de los cuales; 2 estudios fueron excluidos por criterios de población (pacientes no oncológicos, menores de edad y de hospitalización general), 8 estudios en cuanto a la prueba índice (estudios que validaron una escala), 2 estudios en cuanto a prueba de referencia (estudios que no documentaron mortalidad predicha), y 2 estudios en cuanto al desenlace (que no describieron la calibración y discriminación). Para la revisión sistemática fueron incluidos 10 estudios por estrategia de búsqueda, y 2 artículos por búsqueda en bola de nieve. Finalmente, se ingresaron 12 artículos a la revisión (Figura 1).

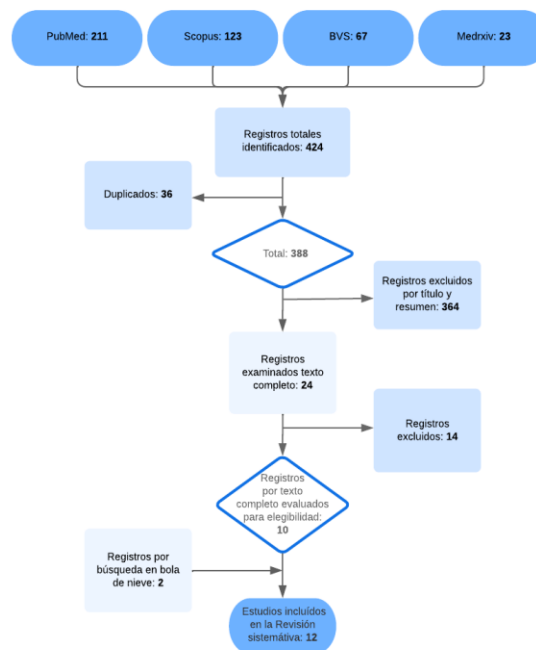


Figura 1. Proceso de selección de artículos según las directrices PRISMA para el informe de revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Se identificaron 7 modelos de predicción: Modelo de mortalidad para cáncer en la UCI (ICMM), Modelo de predicción de mortalidad (MPM), Evaluación secuencial de insuficiencia orgánica (SOFA), Puntaje fisiológica simplificada aguda (SAPS 2,3) y la Evaluación fisiológica aguda y evaluación crónica de salud (APACHE II,IV). 9 de los artículos fueron de cohorte prospectiva y 3 artículos de cohorte retrospectiva. El número de pacientes osciló entre 126 a 5767, en la mayoría de los estudios se incluyeron pacientes con tumores sólidos, enfermedad avanzada y cáncer hematológico.

5.1 Evaluación de la calidad

La evaluación metodológica de los estudios incluidos en la revisión sistemática se presenta en la figura 2. En general, los estudios mostraron una buena calidad metodológica y el

riesgo de sesgo se observó bajo. El principal problema de sesgo en la evaluación de la calidad de los estudios estuvo en la aplicación de la prueba índice, dado que en la mayoría no se especificaron puntos de corte para la interpretación de la discriminación y calibración. Se evidenció la mejor calidad metodológica fueron los de autoría de Schellongowski y Kopterides, mientras que los de baja calidad metodológica correspondieron a Pérez, Rojas y XueZhong Xing, los 7 restantes, fueron de calidad moderada. Se encontró de manera paralela en todos los estudios una buena aplicabilidad.

Estudio	Año de publicación	Diseño del estudio	Escalas pronósticas de mortalidad	Número de pacientes incluidos (n = %)	Sólido/Hematológico/Metastásico (n = %)
Sculier [8]	2000	Cohorte prospectiva	SAPS II APACHE II	261	Sólido 200 (77) Metastásico 124 (62) Hematológico 61 (23)
Schellongowski [9]	2003	Cohorte prospectiva	APACHE II SAPS II ICMM		Sólido 108 (45) Hematológico 134 (55)
Berghmans [10]	2004	Cohorte prospectiva	APACHE II SAPS II ICMM	247	Sólido 76 (30.7) Metastásico 123 (49.7) Hematológico 48 (19.5)
Soares [11]	2004	Cohorte prospectiva	SAPS II APACHE III MPM II 24 ICMM APACHE II MPM II 0	542	Sólido 411 (75.8) Hematológico 131 (24.2)
Park [12]	2009	Cohorte prospectiva	APACHE II SAPS II	5767	-
Soares [13]	2010	Cohorte prospectiva	ICMM MPM III 0 SAPS II SAPS III	717	Sólido 473 (66) Metastásico 194 (27) Hematológico 50 (7)
Kopterides [14]	2011	Cohorte prospectiva	APACHE II SAPS II SOFA	126	Sólido 90 (71.4) Hematológico 36 (28.6)
Xing [15]	2015	Cohorte retrospectiva	SAPS III APACHE II APACHE IV	981	Sólido 929 (94.7) Metastásico 52 (5.3)
Rojas [16]	2018	Cohorte retrospectiva	APACHE IV MPM II	283	-
Pérez [17]	2019	Cohorte retrospectiva		132	Sólido 132 (100)
Siddiqui [18]	2020	Cohorte prospectiva	SOFA APACHE II ICMM APACHE IV SAPS III MPM0 I ICMM	431	Sólido 269(62.4) Metastásico 61 (14.2) Hematológico 101 (23.4)
Martos-Benítez [19]	2020	Cohorte prospectiva	APACHE II APACHE II-CCP SAPS III SAPS III-CSA	414	Sólido 393 (94.9) Hematológico 21(5.1)

Tabla 3. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática. Se muestra el año de publicación de cada artículo, tipo de estudio, escala pronostica de mortalidad evaluada, (n = %) numero de la muestra, tipo de cáncer (Sólido/Hematológico/Metastásico (n = %)).

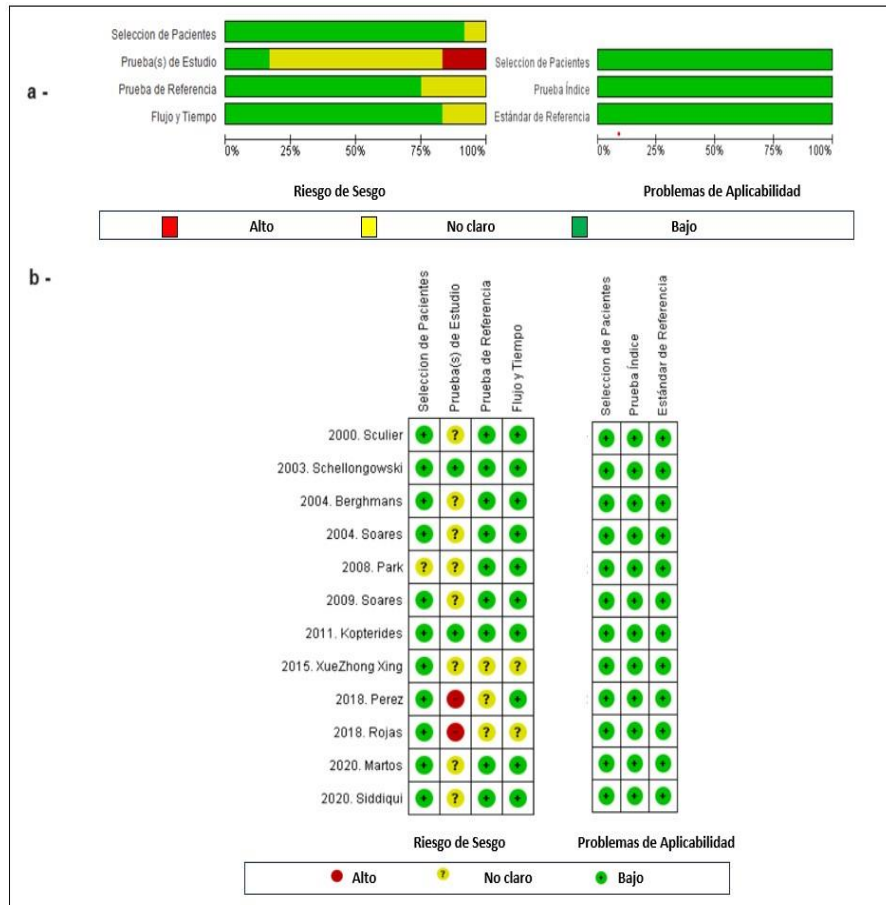


Figura 2. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos, utilizando lista de chequeo QUADAS-2. **a -** Gráfico de riesgo de sesgo y aplicabilidad: Juicio de los autores con relación a cada dominio y presentado como porcentaje en todos los estudios incluidos. **b:** Riesgo de sesgo: Juicio de los autores acerca de cada dominio para cada estudio.

5.2 Evaluación de la discriminación y calibración

Todos los estudios evaluaron la capacidad predictiva de las escalas mediante la discriminación del área bajo la curva (AUC), y la calibración, por medio de la bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow H o \hat{C} interpretados con el valor de p.

“La discriminación”, representada por el AUC, mide la probabilidad de que un paciente que falleció tuvo una probabilidad predicha más alta de morir que un paciente que sobrevivió. Un AUC de 0.5 indica que no hay diferencias entre aplicar o no la escala, una AUC = 1 indica que el modelo es perfecto, un AUC > 0.8 indica que el modelo es apropiado, un AUC entre 0.6 y 0.8 indica que el modelo es moderado, y un AUC < 0.6 indica que el modelo es deficiente.

“La calibración” se refiere a la comparación entre las probabilidades de mortalidad predicha y mortalidad observada. Los estudios seleccionados utilizaron la prueba de Hosmer-Lemeshow H o \hat{C} , y se evaluó mediante el valor de p, donde un valor de p < 0.05 indica una

diferencia significativa entre la mortalidad observada y la mortalidad predicha, mientras que un valor de $p > 0.05$ sugiere una mayor aproximación a la realidad.

Se utilizó la tasa estandarizada de mortalidad (SMR) para comparar la mortalidad observada con la predicha. Una $SMR = 1$ indica que el modelo es perfecto, una $SMR < 1$ implica que el modelo sobreestima la mortalidad, mientras que una $SMR > 1$ indica que el modelo subestima la mortalidad.

5.3 Análisis de escalas pronósticas

5.3.1 APACHE II. Fue evaluado en 9 estudios, de los cuales 7 fueron de cohorte prospectiva y 2 retrospectivos. El número de pacientes osciló entre 126 y 5767, correspondiente a los estudios de Kopterides 2011 y Park 2008. Se incluyeron pacientes con tumores sólidos, enfermedad avanzada y cáncer hematológico. Se evidenció desde baja hasta buena discriminación con AUC entre 0.60 y 0.96, Sculier 2000 y Martos-Benitez 2020. La mayoría de los estudios demostraron mala calibración con $SMR (>1)$ entre 1.06 - 1.54, que resultó en una subestimación uniforme del riesgo de mortalidad. En 2 estudios se reportó $SMR < 1$, que corresponden a los estudios más grandes, Park 2009 y Xing 2015, respectivamente.

5.3.1.1 APACHE III. Sólo fue evaluado en el estudio de Soares 2004, un estudio de cohorte observacional prospectiva, con un número de 542 pacientes. Se incluyeron pacientes con tumores sólidos y cáncer hematológico. Se reportó una buena discriminación con AUC de 0.81. Se evidenció una calibración con un SMR de 1.38, indicativo de subestimación de la mortalidad.

5.3.1.2 APACHE IV. Fue evaluado en 3 estudios, 2 estudios fueron de cohorte observacional prospectiva y uno retrospectivo. El número de pacientes fue de 283 a 981, en los estudios de Rojas 2018 y Xing 2015. Se incluyeron pacientes con tumores sólidos, enfermedad avanzada y cáncer hematológico. Se reportó una AUC de moderada y buena discriminación, entre 0.73 a 0.95. Se reportó calibración con un SMR de 1.17 a 1.36, que resultó en subestimación de la mortalidad.

No documentamos diferencias significativas que indiquen un mayor rendimiento pronóstico entre las diferentes versiones del APACHE (II, III y IV). Los 3 modelos pueden subestimar la mortalidad en pacientes oncológicos.

5.3.2 SOFA. Fue evaluado en 2 estudios, uno prospectivo y otro retrospectivo. Se incluyeron en promedio 129 pacientes, de los cuales más del 94% presentaban tumor sólido. El estudio Kopterides 2011 demostró una buena capacidad de discriminación con AUC de 0.83 y el estudio de Pérez 2019 una discriminación moderada con un AUC de 0.77. Ambos estudios presentaron una baja calibración con un valor $p < 0.22$. Los dos estudios demostraron una subestimación de la mortalidad con un $SMR > 1.23$.

5.3.3 SAPS II. Fue evaluado en 7 artículos de índole prospectiva, 4 de ellos con menos de 500 pacientes y los otros 3 con más de 500. Analizaron pacientes con cáncer sólido y hematológico. 4 de ellos mostraron una buena discriminación, con valores de AUC > 0.8 y 3 estudios una discriminación moderada, con AUC < 0.72 ; en 4 estudios se reportó una baja calibración con valor de $p < 0.05$, mientras que 2 tuvieron un valor de $p > 0.05$ y un artículo no proporcionó esta información. Casi todos los estudios reportaron una SMR > 1.1 , con la excepción del estudio de Schellongowski en 2003, que no reportó esta información, resultando en una subestimación de la mortalidad.

5.3.3.1 SAPS III. fue evaluado en 4 artículos, 3 prospectivos y 1 retrospectivo, con una muestra que osciló entre 414 y 981 pacientes, y un predominio mayor al 50% de tumores sólidos. En 3 estudios se evidenció una buena discriminación con AUC de 0.84, 0.91 y 0.95, respectivamente, mientras que 1 estudio tuvo una capacidad de discriminación moderado con un AUC de 0.7; 2 de los artículos obtuvieron una baja calibración con un valor de $p < 0.05$ y los otros 2 presentaron una buena calibración con un valor de $p > 0.05$. En todos los estudios se evidenció una subestimación de la mortalidad con SMR entre 1.08 - 1.50.

5.3.3.2 SAPS III - CSA se evaluó únicamente en el estudio de Martos-Benítez 2020, una cohorte prospectiva con un total de 414 pacientes, en su mayoría con cáncer sólido (94.9%). Este estudio demostró una buena discriminación con AUC de 0.95 y una buena calibración por un valor de $p > 0.05$. Se sobreestimó la mortalidad con una SMR de 0.85.

5.3.4 ICMM. Fue evaluado en 6 estudios, de los cuales 5 fueron prospectivos y 1 retrospectivo. El número de pacientes osciló entre 132 y 717, entre los estudios de Soares 2010 y Pérez 2018, respectivamente. La población incluía pacientes con tumores sólidos, enfermedad avanzada y cáncer hematológico, excepto el estudio de Pérez 2018, que solo incluyó tumores sólidos. En 4 artículos se reportaron SMR < 1 entre 0.47 - 0.83 indicativas de una sobreestimación de la mortalidad. El estudio de Schellongowski 2003 fue el que demostró mejor calibración con una SMR de 1.05.

5.3.5 MPM II 0-24 horas. MPM II aplicado al ingreso y a las 24 horas fue evaluado en 3 estudios, todos prospectivos. El número de pacientes osciló entre 283 y 542, entre los estudios de Rojas 2018 y Soares 2004, respectivamente. Se incluyeron pacientes con tumores sólidos, enfermedad avanzada y cáncer hematológico. Se evidenció moderada discriminación con un AUC entre 0.67 y 0.79, en los estudios de Siddiqui 2020 y Soares 2004, respectivamente. En los 3 estudios la SMR fue > 1 , indicativo de una subestimación de la mortalidad.

5.3.5.1 MPM III. Sólo fue evaluado en el estudio de Soares 2010, un estudio de cohorte observacional prospectiva, que incluyó 717 pacientes. Se incluyeron pacientes con tumores sólidos y cáncer hematológico. Se reportó una moderada discriminación con una AUC de 0.71. Se reportaron unas SMR entre 1.38-3.41.

Estudio	Discriminación ROC (IC95%)		Calibración		Mortalidad predicha (%)		Mortalidad hospitalaria observada (%)		SMR
			Bondad de ajuste Hosmer-Lemeshow (Ĉ, H) - Valor de p						
Sculier [6]	SAPS II	0.67	SAPS II	< 0.001	SAPS II	26.1	33	SAPS II	1.26
	APACHE II	0.60	APACHE II	< 0.001	APACHE II	26.5		APACHE II	1.25
Schellongowski [7]	APACHE II	0.77	(Ĉ)				44	ICMM	1.05
	SAPS II	0.82 (0.77-0.87)	APACHE II	0.058					
	ICMM	0.69 (0.63-0.76)	SAPS II	0.066					
			ICMM	0.115					
Berghmans [8]	APACHE II	0.65	(H)		ICMM	42	34	APACHE II	1.06
	SAPS II	0.72	APACHE II	< 0.001	APACHE II	32		SAPS II	1.41
	ICMM	0.79	SAPS II	< 0.001	SAPS II	24		ICMM	1.21
			ICMM	0.06	ICMM	28			
Soares [9]	SAPS II	0.81 (0.78-0.85)	-		SAPS II	47.9	58.7	SAPS II	1.23
	APACHE III	0.81 (0.77-0.84)			APACHE III	42.6		APACHE III	1.38
	MPM II 24	0.79 (0.75-0.83)			MPM II 24	47.7		MPM II 24	1.56
	ICMM	0.79 (0.75-0.83)			ICMM	78.7		ICMM	0.75
	APACHE II	0.75 (0.71-0.79)			APACHE II	38.2		APACHE II	1.54
	MPM II 0	0.72 (0.68-0.77)			MPM II 0	25.0		MPM II 0	2.35
Park [10]	APACHE II	0.63 (0.61-0.65)	(Ĉ)		APACHE II	13.6	11	APACHE II	0.81
	SAPS II	0.65 (0.63-0.67)	SAPS II	< 0.001	SAPS II	9.8		SAPS II	1.12
Soares [11]	ICMM	0.79 (0.76-0.83)	ICMM	0.128	ICMM	63.1	30	ICMM	0.48
	MPM III	0.71 (0.67-0.75)	MPM III	0.076	MPM II	9.1		MPM III	3.41
	SAPS II	0.84 (0.81-0.87)	SAPS II	0.007	SAPS II	20.4		SAPS II	1.49
	SAPS III	0.84 (0.81-0.87)	SAPS III	0.045	SAPS III	23.6		SAPS III	1.29
Kopterides [12]	APACHE II	0.90 (0.84-0.95)	APACHE II	0.17	APACHE II	44.8	46.8	APACHE II	1.09
	SAPS II	0.87 (0.80-0.93)	SAPS II	0.14	SAPS II	41.3		SAPS II	1.13
	SOFA	0.83 (0.75-0.89)	SOFA	0.22	SOFA	38.0		SOFA	1.23
Xing [13]	SAPS III	0.94 (0.91-0.98)	(Ĉ)				4.5	SAPS III	1.50
	APACHE II	0.86 (0.80-0.92)	SAPS III	0.759	SAPS III	3		APACHE II	0.72
	APACHE IV	0.87 (0.81-0.93)	APACHE II	0.900	APACHE II	6.2		APACHE IV	1.17
Rojas [14]			APACHE IV	0.878	APACHE IV	3.8			
	APACHE IV	0.955 (0.93-0.97)	(Ĉ)		-		29.6	-	
Pérez [15]	MPM II	0.787 (0.73-0.84)	MPM II	0.991					
	SOFA	0.77 (1.14-1.48)	SOFA	0.229	SOFA 5.6		19.7	SOFA	3.47
Siddiqui [16]	APACHE II	0.79 (1.14-1.48)	APACHE II	0.922	APACHE II	15.9		APACHE II	1.23
	ICMM	0.79 (1.02-1.07)	ICMM	0.363	ICMM 41.4			ICMM	0.47
			(Ĉ)						
Martos-Benítez [17]	APACHE IV	0.73 (0.68-0.77)	APACHE IV	0.723	APACHE IV	30.1	41.1	APACHE IV	1.36
	SAPS III	0.70 (0.65-0.75)	SAPS III	0.319	SAPS III	36.6		SAPS III	1.12
	MPM0	0.67 (0.61-0.72)	MPM0	0.274	MPM0	29.5		MPM0	1.38
	ICMM	0.67 (0.61-0.71)	ICMM	0.275	ICMM	49.2		ICMM	0.83
Martos-Benítez [17]	APACHE II	0.96 (0.94-0.98)	(Ĉ)		APACHE II	27.5	32.6	APACHE II	1.18
	APACHE II-CCP	0.98 (0.96-0.99)	APACHE II	0.183	APACHE II-CCP			APACHE II-CCP	1.03
	SAPS III	0.91 (0.87-0.94)	APACHE II-CCP	0.272	CCP	31.6		SAPS III	1.08
	SAPS III-CSA	0.95 (0.93-0.98)	SAPS III	0.003	SAPS III	30.1		SAPS III-CSA	0.85
			SAPS III-CSA	0.082	SAPS III-CSA	38.2			

Tabla 4. Desempeño predictivo general de modelos pronósticos en pacientes de UCI con cáncer. Se muestran las áreas bajo la curva ROC, el valor p correspondiente a la bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow para las estadísticas H o Ĉ, y las SMR para los modelos individuales de predicción de mortalidad. SOFA, Evaluación Secuencial de Fallo Orgánico; APACHE, Evaluación de la Fisiología Aguda y Evaluación de la Salud Crónica; ICMM, Modelo de Mortalidad por Cáncer en UCI; MPM, Modelo de Probabilidad de Mortalidad; ROC, curva de operación del receptor; SAPS, Puntuación Simplificada de la Fisiología Aguda; SMR, tasa de mortalidad estandarizada; -, no proporcionado.

6. DISCUSIÓN

Esta revisión compila la literatura publicada en los últimos 23 años sobre la evaluación del desempeño pronóstico de escalas de mortalidad en pacientes oncológicos ingresados a la UCI. Se encontró que la mayoría de los estudios, los modelos pronósticos tienden a subestimar el riesgo de mortalidad en pacientes oncológicos ingresados a la UCI. De todos los modelos, APACHE II fue el que tuvo una mejor discriminación y el SMR más cercano a 1, prediciendo de manera más cercana la mortalidad hospitalaria, con la desventaja de representar uno de los modelos que requiere mayor cantidad de información. Sin embargo, cuya ventaja principal corresponde a una de las escalas más utilizadas y con la que están más familiarizados los médicos tratantes en UCI. En los modelos pronósticos específicos para cáncer, los resultados fueron heterogéneos, en algunos estudios para ICMM se registró $SMR < 1$ que resultó en sobreestimación de la mortalidad, en el estudio de Schellongowski se reportó el SMR más cercano a 1, sin embargo, no hay otro estudio que haya reportado resultados similares.

Las neoplasias sólidas tuvieron un predominio claro en todos los estudios, lo cual limita la interpretación del rendimiento de estas escalas de mortalidad en la población con neoplasia hematológica, quienes por su tipo de patología suelen tener de base alteraciones en el recuento leucocitario y plaquetario, que son parámetros evaluados con frecuencia en estas escalas pronósticas. Adicionalmente, a diferencia de los pacientes con neoplasias sólidas, los pacientes con neoplasias hematológicas reciben con mayor frecuencia quimioterapia intrahospitalaria y la cirugía oncológica no hace parte de su manejo, lo cual incidiría en el motivo de ingreso a la UCI (menos vigilancia postoperatoria, más neutropenia febril).

La mayoría de las escalas han sido validadas en población general y solo dos de ellas han sido completamente validadas para pacientes oncológicos. Las escalas pronósticas diseñadas para la población general tienen mayor evidencia clínica y son las más utilizadas en la práctica cotidiana, por otro lado, las escalas pronósticas diseñadas para pacientes con cáncer, no parecieran, según lo documentado en nuestra revisión, ofrecer beneficios adicionales y sí hay menos evidencia disponible frente a su capacidad predictiva.

Como limitaciones del estudio se plantea que, son limitados el número de estudios y tienen una alta heterogeneidad en el cálculo. Dicha heterogeneidad se puede deber a los siguientes aspectos: Dado el tipo de desenlaces evaluados, los estudios incluidos fueron de naturaleza observacional. Los estudios fueron heterogéneos en cuanto al número de pacientes incluidos, el tipo de neoplasia subyacente, la escala validada y la mortalidad hospitalaria observada en cada cohorte (que fluctuó entre 4.5 - 58.7%), por lo que no se realizó un metaanálisis.

Los resultados deben ser interpretados y aplicados de manera cautelosa. Las escalas de predicción sirven como una herramienta que provee información al clínico y pueden guiar la asignación de recursos y el grado de monitorización requerido, sin embargo, no reemplazan el juicio clínico y no deberían utilizarse como barreras para el ingreso a la UCI en pacientes que requieran de atención crítica.

7. CONCLUSIÓN

Los modelos pronósticos generales para pacientes de UCI generalmente subestiman el riesgo de morir para los pacientes con cáncer ingresados a la UCI. Los modelos específicos para pacientes con cáncer tienden a sobreestimarla, sin embargo, los resultados de los estudios no son consistentes y las poblaciones en las que se han evaluado, son heterogéneas. Tanto los modelos generales como los modelos específicos de oncología pueden identificar de manera confiable subgrupos de pacientes con un riesgo de mortalidad muy alto y, por lo tanto, pueden ser útiles para apoyar al personal de salud en la toma de decisiones en la UCI.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con lo establecido en la resolución 8430 de 1993 en el artículo 11, "por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud" del Ministerio de Salud y Protección social, el presente estudio se considera como una investigación sin riesgo, y al no haber ninguna intervención directa sobre los pacientes, no requiere la realización y aplicación de consentimiento informado.

9. REFERENCIAS

1. Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, Alam T, Alizadeh-Navaei R, Allen C, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016 a systematic analysis for the global burden of disease study global burden of disease cancer collaboration. *JAMA Oncol.* 2018 Nov 1;4(11):1553–68.
2. Kocarnik JM, Compton K, Dean FE, Fu W, Gaw BL, Harvey JD, et al. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019. *JAMA Oncol.* 2019 Mar 1;8(3):420–44.
3. Sculier JP, Sculier JP. intensive care and oncology. Vol. 3, Support Care Cancer. Springer-Verlag; 1995.
4. Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL, Moreno R, Sakr Y, Vincent JL. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. *Crit Care.* 2009 Feb 6;13(1).
5. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score - Development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. Vol. 23, Critical Care. BioMed Central Ltd.; 2019.
6. Thiéry G, Azoulay É, Darmon M, Cioldi M, de Miranda S, Lévy V, et al. Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission: A hospital-wide prospective study. *Journal of Clinical Oncology.* 2005;23(19):4406–13.
7. Groeger JS, Lemeshow S, Price K, Nierman DM, White P, Klar J, et al. Multicenter Outcome Study of Cancer Patients Admitted to the Intensive Care Unit: A Probability of Mortality Model. Vol. 16, *Journal of Clinical Oncology.* 1998.
8. Sculier JP, Paesmans M, Markiewicz E, Berghmans T. Scoring systems in cancer patients admitted for an acute complication in a medical intensive care unit. 2000.
9. Schellongowski P, Benesch M, Lang T, Traunmüller F, Zauner C, Laczika K, et al. Comparison of three severity scores for critically ill cancer patients. *Intensive Care Med.* 2004 Mar;30(3):430–6.
10. Berghmans T, Paesmans M, Sculier JP. Is a specific oncological scoring system better at predicting the prognosis of cancer patients admitted for an acute medical complication in an intensive care unit than general gravity scores? *Supportive Care in Cancer.* 2004 Apr;12(4):234–9.
11. Soares M, Fontes F, Dantas J, Gadelha D, Cariello P, Nardes F, et al. Open Access Performance of six severity-of-illness scores in cancer patients requiring admission to the intensive care unit: a prospective observational study. 2004; Disponible en: <http://ccforum.com/content/8/4/R194> }
12. Park DP, Welch CA, Harrison DA, Palser TR, Cromwell DA, Gao F, et al. Outcomes following oesophagectomy in patients with oesophageal cancer: A

- secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care*. 2009 Jun 1;13(SUPPL. 2).
13. Soares M, Silva UVA, Teles JMM, Silva E, Caruso P, Lobo SMA, et al. Validation of four prognostic scores in patients with cancer admitted to Brazilian intensive care units: Results from a prospective multicenter study. *Intensive Care Med*. 2010 Jul;36(7):1188–95.
 14. Kopterides P, Liberopoulos P, Ilias I, Anthi A, Pragkastis D, Tsangaris I, et al. General prognostic scores in outcome prediction for cancer patients admitted to the intensive care unit. *American Journal of Critical Care*. 2011 Jan;20(1):56–66.
 15. Xing XZ, Gao Y, Wang HJ, Huang CL, Qu SN, Zhang H, et al. Performance of three prognostic models in patients with cancer in need of intensive care in a medical center in china. *PLoS One*. 2015 Jun 25;10(6).
 16. Rojas Ruiz IT, Méndez Toro A, Rincón Bonilla JF. Evaluación del desempeño pronóstico de dos puntajes de predicción de mortalidad a siete días en pacientes adultos oncológicos críticamente enfermos admitidos en una unidad de cuidados intensivos. *Acta Médica Colombiana*. 2018 Jun 15;43(2):81–9.
 17. Siddiqui SS, Narkhede AM, Kulkarni AP, Prabu NR, Chaudhari HK, Sarode S V., et al. Evaluation and validation of four scoring systems: The APACHE IV, SAPS III, MPM0 II, and ICMM in critically ill cancer patients. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2020;24(4):263–9.
 18. Martos-Benítez FD, Larrondo-Muguercia H, León-Pérez D, Rivero-López JC, Orama-Requejo V, Martínez-Alfonso JL. Performance of three prognostic models in critically ill patients with cancer: a prospective study. *Int J Clin Oncol*. 2020 Jul 1; 25(7):1242–9.