



PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Precisión de los criterios definitorios de pacientes con enfermedades médicas no neoplásicas en fase terminal. Proyecto PALIAR

Máximo Bernabeu-Wittel^{a,*}, Alberto Ruiz-Cantero^b, José Murcia-Zaragoza^c, Carlos Hernández-Quiles^a, Bosco Barón-Franco^d, Carmen Ramos-Cantos^e, María Dolores Nieto-Martín^a, Auxiliadora Fernández-López^a, Antonio Fernández-Moyano^f, Lourdes Moreno-Gaviño^a y Manuel Ollero-Baturone^{a,♦}

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital de la Serranía, Málaga, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital de la Vega Baja, Alicante, España

^d Servicio de Medicina Interna, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

^e Servicio de Medicina Interna, Hospital de la Axarquía, Málaga, España

^f Hospital San Juan de Dios del Aljarafe, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de noviembre de 2009

Aceptado el 17 de febrero de 2010

On-line el 22 de abril de 2010

Palabras clave:

Cuidados paliativos

Paciente terminal

Paliativo no oncológico

Paciente pluripatológico

Escalas pronósticas

Criterios terminalidad

Validez

RESUMEN

Introducción: Existe incertidumbre para identificar adecuadamente la trayectoria del final de la vida en pacientes con enfermedades médicas crónicas en fases avanzadas, hecho que dificulta en muchos casos la planificación de servicios y el proceso de transición, de unos objetivos de supervivencia a unos terapéuticos de calidad de vida.

Objetivos: Evaluar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, e índice de validez de los criterios de enfermedad médica terminal del National Hospice Organization estadounidense, la Palliative Prognostic Index y la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) en pacientes con enfermedades cardíacas, neumológicas, hepáticas, renales y/o neurológicas en estadio avanzado; y construir-validar un índice específico para determinar con mayor certidumbre esta frontera.

Métodos: Estudio de cohortes prospectivas multicéntrico con inclusión de pacientes con criterios predefinidos de enfermedad avanzada en órganos comentados. Recogida de datos demográficos, clínico-asistenciales, de estratificación y estadije de enfermedad(es), funcionales, analíticos, criterios de la National Hospice Organization, ECOG, valores predictivos positivos y Palliative Prognostic Index; y de la variable final (fallecimiento) a los 180 días de la inclusión. Análisis de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos, negativos e índice de validez de los criterios de la National Hospice Organization, escala ECOG y Palliative Prognostic Index a los 30, 60, 90, 120, 150 y 180 días. Derivación, si procede, del índice PALIAR, tras análisis multivariante y ponderación de los factores de riesgo (beta del f. riesgo/beta menor del modelo) y posterior validación en cohorte de validación y cohorte histórica PROFUND.

Resultados: Actualmente están incluyendo pacientes 50 investigadores de 33 hospitales de toda España, y se han incluido 1.138 pacientes (el 92,5% durante un ingreso hospitalario, siendo el 51,4% varones con edad media de 78,5 años). La media de enfermedades crónicas criterio de inclusión ha sido 1,4/paciente (el 44,5% de los pacientes con enfermedad neurológica, el 38,6% con insuficiencia cardíaca, el 34,2% con insuficiencia respiratoria, el 12% con hepatopatía y el 6,5% con insuficiencia renal crónica). El 69% de los pacientes cumplió criterios de pluripatología, (media del índice de Charlson 3,4), recibiendo una media de 8 fármacos de prescripción crónica. La media del índice de Barthel se situó en 40 puntos presentando dependencia de un cuidador el 77% de los pacientes. Un 46% estaban en situación III o IV de la ECOG-PS y la media de la PPS se ha situado en 45 puntos.

Conclusión: El poder contar con una herramienta precisa que nos permita identificar con cierta certidumbre y precocidad el inicio de la trayectoria del final de la vida en estos pacientes nos permitirá articular estrategias específicas de intervención para este colectivo. Por ello pensamos que el proyecto PALIAR podrá contestar con rigor a la pregunta y objetivos propuestos.

© 2009 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maxbw@telefonica.net (M. Bernabeu-Wittel).

♦ Se incluye el listado completo de los integrantes del proyecto PALIAR al final del artículo en el Anexo 1.

Reliability of different criteria in identifying end-of-life trajectory of patients with chronic medical diseases. PALIAR Project

A B S T R A C T

Keywords:

Palliative care
Terminal patient
Terminal medical illnesses
Polypathological patient
Prognostic indexes
End-of-life criteria
Validity

Introduction: It is a challenge to reliably identify the end-of-life trajectory in patients with advanced-stage chronic medical conditions. This makes advanced supportive care planning and transition from survival to comfort objectives more difficult in these emergent patient populations.

Objectives: To evaluate the sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive values (PPV) and negative (NPV), and validity index (IV) of NHO criteria for terminal medical conditions, PPI and ECOG in patients with advanced heart, lung, liver, kidney and/or neurological diseases, and to build and validate an accurate index to determine this border-line.

Methods: A multicentre prospective cohort study, with inclusion of patients with the predefined advanced medical diseases. Demographic, clinical, care, stratification and staging of disease(s), functional, analytical, NHO criteria, ECOG, PPS and PPI data collection; The end-point (death) will be assessed 180 days after inclusion. Analysis of Se, Sp, PPV, NPV, and IV of the NHO criteria, ECOG scale and PPI at 30, 60, 90, 120, 150 and 180 days. Derivation of PALIAR Index, after multivariate analysis and appropriate weighting of risk factors (beta of risk factor/lowest beta of the model), and validation in the validation cohort, and in the historical PROFUND cohort.

Results: The project is still ongoing, with 50 investigators from 33 hospitals throughout Spain, who have already included 1138 patients (92.5% during hospital admissions, 51.4% of them are male, with a mean age of 78.5 years). Mean inclusion chronic diseases were 1.4 per patient (44.5% of patients suffered chronic neurological diseases, 38.6% with heart failure, 34.2% with lung diseases, 12% with liver diseases, and 6.5% with renal diseases). Around 69% fulfilled the criteria of polypathological patients (mean Charlson index 3.4), and were prescribed around 8 drugs chronically. Mean Barthel index was 40 points, and 77% of them were dependent on a caregiver. Around 46% were ECOG-PS stage III or IV, and mean PPS score was 45 points.

Conclusion: The availability of an accurate and powerful tool that could enable us to identify the end-of-life trajectory of these patients could allow us to establish specific intervention strategies for these populations. Therefore, and with these preliminary data, we believe that the PALIAR PROJECT will answer with rigour the questions and objectives of the study.

© 2009 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En los últimos años los efectos sumatorios de las mejoras en las condiciones de vida, la asistencia sanitaria, así como el notable desarrollo de las tecnologías terapéuticas, han aumentado considerablemente nuestra esperanza de vida. Vivimos más, y sobrevivimos a numerosas enfermedades que han pasado a convertirse en crónicas y progresivas¹. La prevalencia de fallos orgánicos crónicos progresivos (cardíaco, pulmonar, hepático, renal y neurológico) secundarios a diferentes enfermedades se multiplica con la edad. Así se sabe que la insuficiencia cardíaca (IC) presenta una prevalencia en población de mayores de 80 años del 9,1%, siendo tan solo del 0,8% en la franja entre los 50–59 años², la EPOC presenta prevalencias del 9,1% en la franja de 40–69 años y asciende en etapas de mayor edad^{3,4}, y la demencia duplica su frecuencia cada 5 años a partir de los 60 años estimándose su prevalencia en el 30–40% de los mayores de 85 años^{5,6}. Todas estas enfermedades han demostrado que son progresivas con mayor o menor rapidez hasta causar la muerte, provocando durante su evolución deterioro funcional y discapacidad paulatinas y un sumatorio de numerosos síntomas refractarios^{1,7,8}. Así, sabemos que el 40% de las muertes por IC se producen por progresión paulatina de la enfermedad, y que la supervivencia media de la demencia de Alzheimer desde su diagnóstico oscila entre 4,2–5,7 años^{9,10}. Por tanto no solo vivimos más sino que también morimos más lentamente que hace 50 años. De hecho cada vez vemos con más frecuencia cómo en las últimas etapas de nuestras vidas se acumulan enfermedades serias que repercuten notablemente en el bienestar y provocan discapacidad.

Como ya sabemos, hace tiempo que se abandonó la idea dicotómica de no empezar tratamiento paliativo hasta no haber desestimado el tratamiento curativo, siendo actualmente el paradigma del soporte paliativo una herramienta que debe comenzarse precozmente y de forma paulatina conforme vayan surgiendo las necesidades subjetivas y objetivas del paciente y su

entorno, y antes de que se conviertan en difíciles de controlar. De hecho En los últimos años el concepto de trayectoria al final de la vida ha sido de gran utilidad en la planificación de servicios para los pacientes que están en los últimos meses de vida, además han favorecido el concepto de proceso de transición, de unos objetivos de supervivencia a unos objetivos terapéuticos de calidad de vida. La trayectoria que sigue cada paciente al final de la vida es individual, y viene condicionada por las características de la enfermedad o enfermedades que padece pero también por factores muy personales, como la historia de vida y aspectos psicosociales. El cambio de estrategia terapéutica suele ser progresiva, inducida en algunas ocasiones por el propio paciente y en otras por el equipo de profesionales. Por lo tanto la existencia de criterios de mal pronóstico en un paciente concreto, son el elemento de inicio de un proceso que implica al paciente y que va a generar una valoración exhaustiva de la situación y la elaboración de un plan terapéutico consensuado, que debería incluir elementos de planificación avanzada. Por ello, el hecho de contar con herramientas pronósticas que puedan disminuir la incertidumbre pronóstica y apuntar a la posibilidad de acercamiento a la trayectoria de final de vida, es de enorme utilidad a la hora de iniciar todo el proceso de planificación avanzada; de hecho constituye uno de las prioridades en el campo de la investigación del entorno de atención de las personas de edad avanzada, y/o con múltiples enfermedades crónicas¹¹.

Conociendo las características más paradigmáticas que definen a los cuidados paliativos (CP) (abordaje integral, holístico en las facetas clínico-psicológico-espiritual-sociofamiliar con el objetivo de mejorar el confort y la calidad de vida de los pacientes), la población de pacientes con enfermedades médicas en fase terminal constituyen una diana obvia para su aplicación. De hecho está más que demostrada su bondad y eficacia para enfermedades no oncológicas desde los años 70, hecho que constituyó el inicio de todo el programa de los actuales hospicios en países anglosajones^{1,12–15}.

Esta población es cuantitativa y cualitativamente en la actualidad de notable importancia en la actividad de CP, pues constituye entre el 15-45% de la actividad asistencial de diferentes unidades de CP y hospicios^{1,13-15}. Para ilustrar aún más el peso de los pacientes con enfermedades médicas terminales, en el caso de España en 2004 fallecieron conjuntamente de enfermedades terminales médicas y oncológicas un total de 230.394 ciudadanos; de ellos 100.244 (44%) lo hicieron por enfermedades neoplásicas, y 130.150 (56%) por enfermedades médicas no neoplásicas¹⁶. Sin embargo, y a pesar de la pertinencia y beneficio de incluir en programas de (CP) a estos pacientes, en nuestro país y los de nuestro entorno cercano se ha producido una cierta moratoria por razones multifactoriales. Una de las principales, la constituye la dificultad en definir cuándo estamos ya acercándonos a la trayectoria de final de vida en un paciente con una enfermedad médica avanzada. La propia naturaleza de estas enfermedades hacen que cursen con descompensaciones más o menos severas seguidas de períodos de estabilidad clínica en los que el paciente puede incluso recuperar su estado de salud basal, diametralmente diferente del de las neoplasias en fase avanzada que cursan con un deterioro en general uniformemente progresivo mucho más previsible. Por ello, y a pesar de que últimamente se han establecido herramientas predictivas, en la actualidad aún resulta difícil establecer de forma precisa en base individual el momento en que un paciente con enfermedad(es) crónica(s) cardiológica(s), pulmonare(s), hepática(s), renal(es) y neurológica(s) debe considerarse en su fase final¹⁷⁻²⁰. Este proceso se complica aún más cuando concurren en un mismo paciente más una condición clínica médica avanzada, hecho que cada vez está siendo más frecuente.

Los criterios de terminalidad para estas enfermedades más universalmente utilizados son los acuñados en 1996 por el National Hospice Organization estadounidense (NHO)²¹. Éstos se basan en tres criterios generales de naturaleza mixta clínica, asistencial y de preferencias del paciente y en criterios específicos para cada una de las insuficiencias orgánicas terminales (cardiológica, pulmonar, hepática, nefrológica, neurológica, y VIH). Sin embargo a pesar de diferentes modificaciones realizadas posteriormente para su mejor aplicabilidad a escenarios de gestión sanitaria distintos a los estadounidenses (Lynn 2001; Grbich et al 2005), su índice de validez y reproducibilidad no han resultado óptimos, siendo su principal defecto el moderado valor predictivo positivo²²⁻²⁶. Posteriormente, se han realizado otras aproximaciones basadas en los diferentes déficits que puntuaban un índice de fragilidad global que predecía mortalidad en ancianos, si bien este índice no se ha validado en otras poblaciones²⁷. Por tanto, en la práctica clínica diaria nos encontramos con importantes problemas a la hora de diferenciar e identificar de forma categórica si nuestros pacientes con enfermedades médicas crónicas se encuentran en fases avanzadas de las mismas (en cuyo caso en muchos de ellos se puede llegar a conseguir enlentecer e incluso revertir parcialmente la progresión así como prevenir secuelas/discapacidad intensificando las intervenciones técnico-terapéuticas), o en su fase terminal (en cuyo caso lo más apropiado es orientar los objetivos asistenciales al confort global e integral y evitar obstinación y iatrogenia con procedimientos de dudoso/nulo beneficio).

Por otra parte, y como era de esperar, cuando analizamos las características clínicas (tipo e intensidad de síntomas más frecuentes, repercusiones biológicas, psicoemocionales, funcionales, y familiares) de pacientes con enfermedades terminales médicas no oncológicas con los que padecen neoplasias terminales, observamos que prácticamente son superponibles^{23,28,29}. Este hecho hace que se pueda abordar esta difícil estratificación pronóstica desde otro plano para intentar solucionarla: plantear la hipótesis del uso de las diferentes escalas pronósticas validadas

para pacientes con neoplasias terminales y aplicarlas a los que padecen enfermedades terminales no neoplásicas.

En el campo de la Oncología existen numerosas escalas pronósticas enfocadas a la fase terminal. De entre ellas, por cumplir los requisitos necesarios para su aplicabilidad a otras poblaciones (validez y fiabilidad, transportabilidad geográfico-temporal, y ausencia de ítems que puntúen aspectos onco-específicos como presencia/localización de metástasis, o ciclos de quimioterapia previos), destacan dos escalas funcionales y un índice pronóstico. Las 2 escalas funcionales son la Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG-PS) (escala funcional desarrollada en 1982 por el ECOG para unificar la situación funcional, de cara a ensayos clínicos, validada para pacientes con cualquier tipo de neoplasia y en cualquier fase, muy sencilla de aplicar³⁰); y la Palliative Performance Scale (PPS) (escala funcional desarrollada en 1996, relativamente sencilla y validada en diferentes ámbitos incluyendo en alguna cohorte de pacientes con enfermedades médicas no oncológicas terminales³¹⁻³⁵). Ambas son de uso muy extendido en gran número de iniciativas y planes de CP y han demostrado además per se tener poder y valor pronóstico³¹⁻³⁵. El índice pronóstico más exportable a otras poblaciones es el Palliative Prognostic Index (PPI), que fue desarrollado en 1999 y validado ulteriormente en otras cohortes en años sucesivos³⁶⁻³⁹; consta de 5 variables puramente clínicas, siendo una de ellas el PPS; aún no se ha utilizado en poblaciones con enfermedades no oncológicas terminales para valorar su calibración en ellas. Por tanto, aunque existen índices pronósticos disponibles para poblaciones con neoplasias en fase terminal, la utilidad de estos índices en poblaciones con enfermedades terminales de otra naturaleza ha sido poco valorada, o bien se desconoce por completo.

El presente proyecto pretende resolver estas cuestiones claves, con el objeto de optimizar las estrategias de identificación de pacientes con enfermedades médicas no oncológicas cuando se aproximan a la trayectoria de final de vida, de cara a aplicar las intervenciones de soporte integral oportunas, precoz y progresivamente a los pacientes tributarios de las mismas.

Objetivos

Objetivo general

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

Objetivos específicos

1. Analizar las características clínicas más relevantes de una cohorte mixta de pacientes con insuficiencia de órgano establecida y avanzada: IC, insuficiencia respiratoria crónica, insuficiencia renal crónica, hepatopatía crónica, enfermedades neurológicas (enfermedad cerebrovascular, demencia y otras enfermedades neurodegenerativas).
2. Analizar la S, E, VPP, VPN y IV de los criterios definitorios de enfermedad médica no oncológica en fase terminal del NHO, para determinar el punto final de muerte en los 180 días siguientes a la inclusión del paciente.
3. Analizar la S, E, VPP, VPN y IV y punto de corte óptimo de la escala PPI, en la cohorte mixta de pacientes, para determinar el punto final de muerte en los 180 días siguientes a la inclusión del paciente.

4. Analizar la S, E, VPP, VPN y IV y punto de corte óptimo de la escala ECOG, en la cohorte mixta de pacientes, para determinar el punto final de muerte en los 180 días siguientes a la inclusión del paciente.
5. Explorar y construir, en el caso de demostrarse la hipótesis alternativa, una herramienta definitoria específica con elevado índice de validez (criterios PALIAR), en una subcohorte homogénea extraída con la mitad de los pacientes de la cohorte global (subcohorte de derivación).
6. Validar esta nueva herramienta (criterios PALIAR) en:
 - a. La segunda mitad de pacientes incluidos (subcohorte de validación geográfica).
 - b. Una cohorte histórica multicéntrica de pacientes pluripatológicos (con dos o más enfermedades médicas en fase avanzada) que se siguió durante 12 meses, utilizada para un estudio previo ya finalizado (estudio PROFUND, cohorte de validación histórica).

Metodología

1. Diseño del estudio

Como aspectos metodológicos generales, el estudio se ha planteado como un prospectivo multicéntrico de cohortes de ámbito nacional, en el marco de trabajo del Grupo de Estudio de Pacientes Pluripatológicos y Edad Avanzada de la Sociedad Española de Medicina Interna. De hecho su realización ya ha sido aprobada por la Junta Directiva Coordinadora del grupo.

Por tanto participarán incluyendo pacientes hospitales de toda la geografía española. El listado de investigadores/hospitales participantes a la fecha de envío de este manuscrito se detalla tras las referencias.

La inclusión de pacientes se está realizando a través de soporte web especialmente diseñado para el estudio, con servidor externo

encriptado, de acuerdo con la legislación actual vigente sobre protección de datos personales.

1. A. *Población elegible*: la correspondiente a las áreas sanitarias de los hospitales participantes, y en seguimiento tanto en régimen de hospitalización, hospitalización a domicilio, y ambulatoriamente en Consultas Externas/Unidad de Día. El universo poblacional lo estableceremos en la población de pacientes con enfermedades médicas crónicas no neoplásicas cardíacas, pulmonares, renales, hepáticas y neurológicas de cualquier etiología.

1. B. *Cálculo del tamaño muestral*: el cálculo del tamaño muestral se ha realizado eligiendo siempre la opción más exigente y rigurosa. Asumiendo una proporción de pacientes que cumplan los criterios de terminalidad del 30% de la cohorte global⁴⁰⁻⁴², un porcentaje de observaciones censuradas del 65%, un RR a detectar de 1,5, y para un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico del 80%, el tamaño muestral requerido para la cohorte de derivación sería de 705 pacientes y la para la cohorte de validación 705. Contando un porcentaje de pérdidas de seguimiento de un 10%, el tamaño muestral necesario para el estudio será de 1.550 pacientes.

1.C. *Criterios de inclusión y exclusión*: Se detallan en las tablas 1A y B.

1.D. Asignación a la cohorte terminal/cohorte no terminal

1.D.1: Asignación primaria: La asignación primaria de los pacientes incluidos a una u otra cohorte se realizará en función de la variable independiente principal (o factor de exposición principal): que cumplan los *criterios de terminalidad de NHO modificados/adaptados* por Lynn¹ y Grbich²² que se detallan a continuación (variable cualitativa dicotómica: Sí/No):

Se deben cumplir los criterios generales y/o al menos *uno* de los criterios de enfermedad específica.

a) Criterios generales (deben cumplirse todos):

a.1- El pronóstico clínico del paciente a criterio de su médico es limitado (6 meses). Su médico no se sorprendería si el paciente falleciera en los próximos 6 meses.

Tabla 1

Criterios de inclusión (A) y exclusión (B) para los pacientes candidatos a incorporarse al proyecto PALIAR

| |
|--|
| <p>A. Criterios de inclusión del proyecto PALIAR: debe cumplir los cuatro criterios de inclusión</p> <p>Mayor de edad legal (18 años cumplidos o más)</p> <p>Presenta alguna (s) de la(s) siguientes insuficiencias crónicas no reversibles de órgano, independientemente de la causa primigenia que las originó, en estadio evolucionado:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <i>Insuficiencia cardíaca</i> con disnea basal \geq III de la NYHA ● <i>Insuficiencia respiratoria crónica</i> con disnea basal \geq III de la MRC y/o $\text{Sato}_2 < 90\%$ y/o oxigenoterapia domiciliaria ● <i>Insuficiencia renal crónica</i> en estadio 4 o 5 (tasa de filtrado glomerular < 30 ml/min según la fórmula de Cockcroft-Gault), o bien creatininemias basales ≥ 3 mg/dl) ● <i>Hepatopatía crónica</i> con datos clínicos \pm analíticos \pm endoscópicos \pm ecográficos de hipertensión portal y/o insuficiencia hepatocelular (puntuación escala Child-Pugh > 7) ● <i>Enfermedad neurológica crónica con deterioro cognitivo</i> establecido (E. Pfeiffer con 7 o más errores y/o MEC con ≤ 18 puntos) y/o deterioro funcional para las ABVD establecido (índice de Barthel < 60 puntos) <p>Presenta alguna de las siguientes situaciones asistenciales:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Hospital* ● Hospitalización domiciliaria o equipos de cuidados paliativos ● Consulta ambulatoria especializada <p>Consentimiento informado para participar en el estudio</p> |
| <p>B. Criterios de exclusión del Proyecto PALIAR: La presencia de cualquiera de ellos excluiría al paciente. Todas las respuestas deben ser «No»</p> <p>Presencia de enfermedad neoplásica maligna ACTIVA salvo adenocarcinoma de próstata localizado en tratamiento hormonal y carcinoma basocelular-epinocelular cutáneo</p> <p>Inclusión en lista activa de trasplante cardíaco, hepático y/o renal</p> <p>Previsión de entrada en programa crónico de depuración extrarrenal</p> <p>Situación clínica de agonía al ingreso hospitalario (se prevé el fallecimiento en las próximas 24 h)</p> <p>No firma del consentimiento informado</p> |

ABVD: actividades básicas de la vida diaria; MRC: Medical Research Council; MEC: miniexamen cognoscitivo de Lobo; NYHA: New York Heart Association.

* Se incluirá al paciente al ingreso hospitalario o a su detección salvo que se encuentre en situación de agonía.

a.2- El paciente familia aceptan/están de acuerdo en un abordaje más paliativo que intensivo con respecto a su enfermedad fundamental.

a.3- El paciente presenta al menos *uno* de estos dos criterios:

- Evidencia de progresión clínica de la enfermedad específica: según los criterios específicos abajo detallados y/o múltiples ingresos/urgencias médicas en los últimos 6 meses y/o deterioro funcional evidente
- Pérdida no intencionada de > 10% de su peso en los últimos 6 meses.

b) Criterios de enfermedades específicas (el paciente debe reunir al menos *un* criterio de terminalidad de enfermedad específica):

- **Insuficiencia cardíaca crónica:** IC refractaria al tratamiento médico. Criterios:
 1. Disnea grado IV de la New York Heart Association y/o angina intratable con IC secundaria
 2. Fracción de eyección $\leq 20\%$
 3. Persistencia de los síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva a pesar del tratamiento adecuado con diuréticos, vasodilatadores e IECA
 4. IC refractaria y arritmias supraventriculares o ventriculares resistentes al tratamiento antiarrítmico
- **Enfermedad pulmonar crónica:** Criterios:
 1. Enfermedad pulmonar crónica severa documentada por disnea de reposo grado IV de la Medical Research Council con respuesta escasa o nula a broncodilatadores
 2. Progresión de la enfermedad evidenciada por incremento de las hospitalizaciones o visitas domiciliarias por infecciones respiratorias y/o insuficiencias respiratorias
 3. Hipoxemia, pO_2 55 mmHg en reposo y respirando aire ambiente o StO_2 88% con O_2 suplementario, o hipercapnia, pCO_2 50 mmHg
 4. IC derecha secundaria a enfermedad pulmonar
 5. Taquicardia de > 100 ppm en reposo
- **Enfermedad hepática crónica:** cirrosis hepática con insuficiencia hepática grado C de la clasificación de Child-Pugh. Criterios:
 1. Encefalopatía grado III-IV mantenida
 2. Ascitis masiva refractaria
 3. Bilirrubina > 3 mg/dl
 4. Albúmina < 2,8 g/dl
 5. T. de protrombina < 30%
 6. Síndrome hepatorenal no tributario de tratamiento médico intensivo
- **Insuficiencia renal crónica:** insuficiencia renal avanzada que no van a ser dializados. Criterios:
 1. Síntomas uremicos (confusión, náuseas y vómitos refractarios, prurito generalizado, etc.)
 2. Diuresis < 400 cc/día
 3. Hiperkalemia > 7 mEq/l que no responde al tratamiento
 4. Pericarditis urémica. Sobrecarga de fluidos intratable
- **Enfermedades neurológicas crónicas:** demencias y enfermedad cerebrovascular crónica que presenten deterioro cognitivo grave, dependencia absoluta (I. Barthel=0), úlceras por presión refractarias, disfagia absoluta o desnutrición grave.

c) Exclusión de SIDA como enfermedad específica: Se ha excluido específicamente como criterio de enfermedad específica el SIDA, pues el desarrollo de estos criterios fue anterior al advenimiento de la terapia antirretroviral de gran actividad, que ha cambiado sustancialmente el pronóstico de esta enfermedad, por lo que los criterios que definían como terminales situaciones

previas de SIDA, actualmente están obsoletos, y entendemos que no requieren de validación-reprobación mediante un estudio, ya que en la práctica clínica han sido superados y reprobados desde hace al menos 10 años.

1.D.2: Asignación secundaria: La asignación secundaria de los pacientes incluidos a una u otra cohorte se realizará en función de las variables independientes secundarias (o factores de exposición secundarios): el grado en la escala *ECOG-PS*²⁷ (cualitativa ordinal), y la puntuación en la escala *PPI*³⁴ (cuantitativa discreta). Dado que estas escalas son ordinal y cuantitativa respectivamente y que no hay definidos puntos de corte específicos para delimitar terminalidad en pacientes no oncológicos, nos valdremos de los puntos de corte definidos y validados para pacientes con neoplasias terminales. Así, asignaremos a la cohorte terminal aquellos con puntuación *ECOG* ≥ 4 . Asimismo con respecto a la escala *PPI* consideraremos en la cohorte terminal a aquellos con puntuaciones > 4.

No obstante como comentaremos más adelante, dado que no existen datos de estas escalas con respecto a pacientes no oncológicos, también realizaremos un análisis específico para establecer los puntos de corte óptimos y más ajustados de estos dos instrumentos al aplicarlos a la población del estudio.

1.E. Criterios éticos de reclutamiento

La validez ética de este estudio ha sido analizada y aprobada por la Comisión de investigación y ética de los hospitales universitarios Virgen del Rocío, y se ha obtenido asimismo la autorización de la Dirección de los 33 centros hospitalarios para ejecutar la fase de campo en dichos centros. En el diseño del estudio se han tenido en cuenta los criterios del principalismo de Beauchamp y Childress (autonomía, beneficencia-no maleficencia y justicia) y se garantizará expresamente, dadas las características del estudio, el derecho del paciente a la intimidad, al consentimiento informado, y a su seguridad.

Se considerarán criterios de interrupción del protocolo aquellos pacientes que cumpliendo los criterios de inclusión al incorporarse al estudio adquirieran durante la realización del mismo cualquiera de los criterios de exclusión, los pacientes que interrumpieran el seguimiento de forma voluntaria o involuntaria, y aquellos pacientes en los que se detectara alguna violación del protocolo de investigación o sesgo de importancia, fuera responsable del mismo o no.

2. Descripción del seguimiento que se realizará a los pacientes

En la inclusión, y tras la firma del consentimiento, se recogerán los datos demográficos, epidemiológicos, clínicos y analíticos de todos los pacientes, y se decidirá según los criterios estrictos la asignación del paciente a la cohorte *terminal* o a la cohorte *no terminal*, según cumpla o no los criterios de la variable independiente principal: criterios definitorios de enfermedad terminal de NHO.

Con respecto a otras variables independientes secundarias (*ECOG-PS*, escala *PPS*), y para conocer su validez, se realizarán posteriormente 2 subanálisis reordenando la cohorte global, asignándose a los pacientes a la cohorte *terminal* o a la cohorte *no terminal*, según cumplan o no los criterios (*ECOG-PS* ≥ 4 , y *PPI* > 4, respectivamente).

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

Tabla 2
Escala funcional Palliative Performance Scale

| % | Deambulaci3n | Actividad evidencia de enfermedad | Autocuidado | Ingesta | Nivel de conciencia |
|-----|---|--|---|------------------------------|---|
| 100 | Completa | <ul style="list-style-type: none"> • Actividad normal • Sin evidencia de enfermedad | Completo | Normal | Normal |
| 90 | Completa | <ul style="list-style-type: none"> • Actividad normal • Alguna evidencia de enfermedad | Completo | Normal | Normal |
| 80 | Completa | <ul style="list-style-type: none"> • Actividad normal con esfuerzo • Alguna evidencia de enfermedad | Completo | Normal o reducida | Normal |
| 70 | Reducida | <ul style="list-style-type: none"> • Incapaz de realizar actividad laboral normal • Alguna evidencia de enfermedad | Completo | Normal o reducida | Normal |
| 60 | Reducida | <ul style="list-style-type: none"> • Incapaz de realizar tareas del hogar • Enfermedad significativa | Precisa asistencia ocasional | Normal o reducida | Normal o s3ndrome confusional |
| 50 | Vida principalmente cama/sill3n | <ul style="list-style-type: none"> • Incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo • Enfermedad extensa | Precisa considerable asistencia | Normal o reducida | Normal o s3ndrome confusional |
| 40 | Pasa la mayor parte del tiempo en la cama | <ul style="list-style-type: none"> • Incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo • Enfermedad extensa | Precisa ayuda para casi todas las actividades | Normal o reducida | Normal o somnoliento o s3ndrome confusional |
| 30 | Encamado | <ul style="list-style-type: none"> • Incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo • Enfermedad extensa | Totalmente dependiente | Reducida | Normal o somnoliento o s3ndrome confusional |
| 20 | Encamado | <ul style="list-style-type: none"> • Incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo • Enfermedad extensa | Totalmente dependiente | Capaz solo de beber a sorbos | Normal o somnoliento o s3ndrome confusional |
| 10 | Encamado | <ul style="list-style-type: none"> • Incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo • Enfermedad extensa | Totalmente dependiente | Solo cuidados de la boca | Somnoliento o coma |
| 0 | Exitus | | | | |

3. Variables del estudio

3.1 Definiciones

3.1.1 PPI: se utilizar3 la versi3n 2 validada³¹. Esta es una escala funcional espec3ficamente dise3ada para pacientes oncol3gicos en fase paliativa. La capacidad funcional est3 categorizada en 11 niveles decrementales (del 100% para pacientes ambulatorios y con muy buena salud al 0% para exitus). Para puntuar el porcentaje se debe elegir la que mejor describa la situaci3n del paciente, teniendo m3s valor las columnas de la izquierda que las de la derecha. La escala se detalla en la [tabla 2](#).

3.1.2 ECOG-PS: escala funcional desarrollada por la ECOG en 1982, muy universalizada tanto en ensayos cl3nicos de pacientes con c3ncer, como finalmente tambi3n para conocer la situaci3n basal funcional de todo tipo de pacientes con c3ncer³⁰. La escala se detalla en la [tabla 3](#).

3.1.3 PPI: 3ndice pron3stico que valora 5 variables cl3nicas (PPS, v3a oral, disnea, edemas y delirium), variando su puntuaci3n entre 0–15 puntos³⁷. El 3ndice se detalla en la [tabla 4](#).

3.2. Variables resultado/dependientes

3.2.1. Variables resultado *primarias*: mortalidad (muerte durante el seguimiento, d3a de la muerte, causa de la muerte).

Tabla 3

Escala funcional de la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG performance scale)

| |
|---|
| 0=asintom3tico. El paciente puede realizar las mismas actividades que realizaba antes del diagn3stico de c3ncer |
| 1=sintom3tico, pero perfectamente ambulatorio |
| 2=sintom3tico. Precisa permanecer < 50% del tiempo en vigilia en la cama |
| 3=sintom3tico. Precisa permanecer > 50% del tiempo en vigilia en la cama |
| 4=postrado en la cama |
| 5=muerto |

3.2.2. Variables resultado *secundarias*: lugar de la muerte (hospital/domicilio/otras), y soporte domiciliario y tipo durante el seguimiento.

3.3 Variables predictoras/independientes

3.3.1. Variables demogr3ficas y datos del cuidador principal.

3.3.2. Datos cl3nicos relevantes: diagn3stico de inclusi3n: definirlo, si tiene m3s de un diagn3stico de inclusi3n, y cu3les son. Existencia de pluripatolog3a seg3n los (en caso afirmativo detallar las categor3as), diabetes, HTA, dislipemia, arritmias auriculares cr3nicas. Otras enfermedades no definitorias de

Tabla 4
Índice pronóstico paliativo Palliative Prognostic Index (PPI)

| | Puntos |
|-------------------------------|--------|
| Puntuación en la escala PPS*: | |
| 10-20 | 4 |
| 30-50 | 2,5 |
| > 60 | 0 |
| Ingesta oral: | |
| Severamente reducida | 2,5 |
| Moderadamente reducida | 1 |
| Normal | 0 |
| Edemas: | |
| Presentes | 1 |
| Ausentes | 0 |
| Disnea de reposo: | |
| Presente | 3,5 |
| Ausente | 0 |
| Delirium: | |
| Presente | 4 |
| Ausente | 0 |

* Palliative Performance score (escala funcional que valora 5 dimensiones, con una puntuación comprendida entre 0 [muerte]-100 [funcionalidad normal]).

categoría de pluripatología (comorbilidad), grado de disnea según la New York Heart Association si existe ICC y/o según la Medical Research Council si existe EPOC y necesidad de oxígeno domiciliario, si existe hepatopatía indicar el estadio según la escala de Child-Pugh, existencia de encefalopatía (urémica/hepática). Peso/talla (en los pacientes en que sea posible). Índice de Charlson. Síntomas principales (disnea, dolor, ansiedad, estreñimiento, diarrea, astenia, anorexia, insomnio y otros) y grado de los mismos.

3.3.3. Datos analíticos: albúmina, (gr/dl), INR, creatinina (mg/dl), aclaramiento de creatinina según fórmula Cockcroft y Gault, bilirrubina, sodio, hemoglobina. Leucocitos totales, linfocitos totales, colesterol.

3.3.4. Toma de fármacos crónica a la inclusión (número y tipo de fármaco), cumplimentación, existencia de posibles errores en la toma.

3.3.5. Datos funcionales: índice de Barthel basal para las ABVD, puntuación total y disgregada por cada una de las 10 actividades (en el día de la inclusión en caso del paciente estable en consultas, y la previa al ingreso por desestabilización/evento intercurrente).

3.3.6. Datos organizativo-asistenciales: número de ingresos en el último año incluyendo el ingreso índice (si se incluye en episodio de hospitalización), n.º de ingresos en últimos 3 meses. Inclusión en programa de hospitalización domiciliaria en el último año. Inclusión en programa de CP. Recepción de apoyo psicológico especializado, espiritual, algún programa de apoyo al cuidador principal, y/o apoyo a través de la Ley de la dependencia.

3.3.7. Cumplimentación de criterios de *terminalidad* NHO (los generales y los individuales de enfermedad(es) definitorias). Escala PPS (puntuación global y por áreas), presencia de edemas, disnea en reposo, delirium (actual y en ingresos previos). Escala PPI (puntuación global y por áreas). Escala ECOG-PS.

4. Análisis estadístico

El análisis descriptivo se llevará a cabo globalmente en la cohorte mixta, y posteriormente en cada una de las dos cohortes *terminal* y *no terminal*. Las variables cualitativas se describirán mediante porcentajes, y las cuantitativas mediante media/mediana y desviación estándar/rango.

La evaluación de la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, e IV de los criterios NHO se llevará a cabo con la ayuda del programa Epidat 3.1, asumiendo como criterio de verdad el desarrollo del evento principal (muerte), a los 30, 60, 90, 120, 150 y 180 días. Posteriormente se construirán curvas ROC comparando el área bajo la curva y el estadístico C de los criterios NHO para los puntos temporales descritos.

De igual modo, la evaluación de la S, E, VPP, VPN, e IV de la ECOG se llevará a cabo con la ayuda del programa Epidat 3.1, asumiendo como criterio de verdad el desarrollo del evento principal (muerte), a los 30, 60, 90, 120, 150 y 180 días, y diferenciando para los niveles funcionales ≥ 1 , ≥ 2 , ≥ 3 , y 4. Posteriormente se construirán curvas ROC comparando el área bajo la curva y el estadístico C de las distintas puntuaciones del PPI en cada uno de las 6 puntos temporales determinados, para conocer el punto de corte óptimo.

Por último, la evaluación de la S, E, VPP, VPN, e IV del PPI score se llevará a cabo con la ayuda del programa Epidat 3.1, asumiendo como criterio de verdad el desarrollo del evento principal (muerte), a los 30, 60, 90, 120, 150 y 180 días, y diferenciando para las puntuaciones 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, y 14 o más puntos. Posteriormente se construirán curvas ROC comparando el área bajo la curva y el estadístico C de las distintas puntuaciones del PPI en cada uno de las 6 puntos temporales determinados, para conocer el punto de corte óptimo.

Para la exploración de la nueva herramienta pronóstica (en el caso de determinarse que las escalas evaluadas tengan una precisión subóptima), se utilizará la cohorte global dividida en dos subcohortes, una subcohorte de derivación (integrando todos los pacientes incluidos por la mitad de los hospitales participantes más occidentales), u una subcohorte de validación (integrando todos los pacientes incluidos por la mitad de los hospitales participantes más orientales).

Para derivar el índice se realizará un análisis bivariado en la subcohorte de derivación de posibles diferencias asociadas a la variable resultado *primaria* (mortalidad). Para la comparación entre grupos se utilizará el test de la chi cuadrado mediante la corrección de Yates y, cuando fuera preciso, el test exacto de Fisher (variables cualitativas), y la t de Student y test de ANOVA y post hoc (variables cuantitativas). Para las variables de distribución no paramétrica se utilizarán los test de U de Mann-Whitney, y Kruskal-Wallis. Las diferencias entre grupos se cuantificarán mediante el cálculo de la odds ratio o la diferencia absoluta de medias, utilizando los intervalos de confianza del 95%.

Posteriormente, con los factores predictivos del análisis univariado se construirá un modelo multivariante de regresión logística paso a paso hacia atrás. Los resultados del modelo predictivo se realizarán en dos planos:

- En primer lugar se estimará el riesgo de muerte de cada paciente, basándonos en la regresión logística, y estos se dividirán en grupos cuartiles, calculando en cada grupo el porcentaje de mortalidad.
- Asimismo se derivará el índice PALIAR con aquellos factores independientemente asociados al punto final (muerte antes de los 180 días). Para la puntuación de cada uno de los factores que se incluyan se utilizará la OR (coeficientes beta, $\exp [B]$) utilizando los intervalos de confianza del 95%. Los puntos que se asignarán a cada factor resultarán de la división de su coeficiente beta del modelo estadístico entre el coeficiente beta menor del modelo, redondeando al número entero más cercano. A cada paciente se le asignará un índice de riesgo (suma de las puntuaciones de todos los factores), y la cohorte se dividirá en cuartiles aproximados según los índices de riesgo.

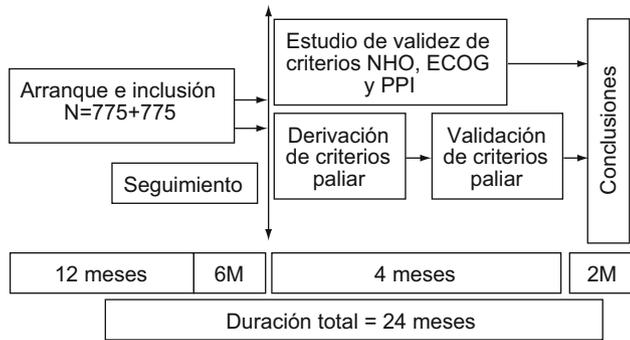


Figura 1. Cronograma operativo y plan de trabajo del Proyecto PALIAR.

La mortalidad se analizará tanto dicotómicamente, como en relación con el tiempo mediante las curvas de Kaplan-Meier para valorar la adecuación y el comportamiento del índice PALIAR en el tiempo.

Los criterios PALIAR se validarán en dos cohortes:

1. La subcohorte de validación simultáneamente reclutada a la cohorte de derivación pero en un área diferente (pacientes reclutados por hospitales participantes de la mitad más oriental de España)
2. En una cohorte histórica multicéntrica nacional de pacientes pluripatológicos que se desarrolló para un estudio previo (proyecto PROFUND, con código ISCIII PI070047), que constaba de 1.632 pacientes con 2 o más enfermedades médicas complejas reclutados de 36 centros de toda España (cohorte de validación histórica)

Todos los cálculos se realizarán mediante el paquete estadístico SPSS 16.0. El dintel de significación estadística se establecerá para una $p < 0,05$.

5. Esquema del estudio y plan de trabajo

El esquema del estudio se ha establecido en 24 meses.

La duración del estudio será de 24 meses. Las actividades se realizarán según el siguiente cronograma (fig. 1):

0. Período de inclusión: durante el cual se incluirán a todos los pacientes del estudio que compondrán las cohortes *terminal* y *no terminal*: se llevarán a cabo durante los primeros 12 meses del estudio. Se coordinará desde la UCAMI de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío.
1. Seguimiento de las cohortes: se realizará durante los 6 meses siguientes al período de inclusión. Se coordinará desde el Servicio de Medicina Interna del Hospital del Aljarafe, Sevilla.
2. Análisis final, conclusiones, elaboración de manuscritos y memoria: durante los 6 últimos meses en que se desarrollará el proyecto. Se realizará de forma conjunta por todas las instituciones participantes, coordinados por el investigador principal del proyecto.

Resultados y discusión

La población compuesta por los pacientes con enfermedades médicas en fase terminal constituye un paradigma importante cuantitativa y cualitativamente en la actividad asistencial tanto de Atención Primaria como Especializada. Además constituyen un segmento asistencial con altísima fragilidad, vulnerabilidad y

necesidades de atención *diferentes* basadas en un abordaje global y multidisciplinar propio de la filosofía de los CP.

Por ello, el poder contar con una herramienta válida y potente que nos permita identificarlos con un nivel mayor de seguridad y precisión nos permitirá articular estrategias específicas de intervención para este colectivo. Asimismo, desde la perspectiva sanitaria global será muy interesante para delimitar los objetivos asistenciales así como las características de calidad en la asistencia que se ofrecen al colectivo en función de su estratificación pronóstica vital. Sin duda conseguir estos objetivos contribuirá enormemente a mejorar nuestra práctica clínica ampliando/preconizando el soporte paliativo a quien es subsidiario del mismo (y evitando por tanto los extremos que actualmente vemos con cierta frecuencia: la obstinación-encarnizamiento terapéuticos por un lado, y por otro el nihilismo frente a pacientes en situaciones agudas potencialmente reversibles), disminuyendo la variabilidad de la práctica clínica, y mejorando a la postre la calidad global de nuestra asistencia.

Por último el presente estudio, en nuestra opinión tiene la ventaja añadida de que, al existir en la actualidad un debate social y político sobre todo lo que rodea al proceso de la muerte digna, puede aportar evidencia científica para esclarecer y definir con mayores niveles de certidumbre qué ciudadanos podrían incluirse y beneficiarse de futuras iniciativas legales que aborden esta cuestión y derecho fundamental a los CP.

El proyecto no está exento de dificultades y posibles debilidades. En primer lugar por la trayectoria vital definida de las diversas enfermedades crónicas que puede ser diferente,

Tabla 5

Análisis preliminar de las características clínicas más relevantes de los 1.138 pacientes reclutados en el estudio prospectivo multicéntrico PALIAR

| Característica | %/media (Ds)/mediana (RIC) |
|--|----------------------------|
| Edad | 78,5 ± 10 |
| Género varón | 51,4% |
| Media de insuficiencias orgánicas crónicas criterio de inclusión | 1,4 ± 0,6 |
| Enfermedad neurológica crónica | 44,5% |
| Insuficiencia cardiaca | 38,6% |
| Insuficiencia respiratoria | 34,2% |
| Insuficiencia renal | 12% |
| Hepatopatía crónica | 6,3% |
| Momento de inclusión | |
| Ingreso hospitalario | 92,5% |
| Consulta | 5% |
| Hospitaización domiciliaria | 2,5% |
| Dependencia de cuidador* | 77% |
| Índice de Barthel basal | 40 ± 35 |
| Índice de Charlson | 3,42 ± 1,8 |
| Prevalencia de pluripatología | 69% |
| Media de categoría por cada PP | 2,9 ± 1 |
| Nº. fármacos de prescripción crónica | 8 ± 3,5 |
| Nº. ingresos en el último año | 2 (2) |
| ECOG-PS | |
| Asintomático | 2% |
| Sintomático-ambulatorio | 23,5% |
| Sintomático < 50% en vigilia en cama | 28,5% |
| Sintomático > 50% en vigilia en cama | 22% |
| Postrado en cama | 24% |
| Palliative Performance Score | 45,25 ± 25 |
| Palliative Performance Index | 4,8 ± 4 |
| Porcentaje de pacientes que reúnen criterios de la NHO | 52% |

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Scale; NHO: National Hospice Organization; PP: pacientes pluripatológicos; RIC: rango intercuartil.

* Barthel < 60 y/o Pfeiffer con 5 o más errores.

principalmente la demencia y enfermedades neurodegenerativas con respecto a las insuficiencias orgánicas (cardíaca, pulmonar, hepática y renal)⁴³; no obstante tenemos la impresión de que este paradigma también se está modificando en los últimos años, toda vez que la supervivencia de los pacientes con insuficiencias orgánicas crónicas es cada vez mayor y su «curva» vital puede estar asemejándose a aquella típica de los pacientes con enfermedades neurodegenerativas; además cada vez es más frecuente la coexistencia en un mismo paciente de ambos tipos de procesos (por ejemplo un paciente con demencia e IC avanzada), como ya conocemos en poblaciones de paciente pluripatológicos, hecho que obviamente puede modular y asemejar las trayectorias vitales en una «curva» más o menos homogénea. La segunda dificultad radica en los posibles sesgos de seguimiento y clasificación de los pacientes, toda vez que los instrumentos y escalas que se están utilizando conllevan siempre un cierto nivel de subjetividad del investigador; sin embargo al ser herramientas ampliamente utilizadas por los investigadores que se dedican especialmente al manejo clínico de estas poblaciones, probablemente este elemento, que hay que considerar siempre a priori, tenga nulo o mínimo impacto en términos reales.

En la fecha de envío de este manuscrito el proyecto está en plena fase de inclusión de pacientes (la plataforma web de inclusión <http://paliar.net> se abrió el 1 de febrero de 2009). Actualmente, están incluyendo pacientes activamente un total de 50 investigadores con clave web de 33 hospitales de toda España, y se han incluido 1.138 pacientes (más de las dos terceras partes del número de pacientes calculado necesario para obtener la potencia estadística deseada). Con esta trayectoria en los primeros meses del estudio queremos pensar con optimismo y estamos convencidos que completaremos el proyecto con éxito. En la *tabla 5* se detallan las características clínicas principales de los pacientes reclutados hasta el momento del envío del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Aprobación del Comité de Ética

El presente estudio ha sido aprobado por el comité de Ética y Ensayos Clínicos de Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla.

Financiación

Este estudio está siendo financiado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, del Gobierno de España en convocatoria de Fondos para Promoción de la Salud 2009.

Anexo 1

Investigadores que han incluido casos en el Proyecto PALIAR

Máximo Bernabeu-Wittel (1), Miguel Oliver (2), José Murcia (3), Belén Escolano (4), Guadalupe Jarava (4), Alberto Ruiz-Cantero (4), Carlos Hernandez-Quiles (1), Jesús Díez-Manglano (5), Susana Sanza-Baena (6), Javier Galindo-Ocaña (1), Bosco Barón-Franco (7), Antonio Alemán (8), Pilar Macías-Mir (9), Julia Praena-Segovia (1), Antonio Fernández-Moyano (10), Dolores Nieto-Martín (1); Lourdes Moreno-Gaviño (1), Carmen Ramos-

Cantos (11), Patricia González-Ruano (12), Antonia Mora-Rufete (13), José Angel García (14), Nieves Ramírez (1), Rafael Castillo-Rubio (15), Beatriz Massa (16), Agustín Urrutia (17), Sergio Serrano (18), Bosco López-Sáez (19), Sandra Gómez-Lesmes (20), Ignacio Novo (20), Aurelio Fuertes (20), Dolores Joya (21), Marian Polvorosa (20), Guillermo Ternavasio (20), Hernán Llorente (20), Begoña González-Gisbert (22), Manuel Cassani (10), M. Paz Pérez Gutiérrez (23), Manuel Rincón (1), Marta Muniesa (24), Manuel Bayón (25), Dolores Navarro (26), Miriam Zubiaga (27), Laura de la Higuera (1), Gustavo Tolchinski (28), Luis Felui-Mazaria (29), Roberto Riera (30), Dionisio Camacho(9), Leyre Díez (31), Lucía Alvela (20), Manuel Francisco Fernández-Miera (32), Auxiliadora Fernández (1), Pilar Giner (33), Carmen Velasco (24).

Hospitales participantes

(1) Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; (2) Hospital de Sanlúcar de Barrameda, Cádiz; (3) Hospital de la Vega Baja, Alicante (4) Hospital de la Serranía, Málaga; (5) Hospital Royo Vilanova, Zaragoza; (6) Hospital de la Cruz Roja San José y Santa Adela, Madrid; (7) Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva; (8) Hospital Morales Meseguer, Murcia; (9) Hospital de Antequera, Málaga; (10) Hospital San Juan de Dios del Aljarafe, Sevilla; (11) Hospital de la Axarquía, Málaga; (12) Hospital Cantoblanco-La Paz, Madrid; (13) Hospital General Universitario de Elche, Alicante; (14) Hospital Universitario de Valme, Sevilla; (15) Hospital de la Malvarrosa, Valencia; (16) Hospital de Villajoyosa, Alicante; (17) Hospital Germans Trias i Puyol, Barcelona; (18) Hospital Clínico San Carlos, Madrid; (19) Hospital Universitario de Puerto Real, Cádiz; (20) Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca; (21) Hospital de Leganés, Madrid; (22) Hospital Pare Jofré, Valencia; (23) Hospital Universitario de Valladolid; (24) Hospital San Juan de Dios de Pamplona; (25) Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla; (26) Hospital de Cabra, Córdoba; (27) Complejo Asistencial de Burgos, Burgos; (28) Hospital Municipal de Badalona, Barcelona; (29) Hospital General de Palma, Mallorca; (30) Hospital San Agustín de Avilés, Asturias; (31) Hospital de la Paz, Madrid; (32) Hospital Marqués de Valdecilla, Santander; (33) Hospital Clínico San Cecilio, Granada.

Bibliografía

- Lynn J, Forlini JH. Serious and Complex Illness in Quality Improvement and Policy Reform for End-of-life Care. *J Gen Intern Med.* 2001;16:315-9.
- Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J.* 1991;121:951-7.
- Antó JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Resp J.* 2001;17:982-94.
- Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest.* 2000;118:981-9.
- Hofman A, Rocca WA, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Cooper B, et al. The Prevalence of Dementia in Europe: A Collaborative Study of 1980-1990 Findings. *Int J Epidemiol.* 1991;20:736-48.
- Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population based cohorts. *Neurology.* 2000;54(suppl 1):S4-9.
- SUPPORT Investigators. A controlled trial to improve care for seriously ill hospitalized patients: the Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments (SUPPORT). *JAMA.* 1995;274:1591-8.
- Jerant AF, Azari RS, Nesbitt TS, Meyers FJ. The TLC Model of Palliative Care in the Elderly: Preliminary Application in the Assisted Living Setting. *Ann Fam Med.* 2004;2:54-60.
- Massie BM, Shah NB. The heart failure epidemic: magnitude of the problem and potential mitigating approaches. *Curr Opin Cardiol.* 1996;11:221-6.
- Larson EB, Shadlen MF, Wang L, McCormick WC, Bowen JD, Teri L, et al. Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Ann Intern Med.* 2004;140:501-9.
- Norris SL, High K, Gill TM, Hennessy S, Kutner JS, Reuben DB, et al. Health Care for Older Americans with Multiple Chronic Conditions: A Research Agenda. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:149-59.

12. Wilkes E. Terminal Care: Report of a Working Party. London: Standing Medical Advisory Committee. HMSO; 1980.
13. Seale C. Death from cancer and death from other causes: the relevance of the hospice approach. *Palliat Med.* 1991;5:13–20.
14. von Gunten CF, Twaddle ML. Terminal care for noncancer patients. *Clin Geriatr Med.* 1996;12:349–58.
15. Eve A, Smith AM, Tebbit P. Hospice and palliative care in the UK 1994–5, including a summary of trends 1990–5. *Palliat Med.* 1997;11:31–43.
16. Estrategia en Cuidados Paliativos del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; Gobierno de España; 2007.
17. Levenson JW, McCarthy EP, Lynn J, Davis RB, Phillips RS. The last six months of life for patients with congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48(Suppl):S101–9.
18. Lynn J, Teno JM, Phillips RS, Wu AW, Desbiens N, Harrold J, et al. Perceptions by family members of the dying experience of older and seriously ill patients. SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. *Ann Intern Med.* 1997;126:97–106.
19. Bernabeu-Wittel M, García-Morillo JS, González-Becerra C, Ollero M, Fernández A, Cuello-Contreras JA. Impacto de los cuidados paliativos y perfil clínico del paciente con enfermedad terminal en un área de medicina interna. *Rev Clin Esp.* 2006;206:178–81.
20. Bernabeu-Wittel M, García-Morillo S, González-Becerra C, Ollero-Baturone M, Fernández A, Cuello-Contreras JA. Valoración de la enfermedad terminal en Medicina Interna. *Rev Clin Esp.* 2007;207:148–9.
21. National Hospice Organisation (NHO). Medical Guidelines for determining prognosis in selected noncancer diseases. *Hospice Journal.* 1996;11:47–59.
22. Lynn J. Perspectives on care at the close of life. Serving patients who may die soon and their families: the role of hospice and other services. *JAMA.* 2001;285:925–32.
23. Grbich C, Maddocks I, Parker D, Brown M, Willis E, Piller N, et al. Identification of patients with noncancer diseases for palliative care services. *Palliat Support Care.* 2005;31:5–14.
24. Coventry PA, Grande GE, Richards DA, Todd CJ. Prediction of appropriate timing of palliative care for older adults with non-malignant life-threatening disease: a systematic review. *Age Ageing.* 2005;34:218–27.
25. Christakis NA, Escarce JJ. Survival Of Medicare Patients After Enrollment In Hospice Programs. *N Engl J Med.* 1996;335:172–8.
26. Fox E, Landrum-McNiff K, Zhong Z, Dawson NV, Wu AW, Lynn J. Evaluation of prognostic criteria for determining hospice eligibility in patients with advanced lung, heart, or liver disease. SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. *JAMA.* 1999;282:1638–45.
27. Mitnitski AB, Graham JE, Mogilner AJ, Rockwood K. Frailty, fitness and late-life mortality in relation to chronological and biological age. *BMC Geriatr.* 2002;2:1.
28. Kristjanson L, Nikolettis S, Porock D, Smith M, Lobchuk M, Pedler P. Congruence between patient and family caregiver perceptions of symptom distress in patients with terminal cancer. *J Palliat Care.* 1998;14:24–32.
29. Parker D, Grbich C, Brown M, Maddocks I, Willis E, Roe P. A palliative approach or specialist palliative care? What happens in aged care facilities for residents with a noncancer diagnosis? *J Palliat Care.* 2005;21:80–7.
30. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and Response Criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649–55.
31. Anderson F, Downing GM. Palliative Performance Scale (PPS): a new tool. *J Palliat Care.* 1996;12:5–11.
32. Jordhoy M, Ringdal G, Helbostad J, Oldervoll L, Loge JH, Kaasa S. Assessing physical functioning: a systematic review of quality of life measures developed for use in palliative care. *Palliat Med.* 2007;21:673.
33. Harrold J, Rickerson E, Carroll J, McGrath J, Morales K, Kapo J, et al. Is the Palliative Performance Scale a Useful Predictor of Mortality in a Heterogeneous Hospice Population? *J Palliat Med.* 2005;8:503–9.
34. Downing M, Lau F, Lesperance M, Karlson N, Shaw J, Kuziemy C, et al. Meta-analysis of survival prediction with palliative performance scale. *J Palliat Care.* 2007;23:245–54.
35. Lau F, Downing GM, Lesperance M, Shaw J, Kuziemy C. Use of Palliative Performance Scale in End-of-Life Prognostication. *J Palliat Med.* 2006;9:1066–75.
36. Cía R, Fernández A, Boceta J, Duarte J, Camacho T, Cabrera J, et al. Proceso Asistencial Integrado Cuidados Paliativos, 2ª ed. Sevilla: Consejería de Salud de la Junta de Andalucía; 2007.
37. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. The Palliative Prognostic Index: a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer.* 1999;7:128–33.
38. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Improved accuracy of physicians' survival prediction for terminally ill cancer patients using the Palliative Prognostic Index. *Palliat Med.* 2001;15:419–24.
39. Stone PC, Lund S. Predicting prognosis in patients with advanced cancer. *Ann of Oncol.* 2007;18:971–6.
40. Grupo de Trabajo de la ESC para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008). *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:1329.e1–70.
41. Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, Schaffer ML, Jones RN, Origeron HG. The clinical course of advanced dementia. *N Engl J Med.* 2009;361:1529–38.
42. Escarabill J, Soler Cataluña JJ, Hernández C, Servera E. Recomendaciones sobre la atención al final de la vida en pacientes con EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:297–303.
43. Lunney JR, Lynn J, Foley DJ, Lipson S, Guralnik JM. Patterns of functional decline at the end of life. *JAMA.* 2003;289:2387–92.