



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y
TOXICOLOGÍA

TESIS DOCTORAL:

**Análisis y evolución del paciente oncológico
adulto ingresado en la Unidad de Cuidados
Intensivos en el área de salud de Soria.**

Presentada por Cristina Márquez Romera para
optar al grado de doctora por la Universidad de
Valladolid

Dirigida por:
Profesor Dr. Valentín del Villar Sordo

Soria 2020

GRADO DE FISIOTERAPIA
Campus Universitario Duques de Soria.
DPTO. DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA
42004 SORIA

D. VALENTÍN DEL VILLAR SORDO, Catedrático de E.U. del área de Medicina en el Grado de Fisioterapia de la Facultad de Ciencias de la Salud de Soria de Soria, Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología de la Universidad de Valladolid.

Certifica que **Dña. CRISTINA MÁRQUEZ ROMERA** ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado **“ANÁLISIS Y EVOLUCIÓN DEL PACIENTE ONCOLÓGICO ADULTO INGRESADO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS EN EL ÁREA DE SALUD DE SORIA”**, como Tesis Doctoral.

Revisada la Investigación realizada, que queda plasmada en la siguiente memoria, estimo que reúne los requisitos precisos para ser presentada y defendida para optar al grado de **DOCTOR**.

Para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Soria.

25 de febrero de 2020



Fdo: Prof. Dr. Valentín del Villar Sordo

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, dar las gracias al Dr. Valentín del Villar, por su paciencia, dedicación, motivación, criterio y aliento. Ha hecho fácil lo difícil. Ha sido un privilegio poder contar con su guía y ayuda.

Gracias a la dirección del Hospital Santa Bárbara del Complejo Hospitalario de Soria, por poner a mi disposición los medios técnicos con los que cuenta el hospital.

Gracias a todas las personas que constituyen el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Santa Bárbara de Soria, por ser una parte más de mi vida y acompañarme durante mi formación.

Gracias a los que me empujaron a la aventura de la tesis doctoral: la Dra. María Pascual por ser un referente para mí, y en especial al Dr. Pedro Medina, ya que además de compartir aficiones, charlas tendidas y tener siempre su apoyo, me incito a realizar la presente tesis.

Gracias a los amigos a los que he robado horas de compañía, especialmente a Lorena Pacheco ya que ha sido uno de mis grandes apoyos. Nombrar a todos sería muy extenso, y podría cometer algún olvido injusto, por ello ¡gracias, amigos por estar siempre ahí!

Y por encima de todo, y con todo mi amor, gracias a mi familia por estar incondicionalmente conmigo, no solo durante estos años, sino toda una vida. Gracias a los que ya no están, sobre todo a Dominica, sé que me sigues cuidando todavía.

Alea iacta est

***Caminante, son tus huellas
el camino y nada más;
Caminante, no hay camino,
se hace camino al andar.
Al andar se hace el camino,
y al volver la vista atrás
se ve la senda que nunca
se ha de volver a pisar.***

ÍNDICE

1

<u>Capítulo</u>		<u>Página</u>
1	Índice.	7
2	Preámbulo.	10
3	Introducción:	12
	3.1. Criterios de Admisión y pronóstico en los pacientes con cáncer admitidos en UCI.	13
	3.2. Insuficiencia respiratoria aguda.	26
	3.3. Ventilación mecánica en pacientes con cáncer: Características clínicas.	35
	3.4. Cirugía en el paciente oncológico.	43
	3.5. Diagnóstico y tratamiento de las complicaciones infecciosas en el paciente oncológico.	53
	3.6. Cuidados Intensivos del paciente oncohematológico en tratamiento.	73
	3.7. Fallo renal agudo en el paciente oncológico.	85
	3.8. Emergencias oncológicas.	99
	3.9. Problemas al final de la vida en el paciente oncológico.	113
4	Justificación.	116
5	Pregunta de investigación.	118
6	Hipótesis.	120
7	Objetivos.	122
8	Diseño del estudio.	124
9	Ámbito.	126
10	Pacientes y Métodos:	129
	10.1. Pacientes.	130
	10.1.1. Criterios de inclusión y exclusión.	130
	10.1.2. Tamaño muestral.	130
	10.2. Métodos.	131
	10.2.1. Equipamiento general.	131
	10.2.2. Variables a estudio.	131
	10.2.3. Método estadístico.	139
	10.2.3.1. Análisis descriptivo.	139
	10.2.3.2. Estadística inferencial.	139

	10.2.4. Gestión y análisis de datos	140
	10.2.5. Control de calidad	140
	10.2.6. Búsqueda bibliográfica	140
	10.2.7. Permisos	141
	10.2.8. Consentimiento informado	142
	10.2.9. Financiación	142
	10.3. Plan de ejecución	143
	10.4. Estudio piloto	144
11	Resultados:	145
	11.1. Resultados estadística descriptiva.	147
	11.1.1. Pacientes oncológicos ingresados en UCI.	147
	11.1.2. Pacientes no oncológicos ingresados en UCI.	164
	11.1.3. Pacientes oncológicos ingresados en planta.	178
	11.2. Resultados estadística analítica.	182
12	Discusión.	217
13	Conclusiones.	233
14	Anexos.	237
15	Abreviaturas, símbolos y acrónimos.	240
16	Bibliografía.	245

PREAMBULO



2

Aunque se ha evidenciado en las últimas décadas un avance considerable en la supervivencia de los pacientes con cáncer, incluidos los ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), todavía no hay criterios de ingreso y de selección de pacientes bien definidos y ampliamente aceptados para este grupo de pacientes.

Siendo las camas de las Unidades de Cuidados Intensivos un recurso limitado y costoso, se hace aún más necesario conocer factores pronósticos que nos ayuden a identificar que pacientes se beneficiaran no solo de su ingreso en UCI, sino también de su posterior manejo y estancia en estas unidades. Además, el tratamiento en los diferentes estadios de la enfermedad esta muchas veces fragmentado en diferentes especialidades y especialistas, careciéndose de una visión clara y de conjunto que ayude a la toma de decisiones, tanto cuando la intención sea curativa, como por el contrario sea para llegar al acuerdo de limitar las terapias administradas.

La presente tesis se ha desarrollado aprovechando la experiencia acumulada durante estos últimos años de trabajo en la UCI polivalente de un hospital secundario, la UCI del Complejo Asistencial de Soria, con un número importante de pacientes oncológicos, entendiendo que son los pacientes diagnosticados de un tumor maligno solido o hematológico, activo o en remisión.

INTRODUCCIÓN

3

1. CRITERIOS DE ADMISIÓN Y PRONOSTICO EN LOS PACIENTES CON CÁNCER ADMITIDOS EN UCI.

Han pasado décadas para que las camas de las unidades de cuidados intensivos (UCI) estuvieran disponibles para los pacientes oncológicos^{1,2}. Aunque los estudios iniciales mostraron un pronóstico sombrío, los datos recientes sugieren que un mayor número de pacientes con neoplasias malignas hematológicas y sólidas se benefician del apoyo de cuidados intensivos, con tasas de mortalidad sustancialmente reducidas. Los avances en el tratamiento de las neoplasias malignas subyacentes y el apoyo a las disfunciones de los órganos han conducido a ganancias de supervivencia en pacientes con complicaciones potencialmente mortales derivadas de la malignidad en sí, así como a las complicaciones infecciosas y efectos adversos secundarios tóxicos relacionados con los tratamientos oncológicos².

Los pacientes oncológicos críticamente enfermos tienen tasas de supervivencia más bajas en comparación con pacientes sin comorbilidades³. Sin embargo, sus índices de mortalidad intrahospitalarios no son más altos comparados con los pacientes críticamente enfermos con otras comorbilidades, tales como insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, u otras enfermedades crónicas graves. Estudios recientes han demostrado que se puede lograr una tasa de supervivencia sustancial incluso en pacientes con cáncer⁴. Los profesionales de la salud, fundamentalmente intensivistas y oncólogos, y los pacientes a menudo deben valorar si es necesario iniciar ventilación mecánica⁵, agentes vasoactivos, terapia de reemplazo renal, u otros tratamientos de soporte vital en el paciente oncológico. Otro problema también es la compatibilidad de si parte o todas estas terapias de apoyo pueden administrarse simultáneamente con tratamientos específicos del cáncer, incluida la quimioterapia. Más recientemente, la falta de beneficio en supervivencia de pacientes con cáncer ingresados en UCI con disfunción multiorgánica ha generado controversia sobre el momento de ingreso en la UCI.

La Supervivencia a Corto Plazo Después del Ingreso en Cuidados Intensivos Mejoró.

Varios estudios que comparan dos períodos de tiempo en subgrupos de pacientes con cáncer revelan una mejoría en la supervivencia hospitalaria durante la última década^{6,7}. Los estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos recientes han documentado tasas de mortalidad más bajas en comparación con las tasas de mortalidad informadas previamente. Se conocen mejores tasas de supervivencia en pacientes con cáncer que requieren ventilación mecánica, terapia de reemplazo renal y vasopresores, así como en aquellos con complicaciones neurológicas. El impacto de la campaña “Sobrevivir a la Sepsis” puede haber contribuido a la reducción de la mortalidad observada durante los últimos años en pacientes con shock séptico. Aunque estos estudios incluyen grandes grupos de pacientes, la mayoría de ellos son retrospectivos y centrados en un solo centro y no proporcionan evidencias que demuestren la mejora de la supervivencia. Hasta la fecha solo se han publicado dos estudios prospectivos, multicéntricos, de resultados en UCI que involucran a pacientes con cáncer. Otra limitación de estos estudios es la enorme heterogeneidad en la combinación de casos de pacientes: pacientes médicos y quirúrgicos; pacientes con cáncer sólido y hematológico; sangre alogénica y autóloga; y receptores de trasplante de médula ósea. Además, es difícil comparar los resultados entre los estudios publicados debido a las variaciones en los criterios de admisión en UCI, así como la configuración y el tiempo para la implementación de las decisiones al final de la vida⁶⁻¹⁰.

Aunque es muy notable la reducción de la mortalidad en UCI de pacientes con cáncer a lo largo del tiempo, se han propuesto cinco hipótesis para explicar la disminución de la tasa de mortalidad en estos pacientes: 1) una supervivencia global mejorada en pacientes con cáncer relacionado con el uso de regímenes quimioterapéuticos más intensivos, el desarrollo de terapias más potentes y dirigidas, así como los avances en la prevención de las infecciones asociadas a la inmunosupresión, atención de apoyo y la prevención de la disfunción orgánica; 2) mejor manejo en UCI con el desarrollo de técnicas diagnósticas no invasivas y mejores estrategias terapéuticas; 3) capacidad para obtener el diagnóstico etiológico en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, por

ejemplo, infección bacteriana; 4) las nuevas estrategias que evitan la quimioterapia temprana durante el curso de las neoplasias malignas crónicas (como las políticas de vigilancia y espera o la inmunoterapia) que ayudan a controlar a los pacientes con un mejor estado basal y con menor toxicidad relacionada con los fármacos que pueden inducir disfunción epitelial y endotelial con su mayor propensión para disfunciones cardiovasculares, renales y pulmonares; y 5) pueden haberse producido cambios en los patrones de clasificación que facilitan la admisión en UCI de pacientes con cáncer con las mejores posibilidades de supervivencia^{1,11-12}.

Los Predictores Clásicos de Mortalidad ya no son Relevantes.

Los estudios actuales todavía establecen que la necesidad de ventilación mecánica, la presencia de infección fúngica invasiva, el desarrollo de disfunción multiorgánica y las puntuaciones de alta gravedad de la enfermedad son factores pronósticos adicionales para predecir la mortalidad entre los pacientes con cáncer. Aunque estos factores pronósticos son importantes, a menudo no son confiables y se derivan principalmente de resultados inconsistentes. Así, un estudio multicéntrico británico de pacientes con enfermedad hematológica ingresados en la UCI mostró que el trasplante de medula ósea (TMO) era un factor de riesgo para el aumento de la muerte hospitalaria¹². Sin embargo, entre los pacientes con cáncer ingresados en la UCI, los que se sometieron a un TMO autólogo tuvieron el mismo pronóstico que los que no lo hicieron. Meyers et al¹² publican que la neutropenia es un factor de riesgo independiente para el aumento de la mortalidad en pacientes con neoplasia hematológica ingresados en la UCI. Sin embargo, un estudio posterior en la misma institución demostró que esto ya no es válido, y basándose en otro gran estudio multicéntrico realizado en Brasil, donde Soares et al¹⁰, revelaron la falta de asociación entre la mortalidad y la presencia de neutropenia en pacientes con cáncer. Es probable que estas diferencias sean debidas a los diferentes sesgos de selección en la administración de tratamiento a los pacientes oncológicos. La importancia pronóstica informada de otros predictores clásicos de mortalidad, como la edad o las características de la malignidad, varía entre los estudios y puede depender principalmente de los criterios de admisión en la UCI. Se

recomienda no negar el ingreso en la UCI a pacientes ancianos basándose solo en la edad o en aquellos con neoplasias malignas avanzadas en la fase más temprana de la enfermedad, un momento en que no se conoce la respuesta al tratamiento¹⁻⁴.

Mejor Conocimiento de la Disfunción Orgánica.

Se ha mejorado la comprensión de la disfunción orgánica, principalmente como resultado de una estrecha colaboración entre hematólogos, oncólogos e intensivistas. La experiencia clínica en el manejo de pacientes con cáncer ha permitido comprender mejor la fisiopatología del síndrome de lisis tumoral aguda y el síndrome de activación de macrófagos y una estrategia diagnóstica integral de la insuficiencia respiratoria aguda. Aunque la relación causa efecto no se puede demostrar, se cree firmemente que el mejor conocimiento de la disfunción orgánica en pacientes con cáncer se ha traducido en una mayor supervivencia.

Algunos Grupos de Pacientes se Mantienen con Alta Mortalidad y sin Cambios.

Existen tres grupos de pacientes en los que las tasas de supervivencia permanecen marginalmente bajas. Estos incluyen receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénicos con enfermedad grave de injerto contra huésped (EICH) que no responden al tratamiento inmunosupresor, pacientes con insuficiencia orgánica múltiple relacionada con el ingreso tardío en la UCI y signos clínicos específicos en pacientes con tumores sólidos, como linfangitis carcinomatosa pulmonar con insuficiencia respiratoria aguda, meningitis carcinomatosa con coma o afectación ósea por células cancerosas extrahematopoyéticas e insuficiencia medular¹⁻⁶.

Varios estudios han evaluado los resultados en receptores de trasplante de medula ósea (TMO) alogénicos ingresados en la UCI durante las últimas tres décadas. A pesar de la selección cuidadosa para el ingreso en la UCI y los avances en cuidados críticos, el pronóstico sigue siendo sombrío, con una tasa de supervivencia general inferior al 10% al año en pacientes que reciben ventilación mecánica.

Se han identificado diez factores que se asocian con la mortalidad después del ingreso en UCI; la mayoría son marcadores de EICH: 1) Trasplante de un donante no relacionado, debido al aumento de los riesgos de EICH y las complicaciones asociadas; 2) EICH en sí, con lesión epitelial y disfunción subsiguiente del órgano (hígado, tracto gastrointestinal y piel), y con complicaciones tóxicas e infecciosas por inmunosupresión (aspergilosis y otras infecciones oportunistas graves); 3) la necesidad de ventilación mecánica (asociada con aproximadamente 20% de supervivencia); 4) insuficiencia respiratoria aguda y la necesidad de ventilación mecánica 4-6 semanas después del trasplante (período de EICH, 10% de supervivencia); 5) la asociación de sepsis severa y EICH resistente; 6) microangiopatía trombótica debida a activación endotelial provocada por EICH, irradiación corporal total, toxicidad del régimen inmunosupresor y enfermedades infecciosas; 7) insuficiencia orgánica múltiple en el contexto de una enfermedad venooclusiva hepática grave; 8) insuficiencia respiratoria aguda por aspergilosis pulmonar; 9) complicaciones pulmonares no infecciosas tardías, que incluyen hemorragia alveolar difusa, bronquiolitis obliterante y otros trastornos ventilatorios obstructivos de nueva aparición; y 10) recaída de la malignidad subyacente después del trasplante.

Se recomienda el apoyo de cuidados intensivos sin restricciones de los receptores de trasplantes alogénicos en tres situaciones: pacientes en la fase más temprana del trasplante (antes de que se desarrolle EICH), receptores propuestos para el ingreso en la UCI después de 1 año de trasplante sin EICH o con EICH controlado, y pacientes que requieren ventilación mecánica para controlar el estado neurológico relacionado con el síndrome de encefalopatía reversible. En todas las demás situaciones, la admisión en la UCI y los objetivos del tratamiento deben decidirse de forma individual.

Los pacientes que desarrollan insuficiencia orgánica múltiple tienen un mayor riesgo de muerte si su ingreso en la UCI se retrasa. Khassawneh et al. reportaron solo un sobreviviente en pacientes ingresados con tres disfunciones orgánicas. En pacientes con mieloma múltiple, el ingreso tardío en la UCI se asoció con un aumento de la mortalidad.

La naturaleza y el alcance de las disfunciones de los órganos, al ingreso en la UCI y más significativamente después del día 3, son buenos predictores de mortalidad³.

Al menos 3 días de manejo de la UCI antes de tomar decisiones sobre el final de la vida.

El uso de terapias de soporte vital en la mayoría de los pacientes con cáncer ya no es inútil. Sin embargo, los datos recientes sugieren que la duración de la ventilación mecánica, el uso de vasopresores y la diálisis son fuertes predictores de muerte. Por ejemplo, se han notificado casos de supervivencia marginal en pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva durante 3 días o más. Los estudios de pacientes con neutropenia o shock séptico revelaron que los resultados no eran fácilmente predecibles en el momento de la admisión en la UCI. La identificación de pacientes que permanecen gravemente enfermos, sin mejoría (o con empeoramiento del estado) después de 3 días de apoyo completo en la UCI, puede ser más fácil y eficaz facilitando evaluar los resultados y por tanto ayudando a tomar decisiones. Puede haber "horas o días de oro" de resucitación, asociados con un mejor resultado, para el manejo en UCI de pacientes con cáncer en estado crítico. Durante este tiempo, todo debe hacerse. Posteriormente, la continuación o introducción de terapias de soporte vital en pacientes cuyas condiciones empeoran puede no ser beneficiosa. Se necesitan más estudios observacionales para confirmar el momento óptimo para iniciar o suspender el tratamiento en UCI¹.

Encontrar un Equilibrio entre los Tratamientos no Invasivos y Evitar Retrasos en los Tratamientos Óptimos.

El ingreso temprano en la UCI ofrece la oportunidad de utilizar pruebas de diagnóstico no invasivas. Es necesario desarrollar una relación y colaboración estrecha con hematólogos y oncólogos para aumentar las habilidades de ambos lados en el manejo general de los pacientes con cáncer. Sin duda, algunas de las mejoras en el resultado de los pacientes con cáncer en estado crítico pueden atribuirse al intercambio de información formal e informal. Además, las decisiones de admisión en la UCI deben ser tomadas por ambas

partes según la enfermedad médica aguda, así como el pronóstico de la enfermedad subyacente y las preferencias y valores de los pacientes. Los médicos de la UCI pueden tener más conocimientos y experiencia en el establecimiento de objetivos de terapias de soporte vital basadas en la reversibilidad de la disfunción de un solo órgano y en la presencia de insuficiencia múltiple de órganos. Las decisiones de mantener o retirar las terapias de soporte vital son tomadas mejor por ambas partes. La información ofrecida al paciente o a los familiares de los pacientes y la toma de decisiones compartida debe ser presentada por ambas partes.

Ingreso Temprano en la UCI de Pacientes con Cáncer.

No tenemos conocimiento de ningún estudio diseñado para evaluar el impacto del ingreso temprano en la UCI. Las siguientes cuatro observaciones sugieren que la admisión temprana puede mejorar el resultado: a) durante la última década, se observó una disminución de la mortalidad en asociación con una admisión temprana en la UCI; b) recibir oxígeno a un flujo superior a 1 litro / min se asocia significativamente con la posterior necesidad de ventilación mecánica y muerte; c) realizar procedimientos de alto riesgo en pacientes gravemente enfermos (es decir, broncoscopia y lavado broncoalveolar en pacientes con hipoxemia) puede ser menos perjudicial si se realiza en la UCI (a veces bajo ventilación mecánica no invasiva); y d) existe una relación lineal entre el número de disfunciones orgánicas y la supervivencia de los pacientes, lo que sugiere que los pacientes deben ser admitidos lo antes posible en lugar de esperar a la aparición de disfunción orgánica múltiple en la que la supervivencia sigue siendo muy baja.

Cuando se justifique el ingreso en la UCI, los pacientes deben ser tratados con todos los tratamientos posibles, de acuerdo con un juicio de los profesionales de UCI. Los pacientes reciben todo lo que necesitan durante los primeros días de ingreso y posteriormente a los 3 días, se reevalúa su situación. Esta atención incluye la administración de quimioterapia contra el cáncer junto con el soporte ventilatorio, los agentes vasoactivos, la terapia de reemplazo renal y otras terapias de soporte vital. De hecho, los pacientes con síndrome de lisis tumoral, infiltración pulmonar o renal por neoplasia maligna, sepsis relacionada

con neumonía obstructiva o compresión ureteral pueden requerir terapias de soporte vital hasta que la quimioterapia contra el cáncer sea efectiva. Los estudios han demostrado la viabilidad de administrar la quimioterapia en la UCI, con resultados aceptables a corto y largo plazo¹⁻³.

Ampliación de las Políticas de Admisión en la UCI y Aclaración del Estado del Paciente en el Momento de la Admisión. (Figura 1).

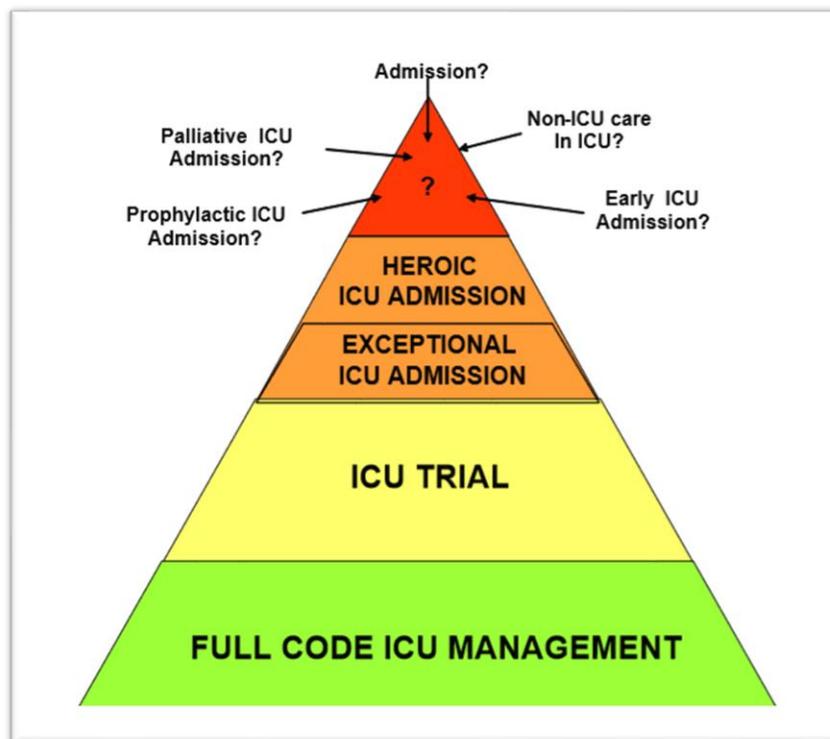


Figura 1. Alternativas del ingreso en UCI¹.

- a) Manejo Completo. La mayoría de los pacientes en situación crítica con cáncer son ingresados en la UCI durante el período de manejo temprano de tumores malignos agresivos, es decir, durante el primer ciclo de quimioterapia (inducción o consolidación). Algunos pacientes con neoplasias malignas hematológicas de bajo grado (leucemia linfocítica crónica o mieloide o linfoma de bajo grado) pueden ser admitidos en cualquier momento de su curso de la enfermedad, principalmente por complicaciones infecciosas o tóxicas que ponen en peligro la vida. Los pacientes con remisión parcial (mieloma) o tumores sólidos de alto

riesgo (cáncer de mama u ovario metastásico) pueden ser ingresados en un curso posterior de su enfermedad, incluso después de varios ciclos de quimioterapia, lo que proporciona una respuesta significativa y sostenida con una mejoría prolongada en términos de supervivencia. Todos estos pacientes son admitidos en la UCI con un estado de atención completa. El proceso de toma de decisiones es similar al de otros pacientes de la UCI sin malignidad. Además, la necesidad de documentar las preferencias de los pacientes para la resucitación y los problemas del final de la vida en el momento del ingreso en la UCI es crucial.

- b) Ingreso Condicionado. En algunos pacientes con cáncer, los criterios habituales de ingreso en la UCI pueden ser poco fiables. Sin embargo, establecer los objetivos de la terapia en el momento de la admisión en la UCI es crucial para optimizar su gestión. El ensayo de terapia en UCI es una alternativa a la negativa del no ingreso en UCI. Consiste en un tratamiento de soporte ilimitado por un período de tiempo limitado. Todo se realiza durante al menos de 3 a 5 días. En un estudio realizado en el hospital Saint-Louis en París, Francia, se incluyeron pacientes que no estaban postrados en cama y que tenían una tasa de supervivencia prolongada. Se excluyeron los receptores de TMO alogénicos. Los clínicos dejaron en claro a los pacientes y familiares que el tratamiento en UCI era una alternativa al no ingreso en UCI y que tan pronto como la situación se consideraba irreversible sin esperanza de supervivencia, el nivel de atención pasaría a limitación de terapia de soporte vital (LTSV). Este estudio fue un intento de ampliar las políticas de ingreso en la UCI y sugerir otros tipos de ingreso para evitar privar de la UCI a pacientes que podrían beneficiarse potencialmente.
- c) Excepcional admisión. Se propone este estado de admisión para pacientes en los que la limitación grave del estado es atribuible a la malignidad en sí misma y puede mejorar en respuesta a la quimioterapia. Otro escenario para este estado es cuando la evidencia de un nuevo tratamiento eficaz está disponible para pacientes sin terapia con el objetivo de prolongar la vida útil. Esto no incluye los resultados de estudios in vitro o de ensayos de fase I / II. En esta circunstancia, la

admisión excepcional en la UCI incluye discusiones formales entre oncólogos e intensivistas y debe abordar la intensidad y duración del tratamiento que se efectuara en UCI y el momento en que se puede esperar una respuesta a la terapia. En cuanto al tratamiento de la UCI, los pacientes y familiares deben estar de acuerdo con el ingreso y comprender plenamente sus objetivos.

- d) Admisión heroica. Un nuevo estado de admisión que algunas veces se adopta es la “UCI heroica”. Esta gestión de la UCI se utiliza para resolver conflictos entre los clínicos de la UCI y los oncólogos, o entre los clínicos y los pacientes / familiares sobre la situación actual, el pronóstico y el nivel adecuado de atención. La filosofía de este tipo de admisión en la UCI es que 1 o 2 días de manejo de la UCI harán que el pronóstico sea más evidente para evaluar y crear confianza mutua. Aunque los intensivistas son conscientes de que la muerte es el resultado más probable, las discusiones entre los interesados puede ayudar a resolver los conflictos y la desconfianza. El uso de la UCI para resolver conflictos y desarrollar tiempo para la confianza mutua entre clínicos, intensivistas, pacientes y familiares puede crear falsas esperanzas, elevar expectativas irreales, y puede ser percibido como altamente polémico.
- e) Otras políticas de admisión. La característica común de todos los estados anteriores de admisión en la UCI es que los pacientes reciben tratamiento completo por un período de tiempo ilimitado o limitado. Otras políticas de admisión deben ser evaluadas antes de que se hagan recomendaciones específicas. Tales políticas incluyen la admisión paliativa en la UCI y la admisión para la atención no intensiva. La política de admisión terminal se basa en una suposición controvertida de que la UCI es el mejor lugar para morir en el hospital y los médicos de la UCI están capacitados para realizar un cuidado paliativo adecuado a los pacientes moribundos¹⁻³.

Escalas Pronósticas y Aplicación al Enfermo con Cáncer.

Los resultados específicos de los pacientes oncológicos se han estudiado ampliamente, utilizando diseños retrospectivos, y aún no muestran la especificidad necesaria.

A pesar del esfuerzo extenso para crear la herramienta objetiva ideal para la predicción de resultados en UCI, los estudios continúan para demostrar que el médico, puede utilizar de manera conveniente los datos disponibles del sistema de puntuación, combinado con su propio conocimiento y experiencia para predecir mejor los resultados específicos del paciente. A pesar de esto, sigue habiendo diversidad en la previsión inicial. Los diagnósticos más precisos pueden producir resultados inapropiados en estos pacientes.

Los sistemas de puntuación de pronóstico inicial en las UCIs implementados en la década de 1980 incluyen una evaluación de fisiología aguda y salud crónica (APACHE-I, II, III), y su versión breve de fisiología aguda simplificada (SAPS-II). El APACHE-II resume los datos del paciente para producir una puntuación de gravedad de la enfermedad que generalmente se realiza al ingreso en la UCI, y 24 a 48 horas después. El grado de la insuficiencia orgánica se introduce en una ecuación para predecir la mortalidad. En pacientes con cáncer, esto ha sido identificado como inadecuado para predecir resultados individuales del paciente, pero en cambio es más útil para la planificación del personal, describiendo el índice de combinación de casos, o para la evaluación comparativa de la actividad realizada en UCI. Se han realizado diversos intentos para modificar la escala APACHE, y tener en cuenta variables oncológicas como la reversión de insuficiencia hematológica, gastrointestinal o hepática causada por toxicidades del tratamiento.

Este instrumento se llama Modelo de Mortalidad en Cuidados Intensivos (MMCI) y proporciona factores específicos para identificar mejor los riesgos pronósticos únicos. Desarrollado y probado 72 horas después del ingreso en la UCI, con una mejor discriminación para sobrevivientes versus no sobrevivientes. La escala ICMM utilizó información obtenida de la escala APACHE. Define 72 horas como un tiempo predictivo más sensible para la evaluación de pacientes con cáncer que están críticamente enfermos.

SAPS-II usa datos similares al puntaje APACHE, pero con menos datos. El sistema de puntuación del índice terapéutico TISS-28 o TISS-76, miden la gravedad de la enfermedad en base a las tecnologías requeridas para proporcionar cuidado. Los estudios de puntuación APACHE en pacientes oncológicos predijeron enfermedades críticas, mientras que TISS a menudo no se predice el grado de enfermedad crítica debido al menor uso de monitorización invasiva e intervenciones diagnósticas agresivas en algunos pacientes con cáncer.

En una revisión sistemática de modelos pronósticos estudiados en pacientes críticos con cáncer (figura 2)¹³, aclaró que los modelos de pronóstico general eran adecuados para la identificación de los pacientes muy enfermos, pero tendían a subestimar el riesgo de mortalidad en pacientes con cáncer.

Debido a la baja sensibilidad y especificidad de estos instrumentos en pacientes con sepsis, investigaciones recientes han intentado incorporar las implicaciones pronósticas de la disfunción de órganos en modelos predictivos, como son la escala LOD, SOFA y MODS. Las puntuaciones obtenidas con estas escalas se compararon con modelos anteriores en un intento de mejorar la discriminación para predecir resultados específicos. El cálculo de disfunción orgánica de estos modelos ha tenido éxito en la categorización de extremos en la enfermedad, pero sigue siendo inespecífico en la predicción de los resultados del paciente. Sin embargo, proporcionan datos significativos para que los médicos los utilicen junto con su experiencia para asesorar a pacientes y familiares sobre la gravedad de su enfermedad y posibles resultados. Varios estudios han usado estas escalas diariamente en lugar de las primeras 24 horas, por lo que se pueden identificar las tendencias. Esta práctica es especialmente importante en pacientes con cáncer^{13,14}.

Prognostic Scoring Systems For Predicting Mortality In Patients With Cancer	
Scoring System	Description
APACHE I	Scoring of medical diagnoses, comorbidities, and Diagnostic test findings to predict ICU mortality. Performed on day of admission and 48 hours after admission.
APACHE II	Refinement of initial criteria with adjustment of normal value ranges and weightings.
APACHE III	Statistical evaluation methods refined from previous APACHE versions.
SAPS II	Shortened versión of APACHE using the variables most significantly predictive for mortality. Including patients with cancer. Tended to underestimate mortality in some populations.
SAPS III	Refinement of terms and normal values for enhanced prediction of mortality.
ICMM	MPM II was used as a basis to identify common ICU prognostic criteria and enhancement with oncology specific variables for improved mortality prediction in patients with cancer.
MPM I	Diagnostic predictions made based on reason for ICU admission, and abnormal diagnostic test results, but without inclusion of primary diagnosis.
MPM II	Attempts to refine sensitivity to identify thresholds of frequency in the case mix of specific diagnoses beyond which the model is not predictive.
MPM III	Application of model in broader case mix of recent critically ill patients to validate predictive value; this model was consistent in most groups, but performed less consistently in the medical critical illness group, which comprised approximately 50% of the group.
SOFA	Organ Failure assessment throughout the ICU hospitalization among septic patients, but name changed from “septic-related” to “sequential” once determined it could be applied in other critically ill patients; a single score assigned for each of 6 organ system based on physiologic (eg: hypotension) and resource needs (eg: need for vasopressors for blood Pressure support).
LOD	A system of physiologic and biologic variables collected at the time and intermittently throughout ICU hospitalization
MODS	Organ Failure scoring system with a unique definition of cardiovascular Failure compared with SOFA; combining physiologic variables and resource intensity.

Figura 2. Sistemas de puntuación pronóstica de mortalidad en UCI¹³.

2. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA.

La insuficiencia respiratoria aguda (IRA) es la causa más frecuente de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) en pacientes con cáncer y generalmente se asocia con un mal desenlace, especialmente en aquellos pacientes que requieren ventilación mecánica (VM) para casos agudos graves¹³.

Entre los pacientes con neoplasias malignas hematológicas y sólidas, la incidencia de IRA ha oscilado entre el 10% y el 50%, con una mortalidad global del 50%, aumentando al 75% en aquellos que requieren VM. Entre trasplantados de células madre hematopoyéticas (TCMH) que requieren VM e ingreso en UCI, la incidencia de IRA se sitúa entre el 42% al 88%, con una tasa de supervivencia general aproximadamente solo del 15% en aquellos que necesitan VM.

En los últimos años, varios estudios han descrito un aumento en las tasas de supervivencia en pacientes oncológicos que requieren VM en IRA. Investigadores han atribuido estos resultados a avances recientes en oncología y cuidados críticos, y más específicamente con la selección apropiada de pacientes oncológicos con criterios de ingreso en UCI¹⁵⁻¹⁷.

Las causas más frecuentes incluyen infecciones pulmonares (neumonía), edema pulmonar cardiogénico y no cardiogénico, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), terapia antineoplásica (quimioterapia, radioterapia), lesión pulmonar inducida, trastornos médicos relacionados con el cáncer (como tromboembolismo venoso y hemorragia alveolar difusa), afectación directa del sistema respiratorio por malignidad (p. ej., obstrucción de las vías respiratorias) y progresión de la enfermedad subyacente. La insuficiencia respiratoria también puede ocurrir después de un proceso quirúrgico, debido a atelectasia, neumonía, edema pulmonar y desarrollo de fístula broncopleurales, particularmente en pacientes sometidos a cirugía de tórax¹⁷⁻¹⁹.

Neumonía.

Las infecciones pulmonares son la causa más común de IRA en pacientes con cáncer, especialmente en aquellos con comorbilidades significativas, neoplasias hematológicas subyacentes, y en aquellos que reciben quimioterapia. Varios factores aumentan el riesgo de infección en estos pacientes, incluyendo defectos en la inmunidad humoral o mediada por células, neutropenia, uso de corticoides, exposición frecuente a antibióticos, colonización por gérmenes oportunistas y hospitalización prolongada.

Los principales microorganismos causantes de neumonía en pacientes oncológicos con alteraciones en la inmunidad humoral (de células B), como aquellos con leucemia linfocítica aguda y crónica y el mieloma múltiple son *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. En contraste, en pacientes con cáncer y deficiencia de inmunidad mediada por células (células T), como enfermedad de Hodgkin y aquellos que reciben dosis altas de corticosteroides, los microorganismos predominantes son *Pneumocystis jiroveci* *Mycobacterias*, *Cryptococcus* y otros hongos patógenos, *Legionella pneumophila*, y el virus del herpes (especialmente el citomegalovirus). En pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia, la neumonía generalmente es causada por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, bacilos entéricos gramnegativos (*Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*), y hongos oportunistas (especialmente *Aspergillus*).

Entre los pacientes con cáncer de pulmón obstructivo y aquellos con neutropenia, expuestos a los antibióticos de amplio espectro y que requieren VMI prolongada, *Stenotrophomonas maltophilia* se ha convertido en una preocupación creciente debido a la alta tasa de resistencia a los antimicrobianos.

Los pacientes oncológicos que desarrollan neumonía bacteriana tienden a tener una presentación clínica atípica. Aunque la fiebre es común, la tos y la producción de esputo no lo son. La radiografía de tórax inicial puede ser normal o mostrar infiltrados intersticiales difusos; la consolidación lobar clásica a menudo falta en la neumonía bacteriana.

Los pacientes oncológicos suelen estar desnutridos, debilitados y, a menudo, en reposo prolongado en cama, recibiendo alimentación enteral en posición supina, con tratamiento farmacológico intensivo para control del dolor, lo que predispone a un mayor riesgo de aspiración^{21,22}.

Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo.

Es una forma severa de lesión pulmonar, definida por una relación PaO₂ / FiO₂ inferior a 200. Los infiltrados en la radiografía de tórax son notables.

Patológicamente, se caracteriza por un daño alveolar difuso asociado con mayor permeabilidad de la membrana alveolocapilar. La lesión distintiva es una destrucción generalizada del epitelio alveolar y ocupación de los alveolos con exudados proteicos que contienen grandes cantidades de neutrófilos.

Recientes estudios de cribado de pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) indican una incidencia anual de 13 casos por 100.000 de la población general. En pacientes con cáncer, se desconoce la incidencia exacta, pero la presencia de sepsis, aspiración de contenido gástrico y transfusiones múltiples de hemoderivados, hacen que tengan un alto riesgo de desarrollarse.

Aunque los estudios clínicos y experimentales no han proporcionado evidencia de la aparición de lesiones mediadas por neutrófilos en SDRA, pacientes neutropénicos con cáncer pueden desarrollar SDRA, aunque la neutropenia no parece empeorar sus resultados. Además, entre los pacientes neutropénicos que recibieron factor estimulante de colonias para aumentar el número de neutrófilos circulantes, la incidencia o severidad no aumentó.

El tratamiento del SDRA se dirige a la causa subyacente si se conoce, siendo necesario apoyo con VMI, prevención y tratamiento de infecciones, manejo hemodinámico y soporte nutricional.

Durante la última década, se observó que la mortalidad en SDRA disminuyó a aproximadamente el 40%. Investigadores han atribuido este descenso a tratamientos más efectivos, tratamiento precoz para la sepsis, estrategias de ventilación protectora, y mejoras generales en el soporte estándar.

En la mayoría de los pacientes que sobreviven al episodio de SDRA, la función pulmonar generalmente regresa a la normalidad después de 6 a 12 meses. Pacientes con enfermedad grave y aquellos que requieren soporte ventilatorio prolongado pueden desarrollar anomalías persistentes en la función pulmonar^{22,23,38}.

Lesión Pulmonar Inducida Por Agentes Antineoplásicos.

La toxicidad pulmonar por agentes antineoplásicos es una causa importante de fracaso respiratorio en pacientes con cáncer. Los diversos síndromes clínicos asociados a la lesión pulmonar inducida por antineoplásicos incluye neumonitis intersticial aguda, SDRA, síndrome de fuga capilar, neumonía organizada, reacción de hipersensibilidad, broncoespasmos, y hemorragia alveolar difusa (HAD).

La tos no productiva, la disnea de esfuerzo y la fiebre baja suelen estar presentes y desarrollarse gradualmente en varias semanas durante el tratamiento con quimioterapia, pero también puede ocurrir hasta varios meses después de la finalización del tratamiento.

La evaluación diagnóstica requiere la integración de la historia, hallazgos físicos, estudios de imagen, y resultados de broncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL), ya que a menudo es necesario descartar infección oportunista, hemorragia alveolar o progresión tumoral.

En la mayoría de los casos, la lesión pulmonar inducida por un agente antineoplásico es un diagnóstico de exclusión. El diagnóstico definitivo suele hacerse con los hallazgos obtenidos por biopsia transbronquial o de pulmón abierto en relación con la historia.

Los principios generales de manejo incluyen el cese de los antineoplásicos implicados, y tratamiento con corticosteroides sistémicos²⁴.

Tromboembolismo Pulmonar.

Sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con cáncer. Varios factores o condiciones aumentan el riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP) en pacientes con cáncer, incluida

la actividad procoagulante intrínseca del tumor, fármacos antineoplásicos (como los compuestos de platino, los inhibidores de la angiogénesis y los factores de crecimiento), moduladores del receptor de estrógeno (tamoxifeno, raloxifeno), cirugía, inmovilización y catéteres venosos centrales prolongados.

La terapia de anticoagulación en pacientes con cáncer puede ser un desafío, debido a que estos pacientes tienen un mayor riesgo de trombosis recurrente que los pacientes no oncológicos con trombosis.

Las consideraciones de tratamiento adicionales²⁵ incluyen cómo manejar la terapia anticoagulante en la época de los procedimientos invasivos, si se debe iniciar la anticoagulación en un paciente con una expectativa de vida corta, o cuándo suspender dicha terapia; y cuando usar agentes trombolíticos o insertar filtros en la vena cava inferior. Estas preocupaciones obligan a que la terapia sea individualizada y basado en objetivos terapéuticos y paliativos²⁶.

Hemorragia Alveolar Difusa.

La hemorragia alveolar es una causa frecuente de insuficiencia respiratoria en la trombocitopenia (recuentos de plaquetas $<50,000 / \text{mm}^3$), pacientes con leucemias agudas o crónicas o mieloma múltiple.

Quimioterapia intensiva previa, irradiación corporal total, irradiación torácica y vejez, son factores de riesgo conocidos para la hemorragia alveolar.

La hemorragia alveolar puede coexistir con varias afecciones, pero la aspergilosis invasiva y la infección por citomegalovirus (CMV) diseminada son las más graves. El tratamiento es generalmente de apoyo con corticosteroides, transfusiones de plaquetas y soporte respiratorio. La administración sistémica e intrapulmonar de recombinantes del factor VIIa (rFVIIa) se ha utilizado con éxito en varios casos²⁷.

Lesión Pulmonar Aguda Relacionada Con la Transfusión.

Pacientes oncológicos frecuentemente requieren transfusión de productos hemáticos y por lo tanto son susceptibles de lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI).

Este síndrome usualmente toma la forma de edema pulmonar no cardiogénico y comúnmente está asociado con fiebre, hipotensión, hipoxemia grave, hipertensión pulmonar e infiltrados pulmonares bilaterales con función ventricular izquierda normal. Los pacientes neutropénicos con cáncer son particularmente propensos a desarrollar insuficiencia respiratoria durante las transfusiones de granulocitos. El mecanismo de lesión pulmonar relacionado con la transfusión parece involucrar varios factores, incluida la transferencia pasiva de anticuerpos en el plasma de donante, dirigido contra antígenos de histocompatibilidad o específicos de granulocitos, antígenos en el receptor y activación del complemento.

El tratamiento de TRALI es principalmente de apoyo y con frecuencia incluye ventilación mecánica. La mayoría de los casos se resuelven en pocos días, aunque los infiltrados persistentes y la hipoxemia pueden permanecer durante más de una semana en hasta el 20% de los pacientes²⁸.

Lesión Pulmonar Inducida por Radiación.

La lesión pulmonar inducida por radiación generalmente se limita al volumen pulmonar irradiado y da como resultado varios cambios histopatológicos, que incluyen alteración de la morfología y atipia de neumocitos tipo II, edema de la pared alveolar, infiltración del intersticio por monocitos y fibroblastos, agregación de macrófagos alveolares y fibrosis densa del colágeno.

La lesión pulmonar significativa causada por la radioterapia depende del volumen de la lesión pulmonar, la dosis total, y la dosis por fracción utilizada. Aunque la lesión pulmonar por radiación puede ocurrir con dosis de unos pocos cientos de cGy, el daño pulmonar es casi universal con dosis superiores a 6000 cGy, pero pueden atenuarse administrando radiación en pequeñas fracciones múltiples. Los estudios en animales y humanos han demostrado que los efectos perjudiciales de la radioterapia en el pulmón se ven agravados por el tratamiento concomitante con quimioterapia, repetición de los cursos de radioterapia y abstinencia de esteroides.

La lesión pulmonar inducida por la enfermedad se manifiesta por una fase aguda temprana (neumonitis por radiación) y una fase tardía de fibrosis

pulmonar. Producción de citoquinas inflamatorias (p. ej., TNF-a, IL-1, IL-6) y activación de moléculas de adhesión (E-selectina, P-selectina e ICAM-1) y citoquinas fibróticas (factor de crecimiento b, factor de crecimiento fibroblástico básico, factor de crecimiento derivado de plaquetas, y el factor de crecimiento endotelial vascular) se consideran los principales mecanismos involucrados en la lesión pulmonar inducida por radiación^{29,30}.

Síndromes Paraneoplásicos.

Aproximadamente el 30% de los pacientes con timomas desarrollan miastenia grave y con frecuencia la insuficiencia respiratoria empeora en el momento de la timectomía. El diagnóstico se confirma con la mejora de la fuerza muscular después de la administración de edrofonio IV. Son necesarias medidas de apoyo que incluyen plasmaféresis, corticosteroides, inmunosupresores e inmunoglobulinas, además de los inhibidores de la colinesterasa, como la piridostigmina y cirugía (timectomía).

El síndrome miasténico de Lambert-Eaton, es un trastorno poco frecuente que ha sido fuertemente asociado con cáncer de pulmón de células pequeñas. El síndrome es causado por disminución de liberación de acetilcolina de los terminales nerviosos presinápticos resultantes de anticuerpos, dirigido contra el canal de calcio dependiente de voltaje (VGCCs). La presentación clínica consta de debilidad muscular proximal progresiva, y el fracaso respiratorio puede ocurrir tarde en el curso de la enfermedad. El diagnóstico se hace habitualmente basado en la clínica y confirmado por la presencia de anticuerpos dirigidos contra VGCCs y por estudios de electrofisiología.

El síndrome de Guillain-Barré (neuropatía sensitivo motora aguda) se ha asociado con Linfoma de Hodgkin y tratamiento posterior con agentes quimioterapéuticos, incluidos vincristina, oxaliplatino y sunitinib. Las características clínicas incluyen debilidad muscular ascendente simétrica progresiva acompañada de reflejos ausentes o disminuidos. La punción lumbar revela unas proteínas elevadas en líquido cefalorraquídeo con normal recuento de glóbulos blancos (disociación albuminocitológica). El electromiograma (EMG) muestra evidencia de neuropatía axonal motora y sensitiva aguda. El tratamiento usualmente involucra plasmaféresis e inmunoglobulinas. Los

mecanismos subyacentes al desarrollo de fracaso respiratorio en estos pacientes incluyen compromiso de la vía aérea superior causada por debilidad de músculos faciales, orofaringe, músculos de la laringe que interfieren con la deglución y la secreción. Expansión pulmonar inadecuada, atelectasia y mayor riesgo de aspiración y neumonía.

La decisión de intubar a estos pacientes debe tomarse de manera temprana guiada por evaluación periódica de los signos clínicos de fatiga muscular respiratoria y objetiva, evitando la intubación de urgencia y la parada respiratoria³¹.

Principios de Actuación en el Paciente Crítico con Insuficiencia Respiratoria Aguda.

Los principios de manejo clave para pacientes con cáncer que desarrollan IRA incluye un estudio diagnóstico completo: broncoscopia para identificar la causa de la insuficiencia respiratoria, uso apropiado y oportuno de la terapia antimicrobiana y soporte respiratorio incluyendo el uso temprano de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) seleccionando la estrategia de ventilación inicial en pacientes oncológicos con hipoxemia.

VMNI también puede ser una opción razonable en pacientes que se han negado a la intubación orotraqueal (o tener una orden de no intubar) pero aun así solicitan apoyo respiratorio. Apoyo en aquellos pacientes con disnea incapacitante. La mayoría de los estudios indican que el éxito de VMNI depende principalmente de su uso temprano y la experiencia del personal.

Los pacientes con IRA e hipoxemia grave, uso de vasopresores o terapia renal sustitutiva (TRS), son los pacientes que más frecuentemente fracasan con VMNI, y deben ser considerados para VMI¹³.

Pronóstico y Datos de Resultados.

Aunque la VMI sigue siendo una modalidad terapéutica importante de soporte vital para muchos pacientes oncológicos, generalmente tienen tasas de supervivencia inferiores al 20%.

En los últimos años, sin embargo, existe cierto optimismo sobre la mejora de las tasas de supervivencia en pacientes oncológicos ventilados mecánicamente. En un estudio prospectivo y multicéntrico de 782 pacientes adultos con cáncer que recibieron soporte ventilatorio por insuficiencia respiratoria, Groeger³² et al. describieron una tasa de supervivencia global del 24%. Staudinger¹⁶ et al. informaron una tasa de supervivencia del 53% en 121 de 414 pacientes oncológicos críticos con IRA que ingresaron en la UCI. Sin embargo, sólo el 13% de los pacientes que sobrevivieron a la UCI seguían vivos después de 1 año. Azoulay¹⁷ et al. realizaron un estudio observacional prospectivo de 5 años de 203 pacientes de cáncer con IRA en una UCI médica. Las tasas de mortalidad en la UCI fueron de 44.8%. La VMNI se utilizó en el 39% de los pacientes y la VMI convencional en el 56%, con una mortalidad de 48.1% y 75.4%, respectivamente. La mortalidad fue del 100% en 19 pacientes en los que se inició VMI convencional después de 72 horas. Los factores asociados a mortalidad documentados fueron aspergilosis invasiva, no tener un diagnóstico definitivo, uso de vasopresores, VMI convencional de primera línea, VMI convencional después de no respuesta a VMNI y VMNI tardía.

Los pacientes oncológicos y sus familiares deben tomar decisiones informadas sobre el uso de VMI y otros tratamientos de soporte vital en la UCI.

Es responsabilidad de los médicos recomendar o ayudar a todos los pacientes con cáncer a completar voluntades anticipadas que indiquen sus deseos de tratamiento o retirada de terapias de soporte vital avanzado, como VMI.

3. VENTILACIÓN MECÁNICA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

El diagnóstico de "cáncer" abarca una amplia gama de enfermedades con diversas características clínicas, un comportamiento biológico y clínico distinto, y por tanto un impacto diferente en los resultados de necesidad de VM en los distintos grupos de tumores malignos.

Además de las complicaciones infecciosas y las enfermedades cardiovasculares, las principales razones de ventilación mecánica en pacientes con cáncer incluyen la afectación directa del sistema respiratorio por neoplasias o enfermedades relacionadas con el cáncer.

Los resultados sobre VM varían en gran medida con respecto a la razón subyacente que lleva a la utilización de esta. Por ejemplo, los pacientes con insuficiencia respiratoria secundaria a edema pulmonar cardiogénico son más propensos a sobrevivir, mientras que los pacientes con afectación pulmonar debida a la malignidad tumoral son más propensos a fallecer.

Este tema es importante, especialmente si se considera que un número significativo de estos casos está relacionado con trastornos potencialmente tratables.

Las infecciones graves son una condición que amenaza la vida en los pacientes oncológicos, especialmente para aquellos con comorbilidades graves, neoplasias malignas hematológicas, o quienes se someten a quimioterapia. A pesar de la alta tasa de mortalidad, las infecciones bacterianas oportunistas en pacientes con sepsis grave e IRA parecen estar asociadas con mejores resultados en comparación con causas no infecciosas de IRA distintas del edema pulmonar cardiogénico.

La afectación directa del tracto respiratorio suele deberse a enfermedad neoplásica que conduce a compresión o invasión traqueal, pero también puede estar relacionado con enfermedad parenquimatosa diseminada o linfangitis carcinomatosa pulmonar, teniendo un pronóstico sombrío^{13,33,34}.

Evaluación de Resultados y Factores Pronósticos. Resultados a corto plazo.

La IRA con la necesidad de soporte ventilatorio se asocia generalmente con una alta mortalidad y morbilidad. Hasta la década de 1990, el resultado para estos pacientes era muy pobre, con varios estudios que publicaron tasas de mortalidad superiores al 80%³². Afortunadamente, estudios de la última década han documentado mejores tasas de supervivencia en pacientes con diversas neoplasias malignas que requieren VMI. No obstante, la necesidad de VMI, sigue siendo un factor pronóstico importante en los pacientes críticos con neoplasias malignas, y aún conlleva una mortalidad relativamente alta³⁵.

Los resultados de los principales estudios en pacientes con neoplasias malignas que requieren ventilación se muestran en la figura 3¹³.

Authors, Year	Study Design	Patients	First-line IPPV/NIPPV	ST/HM	Hospital Mortality (%)	Independent Prognostic Factors
Groeger et al, 1999 ¹	Cohort, prospective, multicenter	782	782/0	305/477	76	Intubation after 24 h, leukemia, progression or recurrence of cancer, allogeneic BMT, cardiac arrhythmias, disseminated intravascular coagulation, vasopressors need were associated with mortality; prior surgery with curative intent was protective
Kress et al, 1999 ²	Cohort, retrospective, single center	153	153/0	—	67	ARDS, hepatic and cardiovascular failures
Azoulay et al, 2001	Cohort, retrospective, single center	237	189/48	50/169	73*	SAPS II score was associated with mortality; NIV use was protective.
Khassawneh et al, 2002	Cohort, retrospective, single center	78	78/0	7/71	74	Multivariate analyses not performed
Vallot et al, 2003 ³	Cohort, retrospective, single center	168	168/0	104/64	83	Leukopenia
Azoulay et al, 2004	Cohort, prospective, single center	148	69/79	—	62	Invasive aspergillosis, lack of definite diagnosis of ARF, vasopressors need, NIV failure (especially after 2 days on NIV), first-line need of MV were associated with mortality; congestive heart failure and successful use of NIV were protective
Depuydt et al, 2004	Cohort, retrospective, single center	166	140/26	0/166	71	SAPS II score and diagnosis of AML were associated with mortality; female gender, endotracheal intubation <24 h of ICU admission, and bacteremia were protective
Soares et al, 2005 ³	Cohort, prospective, single center	463	444/19	359/104	64	Older age, poor performance status, cancer recurrence/progression, PaO ₂ /FIO ₂ ratio <150, SOFA score and airway/pulmonary invasion or compression by tumor
Azoulay et al, 2008 ⁷	Cohort, prospective, multicenter	110	110/0	NA	69	History of BMT, need for vasopressors or dialysis, intubation during ICU stay were associated with mortality
Lecuyer et al, 2008 ¹	Cohort, Retrospective, multicenter	1232	967/265	0/1232	55	SAPS II score, need of IPPV, renal replacement therapy and vasopressors, ARDS, shock, and coma were associated with ICU mortality
Adda et al, 2008 ¹	Cohort, Retrospective, single center	99	0/99	0/99	62	NIV failure and the number of hours on NIV were associated with mortality, and direct ICU admission and inaugural disease were protective
Depuydt et al, 2009	Cohort, retrospective, single center	91	67/24	0/91	78	SOFA and cancer-specific scores were associated with mortality; bacterial infection was protective
Combined	—	3727	3167/560	825/2471	66	—

Figura 3. Ratios de mortalidad e indicadores pronósticos publicados entre 1999-2009, en pacientes con necesidad de VMI en UCI¹³.

La mortalidad se modifica de acuerdo a variables multidimensionales, incluyendo características relacionadas con el paciente en términos de diagnóstico subyacente y comorbilidades, gravedad de la enfermedad aguda, nivel de apoyo en UCI y las políticas de la UCI (por ejemplo, los criterios utilizados para implementar la atención al final de la vida o para admitir el ingreso).

Las tasas generales de mortalidad hospitalaria oscilaron entre el 55% y el 83%, con un promedio del 66%. La mayoría de los estudios fueron centrados individualmente y realizados en instituciones especializadas. En general, las tasas de mortalidad fueron menores en los pacientes que recibieron VMNI (37%-75%), que en pacientes que recibieron VMI como estrategia de ventilación de primera línea (62%-83%). Además, el riesgo de muerte era mayor en pacientes que requirieron apoyo ventilatorio en el curso posterior de su ingreso en UCI^{18, 35,36}.

Los pacientes tradicionalmente han sido estudiados y agrupados en dos grandes categorías (tumores sólidos y neoplasias hematológicas).

En general, se consideró que las neoplasias hematológicas tenían mayor riesgo de mortalidad que pacientes con tumores sólidos. Sin embargo, estudios de la última década han documentado tasas de mortalidad similares en pacientes hematológicos (48%-85%) que oncológicos no hematológicos (48%-85%) con necesidad de VMI¹⁸. Además, el efecto del tipo o grupo de malignidad en el resultado a corto plazo, parecía ser insignificante cuando se ajusta para otros predictores de resultados en análisis multivariable. Incluso grupos específicos de pacientes como aquellos con leucemias, neoplasia de pulmón, y el cáncer de cabeza y cuello, tradicionalmente considerado como un mayor riesgo de muerte en casos de IRA, se ha descrito que experimentan mejoras considerables en tasas de supervivencia. Además, la mortalidad a corto plazo no está relacionada con la etapa en el momento del diagnóstico ni del estado de remisión (parcial o completa), pero es significativamente peor en pacientes con recidiva o progresión del cáncer^{37,38}. En contraste, los pacientes que han recibido TMO alogénico siguen siendo un subgrupo de pacientes con peor resultado, particularmente cuando se da enfermedad grave de injerto contra huésped, o coexisten disfunciones cardiovasculares, hepáticas o

renales. En contraste, los pacientes tratados con TMO autólogo tiene tasas de supervivencia más cercanas a los pacientes no trasplantados³⁶⁻³⁹.

La gravedad de los trastornos fisiológicos agudos y las disfunciones de los órganos son los principales predictores de mortalidad a corto plazo. Estos pacientes con frecuencia requieren VMI en el contexto de un fallo multiorgánico. Por lo tanto, el inicio de terapias adicionales de soporte vital, como el reemplazo renal, terapia con vasopresores, después de varios días en VMI indica que la situación clínica del paciente puede no estar respondiendo al tratamiento, anunciando mal pronóstico⁴⁰.

El envejecimiento se asocia con la reducción de la capacidad fisiológica y con mayor prevalencia de enfermedades crónicas, incluido el cáncer. Soares et al. informaron que la frecuencia de uso de VMI fue similar en pacientes con cáncer de 60 años o más y pacientes más jóvenes. El impacto de la edad en pacientes con cáncer críticamente enfermos es controvertido. Aunque algunos investigadores han descrito resultados relativamente peores en ancianos, en la mayoría de los estudios, la edad no era un factor de riesgo independiente para muerte. Sin embargo, está claro que en el paciente anciano con cáncer, la admisión en la UCI debe ser más selectiva.

Los pacientes con cáncer a menudo presentan comorbilidades graves que pueden tener implicaciones para sus resultados. En estos pacientes, la capacidad funcional y la autonomía se debe evaluar de manera individual y rutinariamente. La presencia de comorbilidades severas asociadas son determinantes principales de peor supervivencia a corto y largo plazo en pacientes oncológicos en UCI, incluidos aquellos que requieren VMI^{41,42}.

Evaluación de Resultados y Factores Pronósticos. Resultados a Largo Plazo.

Todavía hay información limitada sobre resultados a medio y largo plazo en pacientes con cáncer que necesitaron VMI durante su estancia en la UCI. En un gran estudio de 862 pacientes con cáncer (el 70% requirió VMI), la mortalidad a los 6 meses fue del 58%.

Sin embargo, la evaluación pronóstica ideal debe tener en cuenta aspectos distintos a la mortalidad, incluidos los relacionados con la salud, calidad de vida y autopercepción de la calidad de la atención; sin embargo, actualmente se carece de tal información. Síntomas como dolor, estrés, insomnio, depresión y ansiedad son frecuentes en pacientes que sobreviven a enfermedades críticas y pueden comprometer la funcionalidad futura del paciente y limitar la capacidad de trabajar y socializar. Quizás como consecuencia del pronóstico sombrío, los estudios en pacientes con cáncer se han centrado casi exclusivamente en la mortalidad como el resultado de interés^{42,43}.

Apoyo Ventilatorio Mecánico Invasivo y no Invasivo en IRA.

Considerando que el resultado final de la IRA depende de la reversibilidad de las causas subyacentes, es fundamental asegurar la supervivencia del paciente mientras se identifican y tratan esas causas.

La ventilación con presión positiva se puede administrar mediante intubación endotraqueal (es decir, VMI) o mediante una máscara nasal o facial (es decir, VMNI). En contraste con la VMI, la VMNI preserva la integridad de las funciones de las vías respiratorias superiores y los mecanismos de defensa (permitiendo tragar, toser y vocalizar) y disminuye la necesidad de sedación. Como consecuencia, la incidencia de neumonía asociada a ventilador es menor en pacientes expuestos a VMNI.

En un entorno de IRA hipercápnica, disfunción resultante del paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y en menor medida en el de cardiopatía con edema pulmonar, la VMNI se acepta como el modo inicial de ventilación de apoyo.

Varios ensayos controlados aleatorios que compararon VMNI administración de oxígeno suplementario, mediante máscara y/o cánulas nasales revelaron una reducción en la necesidad de intubación, una reducción de las complicaciones relacionadas con la intubación, una estancia más corta en la UCI, y mayor supervivencia asociada a su uso. Estos resultados alentadores han impulsado al uso de VMNI en otras categorías de pacientes que se presentan con IRA ,

como los pacientes que reciben terapia inmunosupresora o aquellos con tratamiento subyacente de una neoplasia maligna hematológica o sólida.

Se deben tener en cuenta varios factores al interpretar los resultados de estudios de soporte ventilatorio en pacientes con cáncer; algunos de estos pueden ayudar a explicar las diferencias entre los hallazgos de la intervención y algunos de los estudios observacionales. En primer lugar, se debe enfatizar que los estudios de intervención fueron diseñados para comparar el soporte respiratorio por VMNI con oxígeno suplementario solamente, y considerado la intubación como punto final. En contraste, la mayoría de los estudios observacionales, comparan pacientes tratados con VMNI o VMI como modo inicial de ventilación. Pacientes chocados, fueron excluidos de los ensayos de intervención, mientras que la inclusión de estos enfermos en estudios observacionales puede haber sesgado los resultados en detrimento de la VMI.

Concluye un estudio en pacientes críticos con leucemia mieloide aguda, una mortalidad más baja en VMNI inicialmente en comparación con los pacientes tratados con VMI. Todos los pacientes con VMI inicial se intubaron antes del ingreso en la UCI, lo que sugiere un deterioro clínico más profundo antes de iniciar la VMI.

En los estudios observacionales, el tiempo transcurrido hasta la admisión en la UCI sigue siendo desconocido y es probable que sea variable. Un retraso más largo para el inicio de VMNI es un predictor independiente de fallo de VMNI, lo que puede explicar las altas tasas de fracaso en los ensayos no convencionales.

El resultado y el uso inapropiado de VMNI no puede ser descartado. Como se relató anteriormente, la mortalidad en pacientes con cáncer tratados con VMI ha disminuido en los informes más recientes (figura 3)¹³. Esta mejora implica que, en pacientes con cáncer no paliativo, la VMI debe considerarse como el último recurso después de que todas las demás terapias han fallado, pero también puede ser considerado preferible como primera línea de terapia.

Como tal, el marco de las contraindicaciones para VMNI aplicables para la población general pueden requerir modificaciones para la población oncológica en estado crítico. Es fundamental la identificación de factores predictivos del

fracaso de la VMNI en pacientes con cáncer, como la mejora en la selección de pacientes.

En una población de 99 pacientes con cáncer que recibieron VMNI, el fracaso de esta fue significativo, asociado a un retraso en el inicio de la misma, un diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda por SDRA, y fallo orgánico extrapulmonar, es decir, necesidad de vasopresores y terapia de remplazo renal. Además, el aumento de la frecuencia respiratoria fue un predictor temprano de fallo en VMNI.

Aparte de las características del paciente, la tolerancia a la VMNI y, por ende, la tasa de éxito puede depender de la elección apropiada del tipo de ventilador, modo de ventilación, la interfaz paciente-ventilador y de la utilización de analgesia y/o sedación adecuada. Ningún estudio ha comparado diferentes ventiladores para VMNI o modos de ventilación en pacientes inmunocomprometidos⁴⁴⁻⁴⁷.

Ventilación Mecánica en Pacientes con Cáncer: Recomendaciones.

Usando los criterios de la Society of Critical Care Medicine se establecen unas recomendaciones. Aun faltando evidencia científica adecuada, está ampliamente respaldada por los datos disponibles y la opinión de expertos en cuidados críticos. La fuerza de la evidencia puede ser de ayuda para seleccionar la estrategia de ventilación inicial en pacientes con neoplasias malignas e IRA hipoxémica^{13,49}.

- a) Los pacientes con cáncer no paliativo que desarrollan hipoxemia ($PaO_2 / FiO_2 < 200$) deben ser considerados para VMNI en UCI (nivel 1). Demora de VMNI en pacientes hipoxémicos ha demostrado ser predictivo para el fracaso de VMNI, que en sí misma se asocia con un aumento de la mortalidad (Nivel 2).
- b) Algunos pacientes con cáncer no paliativo con IRA hipoxémica deben considerarse para VMI en lugar de VMNI: contraindicaciones para VMNI como se identifica en la población general (Nivel 1). Adicionalmente, pacientes con terapia de reemplazo renal, necesidad de vasopresores o que cumplan con los criterios de SDRA es más probable que falle VMNI

- (Nivel 2). Pacientes con causa reversible de IRA hipoxémica como edema pulmonar cardiogénico y en menor medida, neumonía pueden ser mejores candidatos para VMNI.
- c) Los pacientes con cáncer que desarrollan hipercapnia son candidatos para VMNI, basado en buenos resultados clínicos en pacientes no oncológicos como pacientes EPOC (Nivel 1). Sin embargo, se deben seguir las mismas contraindicaciones para VMNI y la concienciación sobre los factores de riesgo para el fracaso de la VMNI cuando se presenta IRA hipoxémica (Nivel 1).
- d) Se debe evitar VMNI prolongada. Fallo tardío de la VMNI ha demostrado ser un predictor independiente de mortalidad (Nivel 2). Aumento de la frecuencia respiratoria mientras es tratado con VMNI es un predictor temprano de fallo y debe orientar al médico para considerar convertir VMNI a VMI (Nivel 2). Además, paciente que presenta intolerancia a VMNI, no mejora dentro de las 6 horas iniciales, dependencia prolongada de VMNI (> 3 días), y una causa desconocida de IRA son factores de riesgo para fallo de VMNI y debería llevar a considerar la intubación de la vía aérea en su lugar (Nivel 2).

4. CIRUGIA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO.

Aunque se ha avanzado en la reducción de las tasas de incidencia y mortalidad y mejorado la supervivencia debido a los avances en medicina y una mejor selección de los pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse, hay pocos datos publicados sobre las características específicas de los procedimientos quirúrgicos.

La cirugía puede ser de carácter primario o por enfermedad metastásica, como consecuencia de complicaciones quirúrgicas, de la quimioterapia o radioterapia.

A medida que aumenta la esperanza de vida y avanza el tratamiento del cáncer, con más frecuencia enfermedades previamente mortales se cronifican, y el intensivista puede esperar enfrentarse con un mayor número de pacientes oncológicos sometidos a tratamientos quirúrgicos agresivos para propósitos curativos, aumentar la supervivencia o simplemente con intención paliativa. Muchos de estos pacientes son inmunocomprometidos y desnutridos, propensos a la infección, mala cicatrización de heridas, y disfunción orgánica debida a enfermedades preexistentes, así como a las terapias adyuvantes perioperatorias, que pueden incluir combinaciones de complicaciones sistémicas o regionales, quimioterapia, radioterapia, ablación de tumores (radiofrecuencia, criogénica, láseres enfocados, microondas), terapia hormonal, inmunoterapia o emergente terapia génica.

Los temas específicos de oncología quirúrgica son amplios y están fuera del alcance de este tesis, que se centra en los principales problemas de atención que afectan a pacientes oncológicos que ingresan en UCI⁵⁰⁻⁵².

Cuestiones Críticas. Disfunción respiratoria.

En los pacientes críticos, la intubación traqueal es considerablemente más difícil debido a factores tales como encefalopatía, disfunción respiratoria, secreciones orofaríngeas, inestabilidad hemodinámica, sangrado, vómitos y edema de las vías respiratorias. A medida que el número de laringoscopias e

intentos de intubación aumentan, también lo hacen de forma exponencial las complicaciones como hipoxemia, aspiración, bradicardia y la parada cardiorrespiratoria.

Los avances en laringoscopia óptica indirecta han mejorado la técnica de intubación traqueal, lo que permite que personal menos experimentado alcance rápidamente la competencia y supone una ayuda técnica a los médicos más experimentados para facilitar la gestión de la vía aérea difícil. La ventaja también radica en una colocación más fácil de la cabeza y cuello, con una mejor visualización de las cuerdas vocales, facilitando una intubación menos traumática y que requiere menos sedación. A diferencia de la laringoscopia directa, mediante la cual solo la persona que realiza la técnica ve la vía aérea, una pantalla visual le permite a un supervisor proporcionar respaldo, asistencia y garantía de la ubicación correcta del tubo endotraqueal^{53,54}.

En pacientes con tumores de la vía aérea superior, los laringoscopios ópticos, en comparación con la laringoscopia directa, permitieron mejorar la visualización de las cuerdas vocales según lo evaluado por los grados de Cormack y Lehane en aproximadamente el 80%⁵³⁻⁵⁵.

Normalmente, se puede llegar a la extubación del paciente dentro de las 24 horas posteriores a la intervención, existiendo casos donde puede fallar la extubación o necesitar permanecer con VMI. La causa de la insuficiencia respiratoria en el estado posquirúrgico es a menudo no cardiogénica. Edema pulmonar, ya sea lesión pulmonar aguda sutil (LPA) o casos más graves de SDRA³⁸. La aparición de infiltrados alveolares puede ser leve y pasado por alto en la radiografía de tórax. Aunque la insuficiencia respiratoria es a menudo atribuible a ello. Se debe probablemente a una respuesta inflamatoria sistémica a la lesión tisular y al traumatismo del procedimiento quirúrgico, y también puede ser causado por sepsis, hemorragia, y transfusiones de sangre, exacerbándose por la reanimación perioperatoria con líquidos, especialmente en pacientes hemodinámicamente inestables.

La aspiración es otra causa importante de neumonía y puede ocurrir intraoperatoria, pero es más frecuente después de la operación en pacientes con encefalopatía y disfunción gastrointestinal después de la cirugía abdominal,

a los que se ha retirado el tubo orotraqueal y sonda nasogástrica, y han presentado vómitos.

Un punto importante es la preocupación por descartar una embolia pulmonar^{25,26}, ya que el paciente oncológico se encuentra en un grupo de mayor riesgo de enfermedad tromboembólica. Sin embargo, la insuficiencia respiratoria se debe con más frecuencia a otras causas, como la aspiración o sepsis, a menudo secundaria a una fuente intraabdominal. Por esta razón, si un paciente está estabilizado para la realización de angiografía por TC de tórax, puede ser prudente incluir un TC abdominal y pélvico para evitar transportes múltiples de la UCI que no son seguros para el paciente crítico.

Otras causas de insuficiencia respiratoria incluyen la encefalopatía, agitación severa, atelectasia, edema pulmonar cardiogénico, neumotórax, empiema y polineuropatía del enfermo crítico. Otras enfermedades pulmonares preexistentes como el asma, EPOC y los efectos de la radioterapia y quimioterapia anteriores, que incluyen neumonitis, pleuritis, fibrosis intersticial y hemorragia pulmonar aumentarán las complicaciones respiratorias y el tiempo de VMI.

Los pacientes sometidos a cirugía de tórax pueden desarrollar neumotórax, derrames pleurales o hemotórax. Pueden insertarse intraoperatoriamente tubos torácicos, siendo estos pacientes más propensos a disfunciones extrapulmonares.

La no progresión en la retirada de la VMI a veces se atribuye a derrames pleurales, especialmente si son moderados o severos. Los efectos de la toracocentesis sobre las vías respiratorias, la mecánica y el intercambio de gases en pacientes que reciben ventilación mecánica dan como resultado una disminución significativa del trabajo realizado por el ventilador y en la presión del líquido pleural. El ultrasonido es útil para la detección de derrames y guía de toracocentesis diagnóstica y terapéutica. El diámetro menor de los catéteres es un beneficio agregado para la oncología, ya que estos pacientes con frecuencia tienen coagulopatías⁵⁶⁻⁵⁹.

En general, a los pacientes que no se les puede retirar la VMI después de 7 a 10 días de tratamiento en UCI, sin posibilidad de extubación inminente, se someten a una traqueotomía.

Inestabilidad Hemodinámica.

Muchos pacientes sometidos a cirugía tienen pérdidas significativas de volumen intravascular, por la exposición de superficie peritoneal, así como sangrado durante la cirugía prolongada, que puede ser masivo. La respuesta inflamatoria puede exacerbar el desarrollo de la distribución de fluidos en el tercer espacio. Las pérdidas significativas de líquido inflamatorio peritoneal continúan después de la operación, y es importante controlar la salida de los drenajes intraabdominales para detectar hemorragias, así como la cantidad de ascitis que debe ser reemplazada⁶⁰. Además de la pérdida de volumen durante la cirugía, los pacientes también pueden sufrir vasodilatación sistémica y un estado hiperdinámico, que conduce a hipotensión y taquicardia. Si el volumen intravascular es adecuado después de la reanimación intraoperatoria, la presión arterial puede ser normal. La taquicardia en el rango de 100 a 140 latidos por minuto no es infrecuente en el postoperatorio inmediato, y está relacionado con hipovolemia intravascular o es consecuencia del estado hiperdinámico. Si el volumen intravascular es adecuado, la presión arterial puede ser relativamente normal al inicio, y el ecocardiograma de cabecera demostrará precarga normal y contractilidad normal o hiperdinámica, mientras que los índices dinámicos de capacidad de respuesta de precarga, como la variabilidad de presión arterial sistólica será baja. Estos pacientes no suelen responder ni requieren de líquidos y si no hay complicaciones, la taquicardia se resuelve gradualmente en un período de 24 a 72 horas. Todavía es importante, sin embargo, continuar el mantenimiento adecuado del balance de fluidos.

En pacientes con hipotensión significativa, elevación postoperatoria de los niveles de lactato, o cualquier inestabilidad respiratoria o hemodinámica, se recomienda un examen en busca de signos de neumotórax, atelectasia pulmonar, sangrado de heridas o drenajes, y presión intraabdominal elevada, concurrente o seguida por ecografía a pie de cama. La ecografía del pulmón puede descartar rápidamente un neumotórax (presencia de deslizamiento del

pulmón), detectar atelectasia (aparición pulmonar ecogénica) y lesión intersticial temprana en enfermedades temporales como el edema pulmonar (líneas B verticales)¹³.

La ecografía cardíaca^{58,59} permite valorar un derrame pericárdico significativo y evaluar la precarga ventricular derecha e izquierda y la contractilidad. Si se sospecha trombosis pulmonar, se debe realizar una ecografía transesofágica para visualizar las arterias pulmonares proximales. Si se detecta un trombo, el diagnóstico es confirmado de inmediato sin necesidad de transportar a un paciente inestable a TC. Sin embargo, si es negativo, no descarta un émbolo más distal. Una ecografía junto a la cama también es valiosa para la detección de la obstrucción dinámica del tracto de salida ventricular. Es una situación reversible, donde se observa taquicardia, hipotensión y shock, que no responde al aumento de la dosis o el número de agentes inotrópicos. Además se puede desarrollar edema pulmonar, así como elevación del segmento ST en el electrocardiograma. La ecografía muestra una precarga severamente reducida con obliteración sistólica final del ventrículo izquierdo, contractilidad hiperdinámica y movimiento sistólico anterior (SAM) de la valva de la válvula mitral anterior. El SAM previene la eyección sistémica de sangre a través del tracto de salida aórtico. El tratamiento es administración de fluido y la retirada de inótrópos, por los cuales la obstrucción del tracto de salida desaparece, de ahí la designación de "dinámico". Es una entidad poco reconocida en la UCI, y es una de las ventajas de la ecografía.

Es importante asegurar una adecuada reanimación intravascular del volumen antes de recurrir a vasopresores que pueden empeorar la perfusión y la función de los órganos, especialmente en el entorno de agentes quimioterápicos nefrotóxicos o contraste intravenoso. Por otro lado, en un paciente con insuficiencia renal inminente o en desarrollo, con empeoramiento de la hipoxemia debido a SDRA³⁸ puede ser prudente evitar la sobrecarga de volumen y limitar el volumen a lo necesario para asegurar una adecuada perfusión. La ecografía junto a la cama o las medidas no invasivas de índices dinámicos de respuesta a fluidos pueden ser útiles para guiar la reanimación. La medición de la presión venosa central no refleja el volumen vascular, la precarga del ventrículo derecho o la capacidad de respuesta al volumen, y no

debe ser utilizada para guiar el manejo de fluidos. Las mediciones seriadas de lactato son una excelente medida de la respuesta y la adecuación de la reanimación, y la disminución de lactato está asociado con menor mortalidad. Aunque se recomienda el uso de la saturación de oxígeno venoso central o mixta para evaluar la adecuación de reanimación, en el paciente crítico con sepsis, puede ser confusamente normal o incluso elevado frente a la hipoperfusión regional, y no se correlaciona con el gasto cardíaco. La diferencia de dióxido de carbono venoso o mixto y el arterial, se correlaciona con la perfusión y el gasto cardíaco y, si está elevada (VA CO 2 normal es <6), puede indicar un bajo gasto cardíaco, estado hipermetabólico e hipoperfusión⁶¹.

Hemorragia y Coagulopatía.

Las complicaciones hematológicas son frecuentes en los pacientes oncológicos.

La ratio normal internacional (INR) y la trombocitopenia no se tratan con transfusión a menos que haya sangrado activo o cirugía inminente. En tales casos, el objetivo para el nivel de plaquetas es por lo general, más de 50,000 y el INR menos de 2.0, dependiendo del procedimiento y preferencias del cirujano^{25,26}.

Es necesaria una estrecha vigilancia para detectar signos de hemorragia en el postoperatorio inmediato y tardío. La hemorragia, puede manifestarse como dificultad respiratoria, inestabilidad hemodinámica, flujo de líquido hemorrágico o sangre franca en los drenajes, aumento de la distensión abdominal, sangrado de la herida, o combinaciones de estos. El sangrado intestinal se puede detectar en la sonda nasogástrica, la ostomía o el recto. Las mediciones de hemoglobina seriadas, eventualmente disminuyen o no aumentan de manera apropiada especialmente si el sangrado es agudo. La comunicación entre el intensivista y el cirujano es necesaria para evitar retrasos en intervenciones operativas que pueden ser necesarias para identificar y controlar la fuente del sangrado⁶⁰⁻⁶².

El acceso venoso percutáneo a menudo es más problemático en pacientes oncológicos quirúrgicos. Aunque se prefieren vena yugular interna y subclavia

sobre accesos femorales, debido a la probable trombosis inferior y los riesgos de infección, la elección final es dictaminada por los sitios disponibles, que ofrecen el acceso más seguro y más rápido.

Los catéteres de mayor diámetro y longitud limitada que permiten una infusión rápida son preferibles en los momentos críticos. Con el aumento de la incidencia de trombosis venosa, es más común encontrar pacientes con filtros de vena cava inferior y se debe tener cuidado de no insertar el alambre guía más allá de unos 15 cm para evitar el atrapamiento del cable en el filtro.

Recientemente se ha incrementado el uso de catéteres centrales de inserción periférica (PICC), que permite administrar medicamentos de forma centralizada pero cuya inserción periférica suele ser en las venas de extremidades superiores braquial, basílica o cefálica y no conlleva el riesgo de neumotórax, hemotórax o hematoma de cuello. La principal limitación de los PICCs en los pacientes gravemente enfermos son su pequeño orificio y larga longitud que imposibilitan la infusión rápida de fluidos y hemoderivados.

Debido a las dificultades mencionadas anteriormente con el acceso venoso central, la incidencia de complicaciones mecánicas tales como neumotórax, hemotórax, mala posición del catéter, la punción arterial son mayores en esta población de pacientes. La tasa aumenta con el número de punciones percutáneas, con una tasa del 54% cuando se requieran más de 2 pinchazos. Se ha encontrado que la utilización de la ecografía disminuye el número de pinchazos con la aguja y aumenta la tasa de éxito del primer intento. Disminuye también el tiempo que lleva completar el procedimiento. Además, la exploración previa puede ayudar a identificar los sitios más factibles (venas más grandes con arterias alejadas de la trayectoria de la aguja proyectada) y eliminar aquellos con vasos ausentes o trombos. La ecografía hace que yugular interna o femoral sean más adecuados en la coagulopatía severa.

El principal determinante de las complicaciones hemorrágicas secundarias a la inserción percutánea es la experiencia del médico utilizando técnicas de inserción adecuadas. Estos hallazgos indican que el uso de componentes sanguíneos para la corrección de la coagulopatía antes del procedimiento no es necesario, excepto en aquellos pacientes con las anomalías hemostáticas

más graves. El uso del ultrasonido, puede reducir aún más los riesgos de complicaciones hemorrágicas y por lo tanto, la corrección profiláctica.

En el paciente con coagulopatía severa, la exudación de sangre en el sitio de inserción es común. El sangrado continuo que requiere cambios frecuentes de apósito puede ocasionalmente ser un problema importante. Este problema puede ser aliviado o prevenido al no usar un bisturí antes de avanzar el dilatador de la piel. Si rezuma significativamente los agentes hemostáticos locales pueden ser útiles para reducir el sangrado en el lugar de inserción.

Es muy importante el cuidado meticuloso de los sitios de inserción del catéter, uso de clorhexidina, barrera estéril, inserción por un equipo experimentado, evitando el reemplazo rutinario de catéteres centrales, y el uso de antibióticos o antisépticos impregnados en catéteres venosos si la tasa de bacteriemia asociada a la línea central es alta^{13,63}.

Complicaciones Quirúrgicas: Abdomen Agudo y Control del Foco.

Las complicaciones quirúrgicas más comunes son fugas anastomóticas, perforación intestinal, abscesos y sangrado intraabdominal.

Los pacientes en tratamiento con esteroides, la desnutrición o las enfermedades inflamatorias hacen que sean más propensos a estas complicaciones.

El aumento del riesgo de contaminación intraabdominal, incluso en ausencia de una fuga anastomótica o perforación intestinal, puede manifestarse como peritonitis, infección de herida o el desarrollo de abscesos intraabdominales.

El embalaje que se deja en el lugar, para controlar el sangrado intraoperatorio masivo es un medio para el crecimiento de bacterias, que aumenta significativamente el riesgo de sepsis intestinal. Otras complicaciones importantes incluyen íleo parálisis prolongado, fuga biliar, pancreatitis, dehiscencia de la herida abdominal, colecistitis, isquemia mesentérica de flujo bajo secundario a sepsis en sí, trombosis de la vena mesentérica, trombosis de la vena porta o intestino encarcerado y obstrucción intestinal.

La causa más común de mortalidad en las UCI quirúrgicas es la sepsis que conduce a disfunción orgánica múltiple.

El desafío en el paciente oncológico quirúrgico en estado crítico es asegurar que el control del foco no se pasa por alto y se identifica y trata rápidamente, porque no importa el tratamiento antibiótico y el apoyo hemodinámico, si falta el control del foco. El intensivista debe determinar si el foco de la sepsis es una complicación médica, por ejemplo, una infección adquirida en el hospital, como neumonía asociada a ventilador, o es causada por una complicación intraabdominal o quirúrgica. Esta detección suele ser muy difícil. Proceso que se hace aún más difícil por la anormalidad de las respuestas fisiológicas a la lesión e inflamación en los pacientes críticos.

La presentación clásica de sepsis intraabdominal puede no aparecer y manifestarse como encefalopatía inexplicable, empeoramiento del intercambio de gases, SDRA³⁸, disfunción renal aguda, con exploración anodina del abdomen. Leucocitosis y fiebre no están presentes en muchos casos, y no se debe confiar en ellos para descartar sospecha de sepsis.

Una búsqueda cuidadosa de las fuentes de sepsis incluye un examen físico completo, incluida la inspección de la orofaringe para detectar úlceras o lesiones similares a candidiasis bucal, de la piel y heridas quirúrgicas por signos de induración y eritema. Celulitis de sitios de inserción de catéter o fascitis necrotizante. Debito de drenajes abdominales (por ejemplo, fugas), calidad (bilis, pus, sangre, mal olor) y apariencia de ostomías.

Pruebas de laboratorio estándar, incluye recuento completo de células sanguíneas, pruebas de función renal y hepática, análisis de orina y hemocultivos. En pacientes con ascitis, realizar paracentesis diagnóstica.

Debido a que los hallazgos físicos abdominales a menudo están alterados o ausentes, el TC ha adquirido una importancia creciente en la identificación de colecciones libres, abscesos, hematomas, íleo, sitios de obstrucción, aire libre, gas en la pared intestinal (neumatosis intestinal) o vena porta, y trombosis mesentérica. La ecografía a pie de cama, aunque no tan sensible como TC es una opción en el paciente inestable.

A menudo la fuente de la sepsis no está clara, y debe hacerse reexploración quirúrgica. Si el paciente se está deteriorando, y el estado no mejora con cuidados intensivos, el intensivista necesita mantener un alto índice de sospecha de sepsis intraabdominal y un canal abierto de comunicación con el cirujano para determinar si está indicada la reexploración^{13, 64}.

Nutrición.

Los pacientes oncológicos generalmente están desnutridos antes de la cirugía debido al efecto catabólico del tumor en sí y las complicaciones de la obstrucción intestinal si la presentara. Se prefiere la ruta enteral para preservar la integridad intestinal y para simplificar el manejo glucémico. Sin embargo, la carcinomatosis peritoneal y la cirugía gastrointestinal a menudo retrasan el inicio de la alimentación enteral debido a íleo postoperatorio, sepsis, espera de anastomosis gastrointestinal, y complicaciones intraabdominales como fugas anastomóticas, obstrucciones y fistulas.

Una alimentación entérica requiere en enfermos críticos, 20-30 kcal / kg de peso corporal ideal para cubrir su gasto energético diario. En condiciones de estrés severo, los requisitos pueden acercarse a 30 kcal / kg. peso. Debido a que estos pacientes ya están desnutridos, si hay retrasos en el inicio de la alimentación enteral de más de 2 a 3 días después de la operación, se debe anticipar a esta situación e iniciar nutrición parenteral^{65,66}.

5. DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO.

Los pacientes con cáncer tienen una mayor tendencia a adquirir infecciones que la población general. El paciente oncológico en estado crítico tiene alto riesgo de padecer infecciones y sus complicaciones resultantes. Múltiples factores son responsables de este mayor riesgo. Además de los complejos tratamientos para el cáncer, la interrupción de las barreras físicas incluyendo mucosas y tegumentos, neutropenia, disfunción inmune (celular y humoral), esplenectomía, presencia de catéteres vasculares permanentes y los efectos de los tumores locales que contribuyen al aumento del riesgo de infección.

En esta población, los organismos con bajo potencial de virulencia son capaces de causar una morbilidad y mortalidad significativa. Los cánceres hematológicos son más propensos a desarrollar sepsis en comparación con tumores sólidos y tienen una mayor mortalidad.

A menudo se relaciona con el sitio anatómico del tumor primario. Es más común encontrar infecciones respiratorias en pacientes con cáncer de pulmón e infecciones genitourinarias en pacientes con cáncer de próstata^{67,68}.

Disfunción celular.

- a) Inmunidad natural. La primera línea de defensa celular del huésped es el sistema inmune innato (o natural), que se compone en parte de células fagocíticas incluyendo neutrófilos, monocitos, células dendríticas, y macrófagos tisulares. Estas células defienden al huésped de los gérmenes, de manera no específica a través del reconocimiento de moléculas asociadas a patógenos, patrones celulares que incluyen lipopolisacáridos y peptidoglicanos únicos, ácidos lipoteicoicos y mananos. Los mecanismos de defensa incluyen la fagocitosis, liberación de oxidantes y mediadores no oxidativos, activación del complemento y liberación de citoquinas a otros elementos del sistema inmunológico. Los neutrófilos representan la mayor proporción de fagocitos, son la célula

primaria para llegar al sitio de la infección y tienen el mayor grado de estrés oxidativo. Los defectos de los neutrófilos pueden ser cuantitativos o cualitativos. Agentes quimioterápicos tales como melfalán, busulfán, metotrexato, carboplatino, cisplatino, paclitaxel, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido conducen a la neutropenia por supresión directa de la médula ósea. Radioterapia, glucocorticoides e hiperglucemia, pueden alterar la función de los neutrófilos y retrasar la recuperación de estos. Los tres factores que son importantes para determinar el riesgo de infección asociada, son la tasa de disminución de neutrófilos, grado de neutropenia (neutrófilos absolutos), y duración de la neutropenia.

- b) Inmunidad adaptativa. El sistema inmunitario adaptativo (o adquirido) representa un sistema más especializado y que se puede dividir en dos mecanismos separados: humoral (linfocitos B, inmunoglobulinas y sistema del complemento) y celular mediada (linfocitos T y células presentadoras de antígeno). Además, estas respuestas mantienen una memoria inmunológica que no tiene el sistema inmune innato. Las células B producen inmunoglobulinas que se unen a antígenos extraños extracelulares, incluyendo patógenos bacterianos, virales y ciertos hongos. Pacientes con defectos de células B, incluyendo leucemia linfocítica crónica (LLC), mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom y trasplante alogénico hematopoyético de células madre (TCMH), son susceptibles a infecciones por organismos encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo B y *Neisseria meningitidis*. Además, la quimioterapia y la radiación pueden aumentar el riesgo de infección. El anticuerpo monoclonal rituximab, usado para tratar tumores malignos de células B, puede predisponer a infecciones por bacterias encapsuladas y virus del herpes hasta varios meses después del tratamiento. Alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal utilizado para el tratamiento de segunda línea de la LLC de células B y el linfoma de células T, aumenta el riesgo de infección de *Pneumocystis jirovecii*, los hongos y cytomegalovirus (CMV). Los receptores de células T, en contraste con las inmunoglobulinas, se muestran en la superficie de las células T y permiten la destrucción de

patógenos intracelulares por reconocimiento de histocompatibilidad, activan los fagocitos, regulan la producción de inmunoglobulina de las células B y la citotoxicidad mediada por células T. Enfermedades malignas como la LLC, leucemia de células T, linfoma, enfermedad de Hodgkin, timoma, y TCMH se asocian a alteración de la función de las células T. Agentes quimioterapéuticos, como fludarabina, cladribina, ciclofosfamida, metotrexato y corticosteroides pueden llevar a linfopenia y disfunción linfocítica⁷⁰⁻⁷².

Neutropenia Febril.

La fiebre en pacientes neutropénicos es una urgencia oncológica que requiere la administración rápida de antibióticos apropiados. La mortalidad es alta cuando la administración se retrasa. A pesar de las mejoras en la supervivencia a largo plazo, las infecciones siguen siendo una complicación común de la terapia del cáncer y son responsables de la mayoría de las muertes asociadas a la quimioterapia.

La fiebre en pacientes neutropénicos se define como una temperatura oral única mayor o igual a 38.3 C (101 F) o una temperatura mayor o igual a 38.0 (100.4 F) durante más de 1 hora. La neutropenia se define como un recuento de neutrófilos de menos de 500 células / mm³ o un recuento de menos de 1000 células / mm³ con previsión de disminuir a menos de 500 células / mm³.

Se debe incluir en la valoración de estos pacientes una historia completa y examen físico con atención a signos y síntomas sutiles. Indicadores de inflamación pueden ser mínimos o ausentes en pacientes con neutropenia grave, especialmente si se acompaña de anemia. Por lo tanto, la búsqueda cuidadosa de focos de infección debe incluir el examen de la cavidad buconasal, faringe, perineo y anal. Se deben realizar recuentos sanguíneos completos, urea, creatinina, panel hepático y radiografía de tórax. El TC de alta resolución (TCAR) revelará evidencia de neumonía en más de la mitad de los pacientes neutropénicos febriles que tienen hallazgos normales en las radiografías de tórax. Para todos los pacientes que tienen catéteres intravasculares, se deben obtener hemocultivos, simultaneados con extracción

de una vena periférica. Si el sitio de entrada de un catéter se inflama o drena, el líquido exudado debe cultivarse. Los cultivos de muestras de orina también están indicados si hay signos y síntomas del tracto urinario.

Los cultivos de heces y líquido cefalorraquídeo (LCR) deben considerarse guiados por síntomas y examen físico.

Niveles de proteína C reactiva, interleucina (IL) -6, IL-8 y procalcitonina pueden verse afectados en pacientes neutropénicos febriles.

Determinar el riesgo clínico de los pacientes con fiebre neutropénica es esencial para ayudar a la identificación de aquellos pacientes subsidiarios de tratamiento antibiótico ambulatorio y estratificar a las personas que pueden beneficiarse de terapia antifúngica empírica⁷³⁻⁷⁵.

Las infecciones bacterianas son las causas más comunes y al menos en la mitad estas, con recuentos de menos de 100 células / mm³ tienen bacteriemia.

Los organismos que causan bacteriemia se enumeran en la figura 4³.

Cocos/Bacilos Gram +	Cocos/Bacilos Gram -	Cocos/Bacilos Anaerobios
<i>Staphylococcus spp</i> <ul style="list-style-type: none"> • Coagulasa negativo (<i>S. epidermidis</i>) • Coagulasa positivo (<i>S. aureus</i>). 	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella spp</i> <i>P. aeruginosa</i>	<i>Bacteroides spp</i> <i>Clostridium spp</i> <i>Fusobacterium spp</i>
<i>Streptococcus spp</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>S. viridans</i> • <i>S. pneumoniae</i> • <i>S. pyogenes</i> 	<i>Acinetobacter spp</i> <i>Enterobacter spp</i> <i>Proteus spp</i> <i>S. maltophilia spp</i>	<i>Peptococcus spp</i> <i>Peptoestreptococcus spp</i>
<i>E. faecalis/ faecium</i>		
<i>Corynebacterium spp</i>		
<i>L. monocytogenes</i>		

Figura 4. Bacterias más comunes implicadas en episodios de neutropenia febril³.

Los hongos son causas comunes en infecciones secundarias en pacientes que recibieron antibióticos de amplio espectro. Los focos primarios de infección son el tracto gastrointestinal, dispositivos de acceso vascular, y los pulmones.

El espectro de infecciones bacterianas que ocurren en neutropenia febril ha cambiado en las últimas tres décadas. En los años 70 y 80, los bacilos gramnegativos entéricos, como las especies de *Escherichia coli*, *Pseudomonas* y *Enterobacter* predominaron siendo los agentes etiológicos en 60% a 70% de los casos. En la década de 1990, comenzaron las infecciones grampositivas, superando en número a las infecciones gramnegativas. Las razones del cambio podrían ser atribuibles al uso rutinario de catéteres venosos centrales (CVC), uso de profilaxis con quinolonas y mayor uso de inhibidores de la bomba de protones. Se produce bacteriemia anaerobia en menos del 5%, de pacientes que tienen neutropenia febril y no ha cambiado en los últimos 30 años.

La aparición de gérmenes nosocomiales resistentes también ha tenido un impacto en las infecciones en pacientes neutropénicos. Particularmente, *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) y los *enterococos* resistentes a la vancomicina continúan aumentando en frecuencia. Este aumento ha tenido un impacto significativo en la elección de tratamientos antimicrobianos. Otro grupo de organismos que se ha encontrado cada vez más como causa de bacteriemia en pacientes con cáncer es *Streptococcus viridans*. La fuente de infección es la orofaringe en el contexto de mucositis y podría manifestarse como síndrome de shock tóxico. Las infecciones causadas por organismos fúngicos continúan teniendo un impacto significativo en mortalidad en pacientes con cáncer. Los factores de riesgo más comunes para la infección por hongos incluyen, el uso previo de esteroides y antibióticos, edad avanzada, daño tisular, intensidad de la quimioterapia y presencia de un catéter central permanente. *Cándida* sigue siendo la especie más común de infección por hongos en pacientes neutropénicos, seguido por especies de *Aspergillus*. La candidemia es más frecuentemente causada por *Candida albicans* seguido de *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*. *Aspergillus fumigatus* es la especie más común de *Aspergillus* que causa enfermedad invasiva.

El tratamiento antibiótico empírico se debe administrar de inmediato a todos los pacientes que están neutropénicos al inicio de la fiebre. En la selección del

régimen antibiótico inicial, uno debe considerar el tipo, la frecuencia de aparición y la susceptibilidad de los antibióticos a aislamientos bacterianos recuperados de otros pacientes en el mismo hospital.

La monoterapia con ceftazidima debe evitarse debido a la resistencia a través de B-lactamasas de espectro extendido y B-lactamasas tipo 1. Quinolonas o aminoglucósidos en monoterapia no se recomiendan como elección inicial. El determinante más importante de la interrupción exitosa de los antibióticos es el recuento de neutrófilos mayor o igual a 500 células / mm³, si los pacientes permanecen afebriles por más de 48 horas, y si no se identifica una infección. Por otro lado, si se encuentra una etiología específica, los antibióticos apropiados se continúan por un mínimo de 7 días. Por lo general, no hay indicaciones para el uso empírico de medicamentos antivirales en el tratamiento de pacientes con neutropenia febril a menos que haya evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad viral. El uso rutinario de la transfusión de granulocitos generalmente no se recomienda. Utilizar factores estimulantes de colonias puede acortar la duración de la neutropenia pero no reducir la duración de la fiebre, el uso de antimicrobianos o la disminución de infecciones. Además, los factores estimulantes de colonias pueden facilitar esplenomegalia y potencialmente aumentar el riesgo de ruptura esplénica^{13,73-75}.

Infecciones Respiratorias.

La neumonía es una complicación común que se observa en pacientes con cáncer, particularmente los que tienen neutropenia. Los infiltrados pulmonares se observan en 15% a 25% de los pacientes que tienen neutropenia profunda después de la quimioterapia intensiva y están asociados con un riesgo particularmente alto de mortalidad^{76,77}.

Los patógenos bacterianos son la causa más común de infecciones respiratorias que se complican. Los grampositivos incluyen *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae* y *Enterococcus faecalis*, mientras que *E. coli*, *P. aeruginosa* y *Klebsiella* spp son los patógenos gramnegativos más comunes. La malignidad subyacente y los defectos inmunes asociados aumentan el riesgo de tipos específicos de infecciones. La neumonía por *S.*

aureus es común en pacientes que reciben antibióticos profilácticos contra bacterias gramnegativas, ancianos, diabéticos, alcoholismo, y durante las epidemias de gripe. La neumonía por *S. viridans* es común en pacientes que tienen leucemia y que tienen mucositis después de la terapia con altas dosis de citarabina. *S. pneumoniae* y *H influenza* se ven comúnmente en el mieloma múltiple y la LLC. *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae* las padecen pacientes con neutropenia o leucemia.

El diagnóstico de neumonía bacteriana se confirma mediante la realización de cultivos cuantitativos de secreciones respiratorias inferiores (aspirado bronquial [BAS], lavado broncoalveolar [BAL], o muestras de cepillado protegidas) para definir la presencia de neumonía y el patógeno etiológico. Las especies de *Legionella* son reconocidas como patógenos oportunistas que causan enfermedades graves en hospedadores inmunosuprimidos. *L. pneumophila* serogrupo 1 parece ser más virulenta que otros serogrupos, sin embargo, las especies de *Legionella* no neumófilas son frecuentes en los sistemas de agua potable de hospitales y puede ser una causa de infección en hospitales. *Stenotrophomonas maltophilia* se observa habitualmente en pacientes con cáncer de pulmón, ventilación mecánica prolongada, neutropenia y aquellos que recibieron antibióticos de amplio espectro, o tienen leucemia. *Nocardia* son bacilos grampositivos aerobios y ramificados débilmente ácidos y que frecuentemente causan neumonía necrotizante y cavitación en pacientes inmunosuprimidos. La infección con especies de *Nocardia* se asocia con una alta mortalidad⁷⁶.

La tuberculosis (TBC) diseminada se manifiesta en pacientes inmunocomprometidos, particularmente leucemia, y se asocia con una alta tasa de mortalidad. El diagnóstico de TB implica la detección de micobacterias en muestras biológicas. La infección por *Rhodococcus equi* debe considerarse junto con infecciones por *M. tuberculosis* y *Nocardia* en el diagnóstico diferencial de cavidades o neumonía nodular en pacientes inmunocomprometidos.

La neumonía asociada a ventilación (NAV) es difícil de diagnosticar en pacientes que tienen cáncer, que a menudo se presenta con neutropenia y trombocitopenia refractaria.

Los virus comunes que causan infección respiratoria incluyen influenza, parainfluenza, virus respiratorio sincitial (VRS), CMV, y VHS. VRS representa del 30% al 49% de todos los respivirus en pacientes que están inmunocomprometidos y tienen enfermedades hematológicas. Generalmente se presenta con síntomas de tracto respiratorio superior y puede progresar a neumonía fatal en aproximadamente el 60% de los casos; Tasa que ha disminuido considerablemente debido a un diagnóstico más temprano y una terapia más agresiva. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es más sensible que las pruebas de antígeno y podrían ser útiles en pacientes con alta eliminación del virus.

La infección por CMV y la neumonía son más habituales en pacientes con linfoma o leucemia. El riesgo de infección aumenta con el uso de agentes, como la citarabina y fludarabina, tratamiento con supresores de células T, como los esteroides y el metotrexato y uso de fármacos que agotan las células T, como rituximab y alemtuzumab. La reactivación de VHS latente es común en pacientes que tienen neutropenia como ocurre durante la quimioterapia de inducción y en pacientes con linfoma, leucemia aguda, así como durante la fase de acondicionamiento del TCHS.

Las infecciones causadas por otros virus, como influenza y parainfluenza, también son vistas. El predictor más importante de mortalidad en la neumonía por influenza es la linfopenia. Una PCR específica de muestras de lavado nasal es muy sensible para un diagnóstico rápido⁷⁷.

En las infecciones por hongos, la aspergilosis se adquiere generalmente por inhalación de conidios de *Aspergillus* y la manifestación común es la neumonía. La aspergilosis pulmonar invasiva puede ocurrir en pacientes neutropénicos y comúnmente cursan con una mortalidad muy elevada. El TC de tórax generalmente muestra lesiones periféricas pequeñas, redondas y densas que incrementan de tamaño con el tiempo. El signo del halo es el primer signo confiable de infección durante la neutropenia y tiene una alta especificidad y baja sensibilidad. Por otro lado, presentar cavidades es más frecuentes en pacientes que no presentan neutropenia. *Aspergillus* en muestras de esputo que pueden representar colonización y no necesariamente indican infección. La contaminación puede ocurrir durante el muestreo broncoscópico o durante el

manejo de las muestras en el laboratorio. Cultivos microbiológicos de *Aspergillus* de BAL son positivos en menos de un tercio de los pacientes. El estándar de oro es la detección de hifas por examen histopatológico o citopatológico de una muestra de biopsia de tejido pulmonar, ya sea mediante cirugía toracoscópica asistida por video o biopsia transbronquial. El papel del galactomanano sérico en la detección inicial de aspergilosis pulmonar no está claro. El diagnóstico precoz es difícil; sin embargo, el reconocimiento temprano y el tratamiento antifúngico rápido son clave para mejorar la supervivencia^{78,79}.

Las especies de *Fusarium*, un hongo distribuido en el suelo y las plantas afecta más comúnmente a pulmones y piel. Las manifestaciones pulmonares son similares a las de *Aspergillus*.

La neumonía por *P. jirovecii* es menos común entre los pacientes con cáncer, incluidos aquellos que se han sometido a TCMH en comparación con pacientes que tienen SIDA. La incidencia en pacientes con neoplasias hematológicas fue mayor que la incidencia entre los pacientes que tenían tumores sólidos. La mayoría de los episodios de neumonía por *Pneumocystis* se presentan en leucemia o linfoma. Los corticosteroides son un factor de riesgo importante para la *Pneumocystis*, particularmente entre pacientes que tienen tumores sólidos. Otros factores predisponentes incluyen la intensidad de quimioterapia y bajo recuento de CD4. La coinfección por CMV es común en estos pacientes. Las características de neumonía por *Pneumocystis* son los infiltrados intersticiales bilaterales⁸⁰.

Con respecto a la infección por parásitos, *Strongyloides stercoralis* es un nematodo intestinal que causa infecciones fatales oportunistas en huéspedes inmunocomprometidos, particularmente después de la terapia con esteroides. Las infecciones y la diseminación generalizada de las larvas pueden conducir a neumonitis hemorrágicas (debido a la lesión de la mucosa inducida por la larva durante la migración), enteritis y bacteriemia gramnegativa. El diagnóstico se basa en demostrar los organismos en muestras de heces o por citología en un esputo. La mortalidad por estrongiloidiasis diseminada se acerca al 80%¹³.

Infecciones Gastrointestinales.

Normalmente, el tracto GI actúa como una barrera para el medio ambiente externo. La mucosa conduce a la translocación de patógenos entéricos. Factores de riesgo de infección en los pacientes con cáncer incluyen trastornos mecánicos, como mucositis, quimioterapia, radioterapia, disfunción inmune, flora microbiana alterada, cirugía, alteración de la motilidad, y exposición a los antimicrobianos. Los pacientes con cáncer incluyen la tiflitis, diarrea asociada a *Clostridium difficile*, y la candidiasis hepatoesplénica¹³.

La tiflitis (también conocida como enterocolitis neutropénica, enterocolitis necrotizante, enteropatía péptica o síndrome ileocecal), se presenta con mayor frecuencia después de quimioterapia en leucemia aguda, pero también se ha informado en pacientes que tienen neoplasias hematológicas no tratadas, neutropenia por otras causas y en aquellos que reciben terapia inmunosupresora para tumores sólidos.

La patogenia precisa es poco conocida, pero la quimioterapia, neutropenia y la disfunción inmunitaria, son probable causa de edema de la mucosa, ulceración, necrosis y hemorragia focal en íleon terminal, ciego y colon derecho. Agentes, como el arabinósido de citosina (ara-C) y etopósido (VP-16), han sido más comúnmente implicados, sin embargo, agentes como vinorelbina, docetaxel, paclitaxel, carboplatino, gemcitabina, 5-fluorouracilo, vincristina, doxorubicina, metotrexato, y la ciclofosfamida también se han asociado.

Los pacientes con tiflitis cursan con fiebre, dolor en el cuadrante inferior derecho, diarrea, distensión abdominal o menos frecuente náuseas y vómitos, o una masa palpable en el cuadrante inferior derecho. TC o ecografía son las modalidades preferidas y demuestran engrosamiento de la pared intestinal o neumatosis. El manejo inicial de la tiflitis incluye un reposo estomacal estricto, descompresión nasogástrica, fluidos intravenosos, considerar nutrición parenteral total, terapia antimicrobiana (empíricamente o basada en resultados de hemocultivos) y revisión por cirugía. La terapia antimicrobiana debe proporcionar cobertura de gramnegativos entéricos, con una combinación de b-lactamasa de espectro extendido, carbapenem o cefalosporina de cuarta generación más metronidazol. Metronidazol debe ser añadido cuando hay

sospecha de *C. difficile*. Coberturas antimicóticas empíricas para *Candida* también deben considerarse^{81,82}.

La diarrea asociada a *Clostridium* es mediada por toxinas y se presenta con mayor frecuencia en ancianos, pacientes que reciben antibióticos o quimioterapia y su prevalencia es creciente. Se caracteriza por la resistencia a las fluoroquinolonas y se asocia con una mayor producción de toxinas.

La exposición previa a antibióticos, la cirugía intestinal o la quimioterapia pueden alterar la flora intestinal normal y predispone a la colonización por *C. difficile*. Además, la hospitalización prolongada de más de 4 semanas puede aumentar la tasa de adquisición.

Los pacientes pueden presentar diarrea leve a grave, fiebre, leucocitosis y dolor abdominal. Los casos severos cursarán con pseudomembranas en el colon, megacolon tóxico, (que puede presentarse sin diarrea), perforación, sepsis, shock y muerte.

Se debe sospechar de todos los pacientes hospitalizados que tienen cáncer que desarrollan diarrea, especialmente aquellos que tienen neutropenia. Debe realizarse una endoscopia para identificar pseudomembranas en pacientes donde se requiere un diagnóstico rápido, si las pruebas de heces no son lo suficientemente específicas, si hay íleo sin diarrea, o si se están considerando otros diagnósticos. La endoscopia debe evitarse en el contexto de la neutropenia.

Metronidazol (ya sea oral o intravenoso) representa el fármaco inicial de elección, mientras que se debe usar vancomicina oral para la enfermedad grave. La terapia dual puede ser beneficiosa en la enfermedad fulminante. En 14 días se resolverá en más del 90% de los casos, sin embargo, del 5% hasta el 30% de los pacientes pueden tener una recaída en 1 a 2 semanas debido a una infección por el organismo original o la reinfección por una nueva cepa. El enema de vancomicina puede ser usado cuando la administración oral no es posible y el tratamiento con metronidazol no es óptimo o en casos graves. Para pacientes con enfermedad fulminante o megacolon tóxico, sin respuesta al tratamiento o sospecha de perforación, colectomía subtotal con ileostomía puede ser necesario. Se debe evitar el uso de antidiarreicos o narcóticos

debido a la probable retención de toxinas y posible desarrollo de megacolon tóxico. Agentes como la rifaximina se están sometiendo a pruebas clínicas^{83,84}.

La candidiasis hepatoesplénica, también conocida como candidiasis crónica diseminada, típicamente ocurre en pacientes leucémicos febriles con neutropenia después de recibir quimioterapia.

Los pacientes desarrollan fiebre, dolor en el cuadrante superior derecho y fosfatasa alcalina elevada. Algunos pacientes pueden tener hepatomegalia o esplenomegalia.

Los hemocultivos son negativos en la candidiasis hepatoesplénica y el diagnóstico requiere ecografía, TC o RMN una vez que los recuentos de neutrófilos se hayan recuperado. TC demuestra lesiones focales múltiples, ocasionalmente con realce periférico, pero estos hallazgos no son patognomónicos. Otros procesos diseminados, como la tuberculosis miliar, los hongos invasivos, o malignidad, pueden imitar este proceso y, por lo tanto, generalmente se recomienda una biopsia para confirmar el diagnóstico.

El tratamiento inicial de la candidiasis hepática es con anfotericina B o una formulación liposomal durante 1 a 2 semanas, seguida de fluconazol durante varios meses. Se han utilizado agentes fúngicos, como caspofungina, micafungina y voriconazol, con éxito en un pequeño número de pacientes. El tratamiento debe continuar durante varios meses hasta que haya resolución radiográfica o calcificación para evitar recaídas^{85,86}.

Infecciones del Sistema Nervioso Central.

Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) pueden simular una recidiva tumoral o trastornos metabólicos, con signos y síntomas sutiles e inespecíficos. Los síntomas incluyen cefalea, fiebre, cambios de personalidad, delirio o convulsiones, generalmente sin rigidez de nuca o deficiencias focales y puede presentarse solo con malestar, especialmente en leucopenia⁸⁷.

Pacientes con leucemia, linfoma, tumores primarios SNC, tumores sólidos sometidos a quimioterapia agresiva y TCMH presentan más riesgo de

infecciones del SNC. El espectro de infección incluye meningitis, cerebritis, absceso cerebral y meningococcal meningitis.

Los patógenos que causan la meningitis deben atravesar la barrera hematoencefálica y pueden conducir a edema cerebral, vasculitis con posible infarto y deterioro de la absorción del LCR, los cuales pueden progresar a herniación. Las causas más comunes de meningitis bacteriana en pacientes con cáncer que no han sido sometidos a intervención neuroquirúrgica son *L. monocytogenes*, *S. aureus* y *S. pneumoniae*. Los pacientes quirúrgicos son más propensos a desarrollar meningitis causada por *S. aureus*, *S. bovis*, y coagulasa negativos.

Los pacientes con defectos de neutrófilos (cuantitativos o cualitativos), como leucemia aguda o neutropenia inducida por quimioterapia pueden tener un LCR acelular en el transcurso de una infección severa. Enfermos con trastornos de células T están predispuestos al desarrollo de infecciones causadas por virus y bacterias intracelulares, como la *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides* y *Aspergillus*. Una deficiencia en la inmunidad mediada por células o el uso de corticosteroides predispone a meningitis causada por *Cryptococcus neoformans*, que puede presentarse como infección fulminante o como lesiones efecto masa focal⁸⁸.

Puede ocurrir la infección del SNC, por extensión directa a través de los senos paranasales o hematogena, si se disemina desde los pulmones. Las manifestaciones incluyen infarto hemorrágico pequeño, formación de abscesos y aneurismas micóticos. Los hongos son los patógenos menos comunes, incluyen *Candida* y *Mucoraceae* (Mucorales o Zygomycetes).

Otra entidad es la encefalitis que puede surgir aislada, o en el contexto de meningitis. Signos y síntomas incluyen fiebre, cefalea, delirio, deficiencias focales y convulsiones que pueden ser focales o generalizadas. La presentación puede ser difícil de distinguir de la paraneoplásica.

Los patógenos que pueden conducir a encefalitis incluyen los *virus de Epstein-Barr (VEB)*, *virus varicela zoster (VVZ)*, *CMV*, *herpesvirus (VHS) 1 y 2*, y *HSV 6*, el último de los cuales está asociado con el trasplante de células madre hematopoyéticas. VVZ puede presentar encefalitis necrotizante aguda o clínica

similar a un accidente cerebrovascular multifocal, que puede simular una leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La reactivación es generalmente la causa en la mayoría de los casos y en pacientes que reciben radiación y corticosteroides⁸⁹.

Los pacientes intervenidos de neurocirugía, como derivación intraventricular, están en riesgo de infección por *S. aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *S. epidermidis*, *Propionibacterium acnes*, o *cándida*. Las infecciones del reservorio usualmente ocurren dentro de los 2 meses de la colocación.

EL TC cerebral o la RMN pueden ayudar a evaluar la enfermedad metastásica u otras lesiones masivas. Los recuentos de plaquetas deben ser superiores a 50,000 / mm³ para realizar la punción lumbar. Los patrones bioquímicos del LCR son similares a la población general; sin embargo, los pacientes con leucopenia pueden no tener pleocitosis o pleocitosis de LCR con linfocitos, siendo el hallazgo más frecuente en pacientes con cáncer. El cultivo de grandes cantidades de LCR (10–20 ml) puede confirmar un diagnóstico si el líquido aparece claro y hay una baja carga de los organismos. El examen mediante tinta de la India puede diagnosticar rápidamente *C. neoformans*. La infección y las pruebas serológicas de LCR del antígeno criptocócico son muy sensibles. El diagnóstico de la infección por *Aspergillus* puede ser difícil y requiere un alto índice de sospecha, por lo que hay que reconocer la presentación clínica característica en pacientes en riesgo.

Los pacientes que desarrollan encefalitis pueden tener solo una pleocitosis linfocítica del LCR con niveles normales de proteínas y glucosa. Las pruebas serológicas y la PCR pueden ser útiles para confirmar un diagnóstico de *CMV*, *enterovirus*, *VEB*, *VHH-6*, *VHS tipo 1 y 2*, y *VVZ*. El diagnóstico de infección de una derivación ventricular requiere cultivos positivos del dispositivo.

En situaciones donde la sospecha de meningitis es fuerte y los síntomas son agudos, el tratamiento empírico debe comenzar de inmediato, ya que la progresión a la muerte puede ocurrir rápidamente. La terapia con antibióticos se basa en el defecto inmune intrínseco y los posibles patógenos y patrones de resistencia local¹³.

Infecciones por Catéter.

Las infecciones relacionadas con el catéter intravascular son una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes que tienen cáncer y se asocian con costos hospitalarios excesivos.

La patogenia de la infección por CVC no tunelizado a menudo se relaciona con la colonización extraluminal del catéter, que se origina en la piel, y con menos frecuencia desde la siembra hematógena de la punta del catéter, o la colonización intraluminal de la luz del CVC. Sin embargo, en CVC tunelizado o dispositivos implantables, la contaminación intraluminal es la más común.

Los microorganismos más frecuentes son estafilococos coagulasa negativos, *S. aureus*, varias especies de bacilos gramnegativos aerobios, y *C. albicans*. Pacientes neutropénicos y que reciben quimioterapia y aquellos con mucositis intestinal o enfermedad de injerto contra huésped puede tener una tendencia a siembra hematógena de los catéteres con organismos originados en el tracto GI.

Otros factores que contribuyen a la etiología incluyen la nutrición parenteral y emulsiones lipídicas, que promueven el crecimiento de bacterias y hongos, tales como *C parapsilosis* y *Malassezia furfur*.

La sospecha debe ser alta si los pacientes presentan fiebre o escalofríos y no tienen otra fuente de infección que no sea un CVC, especialmente si los hemocultivos son positivos para *S epidermidis*, *S aureus* o *Candida*. El diagnóstico se basa principalmente en aislamiento a partir de cultivos pareados de muestras de sangre tomadas simultáneamente.

El tratamiento depende de varios factores, como la gravedad subyacente de la enfermedad, factores de riesgo de infección y el tipo de microorganismo. El paso inicial consiste en determinar si el catéter es la fuente verdadera de la infección.

La infección por *S. aureus* se asocia con altas tasas de complicaciones, como la endocarditis, tromboflebitis séptica y osteomielitis.

En la mayoría de los casos, se recomienda la extracción del catéter y el tratamiento con antibióticos sistémicos durante 2 semanas en casos sin

complicaciones y hasta 4 a 6 semanas en infecciones graves. Se asocia con complicaciones graves y una alta tasa de fracaso del tratamiento la no retirada del catéter. En los casos de candidemia relacionada con el catéter, las guías recomiendan la retirada del catéter y tratamiento con equinocandina o fluconazol durante 14 días.

Cultivos de sangre persistentemente positivos después de la extracción del catéter sugiere un diagnóstico de trombosis séptica o endocarditis.

En general, *S. aureus* es el organismo infeccioso más común. Patógenos menos comunes incluyen especies de *Candida* y bacilos gramnegativos. En todos los casos, el catéter implicado debería ser retirado, junto con incisión y drenaje de la periferia infectada. La heparina debe utilizarse en el tratamiento de la trombosis séptica de las grandes venas y arterias centrales y la duración de la terapia antimicrobiana es de 4 a 6 semanas⁹⁰⁻⁹².

Infecciones Genitourinarias.

Las infecciones genitourinarias, son una complicación poco frecuente asociadas al tratamiento del cáncer. Sin embargo, los pacientes que tienen cáncer siguen en riesgo debido al deterioro de los mecanismos inmunes, enfermedad subyacente, urotelio dañado, toxicidad de la quimioterapia, anulación del vaciado causada por enfermedad local o espinal, y obstrucción mecánica, que favorece el crecimiento bacteriano y la sepsis resultante.

Las bacterias son los patógenos más comunes que causan estas infecciones, como la cistitis, pielonefritis, prostatitis e infección de derivaciones urinarias, reconstrucciones y stents. Los pacientes neutropénicos con infecciones del tracto urinario presentan con menos frecuencia disuria y piuria y es más probable que presenten bacteriemia.

La pielonefritis en pacientes con cáncer es más comúnmente causada por *E. coli*, menos frecuente *Proteus*, *Klebsiella* y *Staphylococcus saprophyticus*. Suele ser una infección ascendente de la uretra, rara vez hematológica, que causa sepsis. La pielonefritis en el contexto de una obstrucción superpuesta

puede necesitar descompresión urgente con nefrostomías o colocación de stents, además de antibióticos intravenosos.

Los pacientes oncológicos e inmunocomprometidos son susceptibles a la pielonefritis por hongos. *Albicans* es el patógeno más común seguido de otras *Cándidas* y *Aspergillus*. El riñón es el órgano más afectado en la candidiasis sistémica. Los hongos son filtrados por el glomérulo y se alojan en los túbulos distales donde se multiplican y producen abscesos medulares y corticales. La terapia antimicótica sistémica es el pilar del tratamiento. La mortalidad de la infección por hongos a nivel renal sigue siendo alta, sobre todo por infecciones de las derivaciones urinarias.

Las derivaciones urinarias están indicadas después de la cistectomía radical para el manejo del carcinoma de vejiga. La sustitución de la vejiga ortotópica utiliza un asa de intestino delgado, con mayor frecuencia el íleon, para formar una neovejiga. Antes de la cirugía, la administración del tratamiento antimicrobiano se utiliza para minimizar la población bacteriana. Sin embargo, estos pacientes permanecen con mayor riesgo de infección urinaria porque persiste la colonización bacteriana. Además, el vaciado incompleto de la neovejiga junto con la producción excesiva de moco promueve la infección. *E coli* es el microorganismo más comúnmente involucrado en estos pacientes y portadores de stents crónicos^{93,94}.

Infecciones en la Piel.

La fascitis necrotizante es una infección rara pero potencialmente mortal de los tejidos blandos caracterizada por la necrosis de la grasa subcutánea y la fascia. El reconocimiento rápido es importante, ya que el retraso en el diagnóstico está asociado con alta morbilidad y mortalidad. El diagnóstico es clínico y de alto índice de sospecha en pacientes de riesgo. El tratamiento debe ser precoz y agresivo. Desbridamiento quirúrgico, antibióticos intravenosos y soporte hemodinámico. Tratamiento con inmunoglobulina intravenosa podría ser un complemento eficaz en el síndrome de shock tóxico, posiblemente por su capacidad para neutralizar exotoxinas de bacterias.

Infecciones por gramnegativos que incluyen *Pseudomonas*, *Aeromonas veronii* y *E. coli*, se han notificado, especialmente en niños pequeños con leucemia aguda. Por otra parte, los cambios en la piel no son objetivos en neutropénicos porque las respuestas inflamatorias y los signos clínicos pueden estar ausentes al principio del curso de la enfermedad. Por lo tanto, el dolor local severo puede ser el único signo temprano de infección.

Otra entidad es la gangrena de Fournier, una fascitis fulminante y necrotizante de la zona perineal, perirrectal o áreas genitales. El desbridamiento quirúrgico es el pilar del tratamiento junto con la antibioterapia. Se han descrito casos de infecciones por gramnegativos. Se observan bacilos que incluyen *Pseudomonas* durante la etapa neutropénica profunda después de quimioterapia en pacientes con leucemia^{95, 96}.

Consideraciones Especiales.

Los ensayos clínicos para la sepsis y el shock séptico con frecuencia excluyen a los pacientes que tienen cáncer metastásico, lo que dificulta conocer la eficacia de los nuevos tratamientos en esta población. No obstante, la supervivencia de los pacientes con cáncer ha cuando se han aplicado las pautas de tratamiento para la sepsis grave.

Una vez que la sepsis ha sido reconocida, la terapia antimicrobiana apropiada, resucitación, y el control de la fuente debe comenzar de inmediato. Consideración especial debe ser la selección de antibióticos en pacientes oncológicos con sospecha de patógenos fúngicos, sobre todo con neutropenia prolongada o después de un TCMH. Un enfoque específico y estructurado para la terapia temprana dirigida a objetivos de los pacientes.

Muchos pacientes con cáncer están anémicos como resultado de la enfermedad subyacente o quimioterapia. Por lo tanto, el uso de glóbulos rojos como parte de la primera línea de resucitación, puede mejorar el suministro de oxígeno y proporcionar soporte de volumen. De todos modos, no está claro cuál debería ser el objetivo de hemoglobina óptimo en pacientes con cáncer y la transfusión debe guiarse por los índices globales de perfusión tisular y evidencia de hipoxia tisular.

Los pacientes sépticos y dependientes de vasopresores pueden beneficiarse de la administración de hidrocortisona en dosis bajas, para paliar la insuficiencia suprarrenal relacionada con la enfermedad crítica. Sin embargo, los ensayos grandes generalmente han excluido pacientes que tienen cáncer avanzado o enfermedades subyacentes con mal pronóstico. En el ensayo multicéntrico Corticosteroid Therapy of Septic Shock (CORTICUS)⁹⁷, las poblaciones de estudio que tenían cáncer previo o preexistente representaron 16.8% y no se determinó ningún beneficio específico, extraído como resultado de la terapia con esteroides en pacientes con cáncer y vasopresores dependientes. Los pacientes que tienen cáncer pueden haber requerido corticosteroides como parte de su terapia contra el cáncer y, por lo tanto, la terapia de reemplazo puede estar justificada. Sin embargo, el riesgo de una mayor inmunosupresión, hacen que deban ser evaluados detalladamente.

Los valores de glucosa en sangre deben permanecer entre 80 y 110 mg / dL en pacientes críticos. Tener una infusión de insulina se ha convertido en una práctica común en muchas UCIs; sin embargo, datos más recientes del ensayo Normoglicemia en Cuidados Intensivos (NICE-SUGAR)⁹⁸ sugiere que mantener un umbral más alto de valores de glucosa en sangre entre 140 y 180 mg / dL, permite tener menos episodios de hipoglucemia y menor mortalidad.

Los factores estimulantes de colonias han sido útiles para reducir la duración de la neutropenia, el número de episodios infecciosos y el uso de antibióticos después de la administración de quimioterapia mielosupresora. Además, el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) puede mejorar la función de los granulocitos mediante el aumento de la producción de radicales superóxido, fagocitosis y citotoxicidad dependiente de anticuerpos. Aunque los niveles endógenos del G-CSF puede estar elevados en pacientes neutropénicos febriles, la administración exógena es comúnmente utilizada durante estos episodios. La Sociedad de Oncología Clínica Americana recomiendan el uso de un factor estimulante de colonias para reducir el riesgo de neutropenia febril en pacientes de alto riesgo, aunque no parece haber una influencia sobre la mortalidad. La alta mortalidad en pacientes neutropénicos admitidos en la UCI es causada por un fallo orgánico en lugar de la duración de la neutropenia. Se han utilizado transfusiones de granulocitos desde la década

de 1960 para pacientes que tienen neutropenia grave y septicemia que no respondía a los antibióticos. Con la llegada de los factores estimulantes de colonias en la década de 1990, las transfusiones de granulocitos se hicieron menos comunes. Sin embargo, el uso de G-CSF antes de la donación permite un mayor rendimiento por leucaféresis, proporcionando así una mayor dosis de granulocitos. Este mayor rendimiento generó un nuevo entusiasmo por las transfusiones de granulocitos en pacientes neutropénicos sépticos.

Aunque un enfoque integral para el manejo de las infecciones en esta población es esencial, la prevención de infecciones adquiridas nosocomiales es igualmente importante y desafiante. Medidas simples incluyendo lavado de manos con soluciones de base alcohólica, precauciones de barrera, incluida la colocación de bata y guantes durante interacciones con el paciente, y los baños de clorhexidina pueden reducir la propagación de patógenos.

6. CUIDADOS INTENSIVOS DEL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO EN TRATAMIENTO.

Pacientes con neoplasias malignas sólidas y hematológicas, incluidos trasplantados de células madre hematopoyéticas (TCMH) están en riesgo de sangrado y complicaciones tromboticas. Estas complicaciones suelen requerir el ingreso en UCI.

La hemostasia anormal puede ser consecuencia tanto de la patología como del tratamiento del cáncer. Debido a que el cáncer puede tener múltiples efectos en el equilibrio hemostático, el tratamiento de estas complicaciones puede ser más complejo que en la población general.

Relación del Sistema de Coagulación y Cáncer.

La relación entre el sistema de coagulación y la malignidad fue reconocida por primera vez por Bouillaud en 1823 cuando describió a 3 pacientes con neoplasias y coágulos de fibrina, y más tarde por Trousseau en 1865 cuando describió con más detalle el vínculo entre el cáncer y trombosis. En 1878, Billroth demostró células cancerosas dentro de un trombo y se teoriza que las células tumorales se diseminan por tromboembolismo. El cáncer puede afectar a los 3 aspectos de la tríada de Virchow, cambios en el flujo sanguíneo o estasis por oclusión física de vasos por masa tumoral o por aumento de la masa celular intravascular, alteración del equilibrio hemostático normal hacia un estado de hipercoagulabilidad y lesión directa del endotelio del vaso. Varias moléculas procoagulantes están específicamente reguladas al alza en el cáncer, incluido el factor tisular y procoagulantes del tumor. La expresión de factor tisular está estrechamente regulada y presente en la superficie del endotelio y monocitos o macrófagos actúan sobre él. Sin embargo, el cáncer produce un estado proinflamatorio que desencadena la liberación de citoquinas, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la interleucina-1 β (IL-1 β) que regulan al alza el factor tisular. Se cree que las células cancerígenas expresan específicamente el factor X activado. Además de la regulación positiva de las moléculas procoagulantes, TNF- α e IL-1 β también regulan a la

baja la trombomodulina, por lo que disminuye la activación de proteína C, y por lo tanto el sistema anticoagulante endógeno, y también regulan al alza expresión de PAI-1, que disminuye la fibrinólisis efectiva.

La propensión a tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer es la estrella, tienen aproximadamente seis a siete veces más riesgo de trombosis que pacientes libres de neoplasia.

El sangrado en el paciente con cáncer puede presentarse como un sangrado localizado, principalmente como resultado de la invasión tumoral a los vasos sanguíneos, o como una diátesis hemorrágica generalizada. Este último grupo generalmente se debe a trombocitopenia grave, trombocitopatías, consumo de factores de coagulación o deficiencias, hiperfibrinólisis o una combinación de todos los factores mencionados. El manejo adecuado depende del trastorno subyacente responsable del sangrado¹³.

Trombocitopenia.

La trombocitopenia es el trastorno hemostático más frecuentemente observado en pacientes con neoplasia. En el contexto de cuidados críticos, la trombocitopenia puede ser la causa subyacente de una hemorragia potencialmente mortal.

La trombocitopenia puede ser debida a diversos mecanismos, incluyendo disminución de la producción de plaquetas, aumento de la destrucción o el consumo de las mismas, y el secuestro esplénico. Para diferenciar entre estos 3 mecanismos, es importante obtener un historial detallado incluido el curso temporal del desarrollo de trombocitopenia, medicación actual, presencia y tipo de asociación con sangrado y problemas médicos concurrentes. En los casos donde hay sangrado clínicamente significativo, es más probable que la trombocitopenia sea resultado de una producción plaquetaria alterada por fármacos en lugar de destrucción periférica de las plaquetas.

Cualquier proceso que conlleve la infiltración de médula ósea con células malignas o tratamientos quimioterápicos que evitan la maduración normal de las células madres hematopoyéticas, puede alterar la producción plaquetaria. La trombocitopenia debida a disminución de la producción de plaquetas es la

más común y se asocia a neoplasias hematológicas. Sin embargo, también se puede ver en casos de infiltración de la médula ósea por tumores sólidos, como cánceres de mama, próstata y pulmón.

Otra causa de trombocitopenia es la destrucción plaquetaria y secuestro esplénico. El aumento de la destrucción periférica de las plaquetas pueden ser inducido por fármacos, sepsis y también ocurren dentro del contexto de la coagulación intravascular diseminada (CID), la púrpura trombocitopénica y el síndrome urémico hemolítico (PTT / SUH). La trombocitopenia secundaria a secuestro esplénico, se observa generalmente en trastornos mieloproliferativos, y menos comúnmente con linfomas y leucemia linfocítica crónica (LLC).

La manifestación clínica más frecuente es la hemorragia mucocutánea, que puede ocurrir en forma de petequias, equimosis, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, o genitourinaria. El sangrado espontáneo por lo general no se presenta a menos que el recuento de plaquetas sea inferior a 10.000 / mm³. Sin embargo, en presencia de sepsis, uremia, traumatismo o cirugía, pueden ocurrir con recuento de cifras más elevados^{99,100}.

Tratamiento Agudo de la Trombocitopenia.

El tratamiento del sangrado asociado con trombocitopenia en el paciente con cáncer a menudo se maneja empíricamente. La transfusión profiláctica de plaquetas no está indicada en pacientes asintomáticos, a menos que el recuento de plaquetas sea inferior a 5000 / mm³. Sin embargo, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia y aquellos con leucemia, las transfusiones de plaquetas son generalmente beneficiosas para disminuir el riesgo de sangrado cuando el recuento es inferior a 10.000 / mm³. Para pacientes con cáncer sometidos a cirugías mayores o procedimientos invasivos como cateterización venosa central, biopsia endoscópica bronquial, punción lumbar, toracentesis, colocación de tubo de toracostomía, y paracentesis abdominal, generalmente se recomienda que las transfusiones deben administrarse para un objetivo mayor de 50,000 / mm³. En procedimientos invasivos menores como punción arterial, no es necesaria la transfusión profiláctica si el recuento de plaquetas es superior a 20,000 / mm³

y se aplica presión local en el sitio de punción hasta que la hemostasia es efectiva.

Las transfusiones de plaquetas suelen estar indicadas en pacientes trombocitopénicos para mantener el recuento de plaquetas mayor que 50,000 / mm³, cuando haya evidencia microscópica o se detecta sangrado grave, como se manifiesta con sangre oculta en heces y hemorragia mucocutánea. El riesgo de sangrado del sistema nervioso central es generalmente bajo y la hemorragia depende de varios factores, como las causas subyacentes de trombocitopenia, anomalías de la coagulación, insuficiencia renal o función hepática, sepsis grave, traumatismo y uso de la ventilación mecánica. En el caso de hemorragia intracerebral, se recomienda un recuento de plaquetas superior a 100.000 / mm³.

Además de considerar el escenario clínico, es útil medir las plaquetas a la hora y 24 horas después de la transfusión. Si el recuento de plaquetas aumenta a la hora, pero no se mantiene a las 24 horas de la transfusión, el sangrado sigue en curso o es un proceso de consumo como CID, siendo la sepsis la causa más probable. Sin embargo, si el recuento de plaquetas no aumenta a la hora, el hiperesplenismo y la aloinmunización son los factores contribuyentes más probables⁹⁹⁻¹⁰².

Trombocitopatías.

Los cambios en la función plaquetaria también pueden ocurrir en el contexto de una neoplasia, incluyendo el síndrome de Von Willebrand, deficiencia adquirida de factor VIII, y otros defectos plaquetarios cualitativos observados en trastornos mieloproliferativos, como la trombocitemia esencial y la policitemia vera.

Se han descrito varios tipos de cáncer en asociación con el síndrome de Von Willebrand adquirido. Entre los trastornos linfoproliferativos, monoclonales, la gammapatía de significado incierto es la más frecuente. También puede verse en asociación con mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom, LLC, leucemia de células pilosas y linfoma no Hodgkin.

Las manifestaciones clínicas son similares a las observadas en pacientes con la forma hereditaria de la enfermedad, excepto por la notable ausencia de antecedentes familiares o personales de sangrado. Las pruebas de detección generalmente revelan un tiempo parcial de tromboplastina activada prolongada (TTPA) y un tiempo de sangrado prolongado de normal a límite. La actividad de unión al colágeno generalmente disminuye. El tratamiento está dirigido a tratar la enfermedad subyacente y las medidas de soporte, incluidos los corticosteroides. Estas recomendaciones tienen el propósito de servir como pautas generales. El tratamiento real variará dependiendo de las circunstancias específicas.

Pueden desarrollar autoanticuerpos contra el factor VIII pacientes con síndromes linfoproliferativos y mieloproliferativos, discrasias de células plasmáticas y tumores sólidos.

La insuficiencia renal aguda y crónica son comorbilidades frecuentes en el paciente oncológico. La disfunción plaquetaria secundaria a insuficiencia renal puede causar sangrado significativo. La fisiopatología de la disfunción plaquetaria con uremia es multifactorial e incluye VWF disfuncional, aumento de los niveles de monofosfato de adenosina y óxido nítrico generado por las plaquetas, toxinas urémicas y anemia, disminuyendo así su capacidad para adherirse y agregarse en respuesta al daño endotelial. Se recomienda tratamiento para pacientes con sangrado activo o para aquellos sometidos a un procedimiento invasivo, como la colocación de un catéter de hemodiálisis^{103,104}.

Trombocitosis.

El cáncer puede causar cambios tanto cualitativos como cuantitativos en las plaquetas. Los recuentos plaquetarios elevados pueden ocurrir en trastornos mieloproliferativos, principalmente trombocitemias esenciales y policitemia vera, y también en algunos tumores sólidos. La incidencia de la mutación JAK2V617F7F, se encuentra en prácticamente todos los pacientes con policitemia vera y aproximadamente el 50% de los que tienen trombocitemias esenciales. En ambos casos son factores de riesgo la edad avanzada (> 60 años) y antecedentes anteriores de trombosis. Se ha demostrado que la

resistencia a la proteína C activada y la disminución de la proteína S ocurren en pacientes con mutación JAK2 y trombosis.

Para pacientes con recuentos de plaquetas críticamente altos ($> 1,000,000 / \text{mm}^3$) que están en riesgo de trombosis o hemorragia, secundaria a una función plaquetaria anormal de la mayoría de plaquetas, la plaquetoferesis puede considerarse junto con la terapia citorreductora para tratar el trastorno mieloproliferativo subyacente en el contexto agudo. Más a largo plazo, el manejo que se ha estabilizado incluye terapia con interferón, hidroxiurea, anagrelida e inhibidores de JAK2, con efectos secundarios limitados¹⁰⁵.

Anormalidades de los factores de coagulación.

Los pacientes con cáncer críticamente enfermos pueden desarrollar diversas anomalías de los factores de coagulación como resultado de la deficiencia de vitamina K por desnutrición, diarrea, enfermedad hepática, biliar, obstrucción, uso de antagonistas de la vitamina K, y terapia con antibióticos.

Pacientes con carcinoma hepatocelular primario o metastásico tienen deficiencia de factores vitamina K dependiente (II, VII, IX, X, proteína C y proteína S), similares a los observados en la cirrosis. La diferencia que estos pacientes casi siempre tienen niveles elevados de fibrinógeno.

El aumento de la fibrinólisis es otra causa de sangrado que puede ocurrir, especialmente en pacientes con leucemia promielocítica aguda donde las células leucémicas sobreexpresan anexina II, un receptor de superficie celular t-PA, que resulta en la generación de plasmina dependiente de t-PA aumentada. Además de la sobreexpresión de anexina II, los pacientes también pueden desarrollar un aumento de la fibrinólisis como consecuencia de la activación por trombina o deficiencia en α_2 -antiplasmina o PAI-1 como resultado de deterioro de la síntesis.

El tratamiento agudo de la hemorragia de los pacientes oncológicos con deficiencias de factores de coagulación, además del tratamiento de la enfermedad subyacente, se basa en el tratamiento local y actuación sobre la hemostasia. Aplicación de presión, agentes tópicos o cirugía. La reparación de los vasos lesionados es generalmente de apoyo y el tratamiento consiste en

administrar vitamina K, plasma fresco congelado (PFC), y crioprecipitados. En el paciente en estado crítico se debe valorar el tratamiento a administrar ya que se necesita una respuesta rápida¹⁰⁶.

Manifestaciones Trombóticas.

Los pacientes en la UCI tienen un alto riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), y el riesgo es más alto si tienen cáncer subyacente. El TEV es frecuente en pacientes con cáncer, la incidencia más alta incluye cánceres pancreáticos y gastrointestinales, así como como pulmón, cerebro, próstata, mama y ovario, y pacientes con leucemia promielocítica aguda y trastornos mieloproliferativos.

La patogenia de las complicaciones trombóticas en pacientes con cáncer es multifactorial. Además de los factores predisponentes comunes para la trombosis, como la inmovilidad, edad avanzada, antecedentes de trombosis previa, estasis venosa, sepsis y el uso de catéteres venosos centrales, las células tumorales tienen características protrombóticas únicas. Las células malignas transformadas pueden inducir anomalías plaquetarias, activación anormal de la cascada de coagulación, disminución de la síntesis hepática de anticoagulantes y proteínas de la coagulación, alteraciones fibrinolíticas, trombofilias adquiridas y expresión de citoquinas inflamatorias y angiogénicas. Las manifestaciones trombóticas en pacientes con cáncer pueden presentarse como tromboflebitis migratoria o síndrome de Trousseau, tromboembolismo venoso, tromboembolismo pulmonar, microangiopatía trombótica (PTT/SUH), trombosis arterial y CID.

El síndrome de Trousseau es una variante de la trombosis venosa descrita clásicamente que se caracteriza por un patrón recurrente y migratorio que involucra preferentemente venas superficiales de los brazos, pecho y cuello. Esta altamente asociado con adenocarcinomas productores de mucina. Las manifestaciones clínicas de este síndrome también incluyen CID crónica asociada con microangiopatía, endocarditis y embolias arteriales^{13,25,26}.

El tromboembolismo venoso, se manifiesta por trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP), sigue siendo una de las principales causas de muerte en pacientes con cáncer. A menudo complica la atención de pacientes

sometidos a cirugía mayor y pacientes que reciben terapia hormonal. El riesgo de desarrollar trombosis en pacientes con cáncer está influenciado por la edad y el estado hormonal del paciente. Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado que recibe tamoxifeno además de quimioterapia adyuvante, tienen un mayor riesgo de eventos tromboticos que las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama.

Dos avances importantes en el diagnóstico incluyen el desarrollo y la validación de un modelo clínico estandarizado (criterios de Wells) para determinar la probabilidad de enfermedad tromboembólica, y la medición del dímero D. La integración de estos avances ha resultado en la formulación de algoritmos de diagnóstico seguros que disminuyen la necesidad de pruebas en serie o invasivas, junto con la ultrasonografía. El dímero D, tiene un alto valor predictivo negativo pacientes con cáncer, y, si es negativo, puede utilizarse para excluir esta patología en esta población⁵⁷⁻⁵⁹.

El tratamiento estándar es iniciar anticoagulación por vía intravenosa con heparina no fraccionada (UFH), heparina de bajo peso molecular subcutánea (HBPM) o fondaparinux (un inhibidor indirecto del factor Xa) a dosis terapéuticas seguido de terapia oral mínimo de 3 meses. El gold estándar del tratamiento sigue siendo la HBPM, aunque en tratamientos prolongados la terapia oral es la más idónea. Habitualmente se realiza con acenocumarol o Warfarina, manteniendo niveles de INR entre 2 – 3, aunque actualmente la aparición de los nuevos anticoagulantes (NACOS) permite optar por diferentes opciones terapéuticas, dependiendo de la situación clínica del paciente y las enfermedades intercurrentes^{25, 26}.

El uso de agentes trombolíticos como la estreptoquinasa y el t-PA debe restringirse a pacientes con TVP ileofemoral masiva o EP masiva e inestabilidad hemodinámica, debido a los importantes riesgos de sangrado asociados con la trombólisis. El tratamiento del TEV debe limitarse a pacientes seleccionados que requieren el rescate de la extremidad. En general, la terapia trombolítica está contraindicada en pacientes con cáncer con metástasis cerebrales que desarrollan TEV debido a su riesgo significativo de sangrado intracraneal. Sin embargo, la estratificación del riesgo puede ayudar a identificar subgrupos de pacientes con alto riesgo de muerte que podrían

obtener beneficio de la trombólisis sistémica. La tromboembolectomía quirúrgica se limita a pacientes con EP masiva que tienen contraindicaciones o que no responden a trombólisis, en centros que cuentan con los recursos disponibles. Para pacientes con eventos trombóticos recurrentes a pesar de la anticoagulación, se recomienda la colocación de filtro de cava. Pacientes neoplásicos en momento perioperatorio, deben recibir profilaxis antitrombótica con dispositivos de compresión neumática intermitente o medias elásticas de compresión, y heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada.

Los catéteres venosos centrales (CVC) se colocan con frecuencia en pacientes de UCI. Se ha estimado la tasa de trombosis de CVC entre 5% y 30%. La incidencia de trombosis relacionada con el catéter en pacientes con cáncer es mucho menor que la reportada con anterioridad, por lo tanto, la profilaxis de rutina con anticoagulación no está indicada^{13,61-63}.

Microangiopatías trombóticas: PPT y SUH se caracterizan por trombocitopenia, síntomas neurológicos, disfunción renal y fiebre. El diagnóstico se realiza mediante el examen del frotis periférico para detectar esquistocitos y verificación de trombocitopenia, medición de lactato deshidrogenasa (LDH), y ausencia de otra presentación clínica que podría explicar la patología.

Los pacientes que reciben mitomicina C, bleomicina, cisplatino y tamoxifeno, así como población trasplantada de médula ósea tiene un mayor riesgo.

Las manifestaciones clínicas a menudo no son obvias porque tienden a ocurrir en pacientes complicados, a menudo tratados con quimioterapia o radioterapia con varias comorbilidades que pueden oscurecer el diagnóstico. La anemia hemolítica microangiopática y la trombocitopenia suelen ser graves y la reticulocitosis suele estar presente, con niveles aumentados de LDH, reflejando hemólisis intravascular. El frotis de sangre periférica demuestra numerosos esquistocitos. El efecto total de la transfusión de plaquetas en PTT es incierto. Independientemente del tratamiento, el pronóstico de los pacientes con cáncer con púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico¹⁰⁷ es pobre.

A diferencia de la trombosis venosa, la trombosis arterial es mucho menos común en el cáncer. El diagnóstico debe sospecharse en cualquier paciente

con cáncer que presenta eventos embólicos isquémicos. La ecocardiografía es diagnóstica con el hallazgo de vegetaciones tromboticas estériles en válvulas cardíacas.

La coagulación intravascular diseminada (CID) es un estado patológico, resultando en el consumo de factores de coagulación y anticoagulantes naturales. Aunque la fase inicial de la CID es trombotica, el consumo de los factores de coagulación, fibrinógeno y plaquetas, así como el aumento de la actividad fibrinolítica da como resultado la hemorragia.

Algunas investigaciones han sugerido que casi todos los pacientes con cáncer tienen CID subclínica. Los trastornos asociados con la CID incluyen trombosis venosa recurrente, trombosis arterial periférica, trombosis cerebrovascular, enfermedad arterial diseminada con insuficiencia de órgano, isquemia periférica de las extremidades y gangrena. El cáncer metastásico es una causa frecuente de CID crónica. Aproximadamente el 25% de los pacientes con cáncer metastásico desarrollan trombosis. La CID aguda se produce cuando se libera una gran concentración de factor tumoral en un corto período de tiempo, y aunque puede ocurrir con tumores sólidos, se observa con más frecuencia en las neoplasias malignas hematológicas. En pacientes con cáncer, el diagnóstico de CID se realiza clínicamente y se corrobora mediante una serie de anomalías de laboratorio. No hay una sola prueba de laboratorio que pueda establecer o excluir el diagnóstico de CID. Se puede sospechar cuando hay un recuento de plaquetas inicial de menos de 100,000 / mm³ o un rápido descenso en el recuento de plaquetas, prolongación del TP y TTPA y productos de degradación de fibrina en plasma y D-dímeros. Los niveles de fibrinógeno pueden permanecer en el rango normal frente a su consumo debido a la mayor síntesis de este reactivo de fase aguda. Un hallazgo de hipofibrinogenemia solo es útil diagnósticamente en casos muy graves de CID.

Es importante repetir las pruebas para monitorear el escenario dinámico cambiante basado en resultados de laboratorio y manifestaciones clínicas. En general, el tratamiento de la CID se dirige contra el cáncer subyacente, pero se requiere manejo de apoyo para el sangrado o manifestaciones tromboticas.

Los pacientes de cáncer con CID que están sangrando o tienen un alto riesgo de sangrado deben recibir transfusiones de plaquetas para mantener el recuento de plaquetas por encima de 50,000 / ml y plasma fresco congelado (PFC) (dosis iniciales de 15 ml / kg, aunque una dosis de 30 ml / kg produce una corrección más completa de los niveles de factor de coagulación) si el TP o TTPA son prolongados. La respuesta a la terapia de transfusión debe ser monitoreada clínicamente y con pruebas de laboratorio¹⁰⁸⁻¹⁰⁹.

Trombocitopenia Inducida por Heparina.

Mediada por el sistema inmunitario, se presenta aproximadamente del 1% al 5% de pacientes que reciben heparina. Se produce cuando un paciente desarrolla anticuerpos IgG contra el complejo formado entre heparina y factor plaquetario 4 (PF4). Los anticuerpos activan las plaquetas a través de sus receptores FcγIIa, lo que finalmente resulta en un aumento de generación de trombina y desarrollo de un estado de hipercoagulabilidad. El recuento de plaquetas por lo general cae a un valor alrededor de 60,000 / ml o el 50% del recuento de plaquetas inicial a los 5 o 10 días de inicio de la terapia con heparina. Puede desarrollarse dentro de las 24 primeras horas si ha habido exposición a la heparina durante los 3 meses anteriores. En ocasiones el recuento de plaquetas comienza a disminuir solo después de que se haya detenido la heparina (inicio tardío).

Los principales factores de riesgo que predisponen al desarrollo incluyen el género (las mujeres tienen una mayor incidencia), el tipo de preparación de heparina (HNF bovina > HNF porcina > HBPM), la población de pacientes expuestos (postoperatorio > médico > embarazo), y duración del tratamiento.

El "patrón oro" para el diagnóstico de laboratorio es la liberación de serotonina plaquetaria. Sin embargo, esta prueba es complicada y se realiza solo en unos pocos laboratorios. En la práctica clínica, se realiza el diagnóstico con un inmunoensayo dependiente del factor plaquetario positivo 4.

El tratamiento consiste en suspender todas las formas de heparina y usar inhibidores directos de la trombina, que no tienen ninguna reactividad cruzada con los anticuerpos. La Warfarina debe ser evitada durante el episodio agudo, ya que disminuye el nivel de proteína C y predispone a trombosis

microvascular. Para pacientes que reciben Warfarina en el momento del diagnóstico, se recomienda la reversión de la anticoagulación con vitamina K^{110,111}.

7. INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO.

La lesión renal aguda es una complicación común y temida en esta población. Los pacientes con cáncer que son admitidos en la UCI con insuficiencia renal aguda o debido a esta, o que la desarrollan durante su estancia en UCI suelen tener peores resultados, especialmente en presencia de disfunción multiorgánica. Hasta hace poco, seguía siendo motivo de controversia si estos pacientes se beneficiarían de terapia avanzada de soporte vital incluyendo terapia de reemplazo renal (TRR). Varios estudios en diferentes escenarios han demostrado que la presencia de un cáncer subyacente ya no puede considerarse una contraindicación para iniciar la TRR, ya que se han logrado establecer mejoras en el resultado¹¹².

El deterioro del estado funcional resultante del ingreso prolongado en UCI y la estancia hospitalaria junto con una recuperación incompleta o tardía en la función renal puede comprometer el pronóstico a largo plazo de estos pacientes. Así, la identificación temprana de pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda seguidos de, cuando sea posible, medidas preventivas serán de importancia crítica para tratar de reducir la mortalidad asociada, morbilidad y carga económica en estos pacientes.

La insuficiencia renal aguda puede ocurrir por invasión directa consecuencia del cáncer (es decir, una invasión maligna del riñón, obstrucción del tracto urinario) o indirecta (es decir, purpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico, hipercalcemia), su tratamiento (nefropatía inducida por fármacos, síndrome de lisis tumoral), o asociado a complicaciones (shock séptico, insuficiencia cardíaca). Desafortunadamente, la sepsis es la causa principal más común de IRA en pacientes con cáncer, y en este contexto es mucho más difícil de prevenir y tratar que si fuese resultante por fármacos¹¹³.

Definición e identificación temprana de la insuficiencia renal aguda.

Una limitación importante para la correcta interpretación de los datos sobre la epidemiología de la insuficiencia renal aguda es el uso de diferentes

definiciones. La clasificación RIFLE (figura 5), es una definición de consenso que fue desarrollada por expertos. Esta definición, se modificó ligeramente y se cambió su nombre al sistema de diagnóstico y estadificación AKIN¹¹⁴.

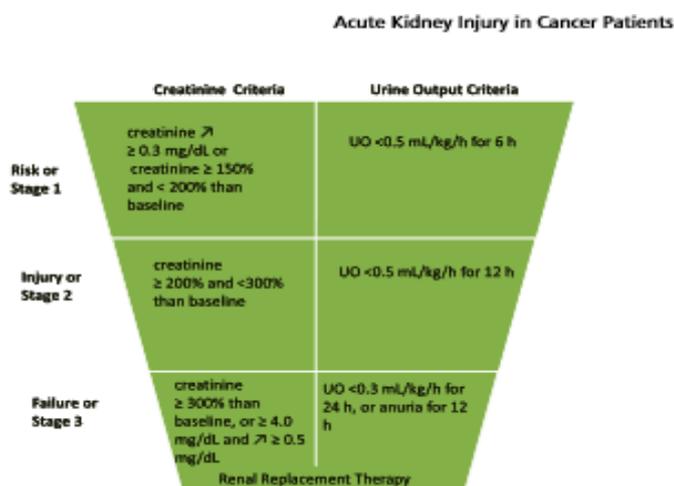


Figura 5. Clasificación Insuficiencia Renal Aguda. Escala RIFLE¹¹⁴.

Epidemiología de la Lesión Renal Aguda en Pacientes Oncológicos Críticos.

Los pacientes oncológicos críticamente enfermos tienen una mayor incidencia de insuficiencia renal aguda tratados con TRR que los pacientes críticos sin enfermedad neoplásica. Es importante tener en cuenta que las diferencias en las tasas de estas dos poblaciones pueden ser debidas a sesgo de selección y tratamiento. Los pacientes con cáncer probablemente tienen mayor susceptibilidad a la infección, uso más frecuente de los antimicrobianos nefrotóxicos y fármacos quimioterapéuticos¹¹⁵.

Indicadores pronósticos.

Las tasas de mortalidad bruta en pacientes críticamente enfermos con insuficiencia renal aguda son sistemáticamente más altas en aquellos con cáncer que en los que no lo presentan.

La presencia de cáncer por sí solo no es suficiente para denegar la TRS. EL resultado a largo plazo dependerá esencialmente de la gravedad de la

insuficiencia renal y del número y la gravedad de las disfunciones orgánicas asociadas, así como de su reversibilidad. Soares et al.¹¹⁶, describen en un período de 6 meses tasas de mortalidad en pacientes con cáncer críticamente enfermos con insuficiencia renal del 33% sin disfunción de órgano asociado y del 65%, 80% y 93% en aquellos con 1, 2 y 3 o más órganos disfuncionantes asociados respectivamente.

El estado funcional y las comorbilidades asociadas tienen un impacto adverso adicional tanto en el resultado a corto como a largo plazo en los pacientes con cáncer. Se ha encontrado que los resultados son peores en pacientes que experimentan aumento del deterioro de la función renal a pesar del soporte vital avanzado en la UCI.

La insuficiencia renal aguda inducida por sepsis se asocia a menudo con disfunción multiorgánica, mientras que esto será menor o rara vez en el caso de que sea causada por drogas nefrotóxicas.

Soares et al., también encontraron que la edad de más de 60 años, bajo estado funcional, cáncer no controlado y 2 o más disfunciones orgánicas asociadas con insuficiencia renal fueron independientemente relacionadas con mortalidad a los 6 meses. Las tasas de supervivencia a 6 meses en los pacientes con ninguno o 1, 2 o 3 factores de riesgo fueron 62% y 16%, respectivamente, mientras que ninguno de los pacientes con más de 3 factores de riesgo sobrevivieron por más de 80 días.

Estas cifras, sin embargo, suelen ser más pobres en series que incluyen exclusivamente pacientes con neoplasias malignas hematológicas que recibieron TRR. En el contexto de la ventilación mecánica, la disfunción orgánica múltiple, se ha asociado generalmente con una mortalidad hospitalaria de 85% a 95% en pacientes oncológicos críticamente enfermos.

Aunque el deterioro del estado funcional y la recuperación incompleta de la función renal pueden poner en peligro la administración óptima de la quimioterapia y su posterior tratamiento a largo plazo, hasta la fecha no hay estudios que se hayan centrado específicamente en la morbilidad de pacientes con cáncer críticamente enfermos con insuficiencia renal aguda.

Causas de Disfunción Renal Aguda en Pacientes Oncológicos Críticos.

La insuficiencia renal aguda generalmente es el resultado de una combinación de agresiones nefrotóxicas en el paciente crítico. Aunque un insulto principal es a menudo identificable en la práctica diaria, puede ocurrir como consecuencia directa o indirecta del cáncer en sí, su tratamiento o complicaciones asociadas. Las causas más frecuentes de insuficiencia renal aguda en el cáncer se enumeran en la figura 6¹³.

<i>Indirectly Related To The Underlying Malignancy</i>	<i>Incidence</i>
Hypoperfusion/Shock	44-84%
Sepsis	58-65%
Cardiac Failure/ Cardiogenic Shock	16%
Hemorrhagic Shock	2%
Nephrotoxic Drugs	16-44%
ANTIMICROBIAL AGENTS	
Vancomycin	25%
Aminoglycosides	23%
Amphotericin B	9%
Radiographic Contrast Agents	4-16%
Chemotherapeutic agents	2-3%
Methotrexate	2%
Cisplatin	1%
Other	2-3%
Post Allogenic TMO	9-12%
Sinusoidal Obstruction Syndrome	8%
Hemolytic Uremic Syndrome	5%
DIRECTLY RELATED TO THE UNDERLYING CANCER	
Tumor Lysis Syndrome	3-42%
DIC/TMA	30%
Urinary Tract Obstruction	5-16%
Multiple Myeloma Kidney	2-11%
Hypercalcemia	5%
Other	5%

Figura 6. Causas comunes de insuficiencia renal aguda en paciente oncológico. Lista basada en 5 estudios de cohortes que solo incluyen pacientes oncológicos¹³.

La sepsis es la causa más frecuente de insuficiencia renal aguda seguida de drogas nefrotóxicas. El tumor subyacente rara vez suele causar insuficiencia renal por invasión directa del riñón.

Desde la introducción generalizada de bifosfonatos, la insuficiencia renal inducida por hipercalcemia se ha vuelto relativamente poco frecuente. En este contexto se resuelve con rehidratación agresiva y administración intravenosa de bifosfonatos dentro de las primeras 48 a 72 horas.

Cabe destacar que la sepsis y, particularmente sepsis grave y shock séptico, son el factor contribuyente principal más común para el desarrollo de insuficiencia renal en pacientes oncológicos críticos. Pacientes con neoplasias hematológicas, que a menudo experimentan una mayor duración de la neutropenia en comparación con pacientes de tumores sólidos, están en riesgo particularmente alto de sepsis bacteriana. Aunque los pacientes neutropénicos sin duda son más susceptibles a la infección, sin embargo, ya no es evidente el mal pronóstico una vez admitidos en UCI, incluso en presencia de insuficiencia renal aguda. La mejoría más obvia se observó en pacientes que no requirieron TRR. Otro factor subestimado que puede haber contribuido a esta mejora puede ser el diagnóstico precoz y la mejor comunicación entre médicos de cuidados críticos y hemato-oncólogos. La transferencia rápida a la UCI puede ser de suma importancia en la sepsis, sobre todo en pacientes refractarios a volumen, que tienen un riesgo particular de insuficiencia renal. Vigilancia estrecha combinada con reanimación agresiva con el objetivo de preservar la perfusión adecuada de órganos vitales e inicio temprano de mecanismos no invasivos, puede prevenir un mayor deterioro de la función orgánica (y renal), y el posterior inicio de medidas avanzadas, como la TRR y la ventilación mecánica invasiva.

Los estudios futuros deben tener como objetivo evaluar el impacto del volumen, derivación temprana a la UCI y modalidades de reanimación en la incidencia de IRA y mortalidad en pacientes oncológicos con sepsis.

Además de la vasodilatación sistémica y la consiguiente disminución de la circulación efectiva, en la sepsis se pueden asociar inflamación, daño endotelial y la formación de trombos en la microcirculación que pueden predisponer aún

más a pacientes sépticos al desarrollo de insuficiencia renal, disfunción multiorgánica y en última instancia, aumento de la mortalidad. La sepsis debe considerarse esencialmente como procoagulante, estado que puede conducir a coagulopatía de consumo y microtrombosis.

Se ha investigado el estado inflamatorio por su potencial para mejorar el resultado en la sepsis. Uno de estos agentes, la proteína C activada, ha sido probada para disminuir la mortalidad en pacientes con sepsis grave y con alto riesgo de muerte y otros compuestos similares que actúan a través de la vía de coagulación, encontrando una mejora de la función renal en modelos de sepsis animal, pero una desventaja de este agente es el mayor riesgo de hemorragia severa, que ya es mayor en pacientes con cáncer y trombocitopenia^{117,118}.

Nefrotoxicidad Relacionada con el Tratamiento del Cáncer.

Varios medicamentos antimicrobianos comúnmente utilizados en el tratamiento de la sepsis y shock séptico pueden inducir insuficiencia renal aguda.

Los aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina y amikacina) se usan comúnmente en dosis diarias, en combinación con un b-lactámico, sobre todo en pacientes neutropénicos. Los aminoglucósidos se absorben en los túbulos, lo que provoca disfunción glomerular que conduce a insuficiencia renal aguda, y a menudo está asociada con hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia. La absorción de aminoglucósidos por los túbulos es saturable. Una vez que los túbulos están completamente saturados, no se produce una absorción tubular adicional, por tanto, mayores concentraciones de aminoglucósidos no conduce a más toxicidad, los efectos nefrotóxicos son típicamente dependientes del tiempo, y ocurrirá después de 5 días a 1 semana de terapia. Los aminoglucósidos tienen un efecto concentración dependiente. También hay un efecto postantibiótico, la actividad permanece después de que la concentración del fármaco disminuya a menos de la concentración mínima inhibitoria. Estas observaciones han conducido a una estrategia de dosificación una vez al día y menor duración de la administración de aminoglucósidos en lugar de dosis múltiples, con igual eficacia y, en algunos estudios, menos nefrotoxicidad^{119,120}.

La vancomicina también se relaciona como factor contribuyente al desarrollo de insuficiencia renal. Las formulaciones farmacológicas anteriores de vancomicina en las décadas de 1950 y 1960 contenían muchas impurezas presentando un color marrón la solución ("barro de Mississippi"). Estas formulaciones se asociaron con múltiples efectos secundarios como fiebre, hipotensión, enrojecimiento, neutropenia, ototoxicidad y nefrotoxicidad. La incidencia de estos efectos ha disminuido con los años a medida que aumenta la calidad de la formulación. Por lo tanto, no es cierto que la vancomicina administrada como monoterapia realmente causa nefrotoxicidad. La nefrotoxicidad atribuida a la vancomicina tiene hoy en día una toxicidad renal similar a la de otros antibióticos que no se consideran nefrotóxicos. Los estudios retrospectivos sugieren que niveles más altos en el túbulo (> 15 mg/L) y la dosis diaria más elevada (> 4 g/d) son factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal vancomicina dependiente. Sin embargo, estos ensayos fueron limitados por su diseño retrospectivo, tamaño pequeño de la muestra, y la metodología pobre de los mismos. Existen datos contradictorios sobre los efectos de la administración concomitante de vancomicina y aminoglucósidos o anfotericina B y la aparición de nefrotoxicidad, con algunos estudios que sugieren un riesgo incrementado de 3 a 7 veces^{120,121}.

El principal efecto secundario de la anfotericina B es su nefrotoxicidad, aumenta la permeabilidad de los túbulos de la membrana celular y causa vasoconstricción intrarrenal, que conduce a poliuria, hipopotasemia, hipomagnesemia, acidosis tubular e insuficiencia renal aguda. La nefrotoxicidad de la anfotericina depende de la dosis y del tiempo. Cabe destacar que la infusión de anfotericina durante 24 horas se asoció con menos nefrotoxicidad comparada con una infusión durante 4 horas. Formulaciones liposomales no contienen desoxicolato, un vehículo nefrotóxico, que se utilizó de vehículo en preparaciones más antiguas para conseguir la solución. Estas formulaciones son considerablemente menos nefrotóxicas, mientras que su eficacia se mantiene. Antifúngicos más nuevos como caspofungina y voriconazol presentan tasas comparables o incluso superiores con menos nefrotoxicidad, por lo que han substituido a la anfotericina como terapia antifúngica de primera línea en muchas situaciones clínicas¹²².

La nefropatía por administración intravascular de contrastes yodados puede conducir a insuficiencia renal aguda inducida por contraste. Los factores de riesgo más importantes son la enfermedad renal crónica, la administración concomitante de otros nefrotóxicos y la diabetes. No está claro si el mieloma múltiple por sí mismo es un factor de riesgo para insuficiencia renal aguda inducida por contraste.

La administración intraarterial de contraste, grandes volúmenes, y la administración de agentes con una osmolalidad mayor que el suero (2000 mOsmol/kg H₂O) o hipoosmolar (600-800 mOsmol /kg H₂O) están asociados con una mayor incidencia de insuficiencia renal aguda inducida por contraste. Las medidas preventivas deben realizarse en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada menor de 60 mL/min. Estas medidas incluyen la interrupción de otros fármacos nefrotóxicos, si es posible, la prehidratación con solución salina normal o isotónica con bicarbonato sódico, uso de contrastes isoosmolares en pacientes en riesgo (pacientes con diabetes o enfermedad cardiovascular), y limitando el volumen total del contraste administrado. La administración de N-acetilcisteína es controvertida, varios estudios y metaanálisis demuestran efectos protectores mientras que otros son incapaces de confirmar este hallazgo. Hay controversia en cuanto a si la N-acetilcisteína realmente previene la nefrotoxicidad, o si simplemente influye en la concentración de creatinina sérica por mecanismos diferentes. Por último, la hemofiltración puede reducir la incidencia de insuficiencia renal aguda inducida por contraste y la mortalidad hospitalaria asociada en pacientes de alto riesgo, aunque los efectos beneficiosos observados en estos ensayos abiertos también pueden atribuirse a la admisión de UCI y al resultado del tratamiento realizado en estas unidades¹²³.

Entre los agentes quimioterapéuticos comúnmente asociados con insuficiencia renal aguda en pacientes con cáncer críticamente enfermos están cisplatino y metotrexato. Cisplatino, o CIS-diamminedichloroplatino (II) (CDDP), es un agente alquilante del ADN ampliamente utilizado para tratar varios tipos de cánceres incluyendo sarcomas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de ovario, y tumores de células germinales, y se utiliza en los regímenes de segunda o tercera línea para recaída de linfomas de alto grado. Carboplatino y

oxaliplatino son derivados de cisplatino y tienen menos efectos secundarios. Cisplatino provoca toxicidad que lleva a nefropatía pierde sal con hiponatremia, hipomagnesemia e insuficiencia renal aguda. La nefrotoxicidad es dependiente de la dosis. Las medidas preventivas para la nefrotoxicidad por cisplatino son infusiones salinas isotónicas y amifostina.

El metotrexato es un fármaco antimetabolito del ácido fólico, que se utiliza con frecuencia en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, el linfoma no hodgkiniano de alto grado (especialmente el tipo Burkitt) y los sarcomas. El metotrexato puede causar insuficiencia renal aguda por cristalización y precipitación en los túbulos, agravar hepatitis, neutropenia, mucositis y deterioro neurológico. Si no se detecta temprano, puede desarrollarse disfunción multiorgánica, ya sea directamente inducida por el fármaco en sí o indirectamente por la translocación bacteriana a través de la mucosa gastrointestinal. La mucositis es severa en estas circunstancias. La precipitación del metotrexato se puede prevenir mediante la mejora de la producción de orina y alcalinización de la orina a un pH mayor que 7,5. Además, la administración de ácido folínico, debe iniciarse 24 horas después de la administración de metotrexato como rescate para reducir la toxicidad de múltiples órganos. Otros fármacos nefrotóxicos, como los fármacos que pueden inhibir el metabolismo del folato (trimetoprim-sulfametoxazol) o disminuir la unión a la albúmina (Aspirina®) deben interrumpirse. Los derrames pleurales y ascitis se deben drenar porque el metotrexato se acumula en estos compartimientos, contribuyendo a la excreción retrasada. El metotrexato se une a las proteínas del plasma sobre todo a la albúmina, por lo tanto, la hemodiálisis no es una terapia óptima para eliminar el fármaco en casos de toxicidad severa. Hemoperfusión y hemodiálisis de alto-flujo se han utilizado como alternativa. Finalmente, Carboxipeptidasa-C2 conjuntamente con ácido folínico a altas dosis pueden ser beneficioso para los pacientes con disfunción renal inducida por metotrexato y las concentraciones perceptiblemente elevadas de este en plasma^{124,125}.

Complicaciones Secundarias al Tumor. Síndrome de Lisis Tumoral y Microangiopatía.

El síndrome de lisis tumoral, resulta de la rápida destrucción celular con la liberación de grandes cantidades de ácidos nucleicos, fósforo y potasio en la circulación. A pesar de que comúnmente se ha visto después de la administración de quimioterapia para tumores altamente sensibles como las leucemias y los linfomas, se ha descrito que el síndrome de lisis tumoral espontáneo ocurre en una amplia variedad de tumores, más comúnmente aquellos con un patrón de crecimiento rápido, el clásico ejemplo es el linfoma de Burkitt.

Los ácidos nucleicos se degradan rápidamente en ácido úrico, que no es soluble en agua. La precipitación de cristales de ácido úrico puede ocurrir en muchos órganos, incluidos los riñones (causando insuficiencia renal), el sistema de conducción cardíaca (causando arritmias) y los espacios articulares (provocando un brote agudo de gota).

La hiperfosfatemia grave puede conducir a insuficiencia renal por precipitación en los túbulos cristales de fosfato de calcio. Este compuesto puede depositarse en el corazón, causando arritmias. La hiperpotasemia aguda y grave también puede producir la muerte por arritmias.

El síndrome de lisis tumoral se define por criterios de laboratorio y clínicos. Los signos y síntomas se relacionan con la alteración del electrolito subyacente y el metabolismo anormal. La medida más importante es asegurar una hidratación adecuada.

La CID es observada frecuentemente en los pacientes con sepsis, y se ha observado una incidencia aproximada del 7% en pacientes con tumores sólidos, incrementándose hasta un 15% en caso de metástasis, y hasta más del 90% en leucemia aguda promielocítica. La CID relacionada con el cáncer tiene en general menor presentación en su forma fulminante que la relacionada con la sepsis o el trauma. Las manifestaciones clínicas suelen ser hemorragia, particularmente en leucemia y tromboembolismo venoso; sin embargo, rara vez causa insuficiencia renal, pudiendo ser resultado de necrosis cortical en este contexto. En el caso de eventos tromboembólicos múltiples, puede ocurrir de

manera concomitante endocarditis trombótica no bacteriana (marántica), embolizando a través de las arterias, involucrando al riñón. El diagnóstico pre mortem es raro^{100,109,126}.

Lesiones Ocupantes Secundarias a la Obstrucción Ureteral.

La obstrucción ureteral es la quinta causa principal o concomitante más frecuente de insuficiencia renal aguda en pacientes con cáncer ingresados en la UCI. La obstrucción ureteral lleva un peor pronóstico, como suele observarse en el contexto de tumor sólido metastásico extenso que a menudo responden mal a la quimioterapia. La obstrucción ureteral puede resultar de una compresión intrínseca directa o extrínseca.

Pacientes con cáncer que presentan insuficiencia renal secundaria a obstrucción ureteral, por lo general inician síntomas vagos e inespecíficos, y a menudo es un hallazgo casual de laboratorio. Por lo tanto, siempre se deben excluir obstrucción renal como causa concomitante de insuficiencia renal aguda en pacientes con cáncer especialmente en la sepsis, y si existe una discrepancia entre el grado de insuficiencia renal y la sepsis.

La ecografía abdominal es la prueba de elección para la detección de obstrucción ureteral, y puede ser fácilmente realizada en la cama de la UCI.

La quimioterapia o la radioterapia a menudo facilitarán la descompresión ureteral en pocos días, al menos en la presentación inicial de la enfermedad, a diferencia del paciente con tumor sólido extenso, en el que la nefrostomía o la colocación de stents serán obligatorios, sobre todo en casos de hidronefrosis e insuficiencia renal. Es muy importante hablar con el paciente y la familia, dado el contexto generalmente paliativo y que estos procedimientos pueden afectar la calidad de vida de estos pacientes ya frágiles, la resolución incompleta de la obstrucción y la subsiguiente necesidad de reintervención.

Se prefiere la nefrostomía percutánea. Los pacientes sometidos a tratamiento deben ser monitoreados para controlar la poliuria postobstructiva y desarreglos electrolíticos. La recuperación de la función renal depende del grado y duración de la obstrucción y de si la obstrucción es uní o bilateral¹²⁷.

Riñón de Mieloma Múltiple.

La insuficiencia renal aguda es una característica común del mieloma múltiple y, a menudo, proporciona una pista para el diagnóstico de esta enfermedad, particularmente en presencia de una alta concentración total de proteínas en suero. El 52% de los pacientes con mieloma múltiple pueden tener una función renal normal en su presentación y, según la definición, entre el 20% y el 46% de los pacientes con mieloma múltiple de novo presentan insuficiencia renal. Alrededor del 32% al 44% de los pacientes con mieloma múltiple críticamente enfermos reciben TRR durante su estancia en la UCI. La insuficiencia renal aguda parece estar correlacionada con una masa tumoral alta, porque se observa con mayor frecuencia en pacientes con un alto grado de proteínas de cadena ligera en orina, LDH sérica alta, lesiones óseas múltiples, o extensa plasmocitosis ósea. La reversibilidad de la insuficiencia renal proporciona más información sobre el pronóstico a largo plazo que la respuesta a la quimioterapia en pacientes con mieloma múltiple. Similar a la nefropatía por SLT y metotrexato que causa insuficiencia renal secundaria a cristalización intrarrenal de ácido úrico y del fármaco o sus metabolitos, respectivamente, el mieloma múltiple causa obstrucción tubular intrarrenal a través de la formación de moldes de cadenas en su luz. Con normalidad, se eliminan rápidamente de la circulación por la depuración renal, sin embargo, en pacientes con mieloma múltiple las concentraciones séricas de estas moléculas puede ser varios miles de veces más altas de lo normal.

Esta nefropatía ha sido tradicionalmente considerada la causa más común de insuficiencia renal en pacientes con mieloma múltiple, y se han realizado esfuerzos sustanciales para tratar de disminuir las concentraciones de cadena ligera en suero y posteriormente mejorar la función renal. Durante muchos años, la plasmaféresis en combinación con la quimioterapia se consideró el tratamiento estándar. Sin embargo, se ha puesto en duda la plasmaféresis, ya que, en el daño tubular irreversible debido a un retraso de tiempo en el diagnóstico del mieloma múltiple y eliminación insuficiente de cadenas ligeras libres monoclonales por esta técnica, puede inferir en la mala respuesta al tratamiento. La eficacia de la plasmaféresis puede alterarse por otros medios, amiloidosis de cadena pesada, glomeruloesclerosis nodular asociada,

enfermedad por depósito de cadena pesada, daño tubular proximal agudo con o sin Síndrome de Fanconi, nefritis intersticial tubular aguda, crioglobulinemia, hiperviscosidad (que ocurre con mayor frecuencia en los isotipos IgA e IgG3), infiltración de células plasmáticas y amiloidosis vascular. Dada la compleja patogenia multifactorial del riñón de mieloma múltiple y más particularmente, porque la quimioterapia no puede contener rápidamente las cadenas clonales ligeras y pesadas, no se debe esperar una rápida recuperación de la función renal durante la estancia en UCI para iniciar el tratamiento, incluso después del inicio de la quimioterapia^{128,129}.

Quien Debería Beneficiarse de Terapias Avanzadas Incluyendo Terapia de Reemplazo Renal.

De los datos mencionados anteriormente, debe quedar claro que la presencia de cáncer por sí solo ya no puede considerarse una contraindicación para iniciar la TRR en estos pacientes. Además, la supervivencia a largo plazo ya no es excepcional, incluso en múltiples pacientes con cáncer y disfunción multiorgánica que requieren TRR, al menos en el contexto de shock séptico fuera del entorno del trasplante hematopoyético.

Sin embargo, estos resultados no deben utilizarse para garantizar una perseverancia terapéutica poco realista o para no iniciar cuidados paliativos en pacientes con cáncer que se encuentran en una situación terminal. Las medidas de apoyo deben estar en equilibrio con la supervivencia esperada a largo plazo y la calidad de vida. Sin embargo, el pronóstico y posterior inicio o retirada del tratamiento sigue siendo una decisión difícil en la práctica diaria.

Además del estado del cáncer y el pronóstico a largo plazo esperado, el número de órganos disfuncionantes y, más particularmente, su potencial reversibilidad son importantes factores a tener en cuenta.

La potencial mejora, depende en gran medida de la disponibilidad y el inicio oportuno de un tratamiento eficaz de la causa que origina la disfunción multiorgánica o insuficiencia renal aguda (sepsis, SLT), o eliminación del agente causante (ácido úrico, nefropatía de cadena ligera, fármacos) por TRR, plasmaféresis u otros medios. En pacientes que progresan a disfunción

multiorgánica a pesar de estas medidas, el estado del cáncer subyacente será más importante en la decisión de qué hacer, porque la estancia prolongada en la UCI y la enfermedad crónica pueden comprometer la futura administración de quimioterapia. La falta de disponibilidad de un tratamiento eficaz está asociada con un pronóstico desfavorable en el contexto de fallo multiorgánico.

La UCI debe tener unos criterios de ingreso base muy selectivos. Por supuesto, la calidad de vida percibida por el paciente y, sobre todo, las preferencias del paciente o sus familiares también deben tenerse en cuenta. Proporcionar la atención adecuada a estos pacientes solo es posible después de una comunicación honesta con respecto a los escenarios más probables de su enfermedad. Para lograr este objetivo, es necesaria una colaboración estrecha entre la UCI, hematooncólogos y nefrólogos. En caso de duda, 3 días de ingreso en la UCI pueden ser considerados^{1,13,14,130}.

8. EMERGENCIAS ONCOLÓGICAS.

Los pacientes con cáncer corren el riesgo de sufrir varias emergencias que ponen en peligro la vida, incluyendo eventos cardiológicos, neurológicos e infecciosos. Muchas de estas situaciones de alto riesgo se pueden prevenir de manera efectiva si se reconocen de inmediato y se tratan de manera urgente.

Hipercalcemia.

La hipercalcemia es una de las emergencias oncológicas más frecuentes. La incidencia varía ampliamente y puede ocurrir hasta en el 30% de todos los pacientes con cáncer en algún momento del curso de la enfermedad. La hipercalcemia en pacientes con cáncer puede estar mediada por varios mecanismos diferentes, incluidos factores relacionados con el tumor, como la secreción de hormona paratiroidea (PTH), sobreproducción de vitamina D, o efecto osteolítico directo del tumor en el hueso.

La hipercalcemia mediada por PTHrP (producción tumoral), es, con mucho, el mecanismo más común, y representa el 80% de todos los casos. PTHrP funciona de manera muy similar a la PTH, lo que provoca un aumento de la reabsorción del calcio de los huesos y aumento de la retención renal de calcio. Los tumores más comúnmente asociados son de histología escamosa, generalmente pulmón, esófago, cabeza y cuello, y cervix. El carcinoma de ovario, endometrio y renal también pueden producir hipercalcemia a través de este mecanismo. Los tumores que producen en exceso PTH en sí, en lugar de la PTHrP, son raros.

Alrededor del 15% de los pacientes con hipercalcemia tienen tumores que conducen a un exceso de producción de la forma activa de vitamina D. Los linfomas son particularmente reactivos secretando la forma activa de la vitamina D, que conduce a un aumento de la reabsorción de calcio y fósforo a nivel renal, alteración del metabolismo óseo y aumento de la eficiencia de la absorción intestinal de calcio, lo que lleva a la hipercalcemia.

Los cánceres que tienen tendencia a metastatizar al hueso pueden conducir a osteoporosis local, activación de las células líticas y producción de hipercalcemia.

Las manifestaciones clínicas de la hipercalcemia son vagas e inespecíficas, a menudo confundidas con muchas otras condiciones comórbidas presentes en el paciente con cáncer avanzado. La tasa de aumento del nivel de calcio es más importante que la absoluta. Los niveles altos pueden estar bien tolerados si la elevación es lenta y prolongada. Los síntomas más comunes son estreñimiento, letargo, dolor abdominal y poliuria. El electrocardiograma puede mostrar un intervalo QT acortado y pueden producirse arritmias. También pueden aparecer convulsiones, coma y muerte si no se toman medidas correctoras.

La mejor manera de diagnosticar la hipercalcemia es obtener un nivel de calcio total ionizado. La medición del nivel de calcio puede no ser tan precisa, debido a cambios en las proteínas plasmáticas, particularmente la albúmina. Aunque se utilizan fórmulas para la corrección de calcio de acuerdo con los niveles de albúmina, sólo nos ayuda para realizar aproximaciones.

Aunque la PTHrP es el mecanismo más común para la hipercalcemia en pacientes con cáncer, el hiperparatiroidismo primario coexistente debe ser considerado en el diagnóstico diferencial.

La piedra angular del tratamiento de la hipercalcemia es una hidratación adecuada, dependiendo del estado cardiovascular del paciente. Una vez que la repleción de volumen intravascular adecuada se ha logrado, se deben usar diuréticos de asa para facilitar la excreción de calcio. Unos de los agentes farmacológicos más útiles para el tratamiento de la hipercalcemia son los bifosfonatos^{131,132}.

Hiponatremia.

La hiponatremia es común en pacientes con cáncer y se define como una concentración de sodio sérico inferior a 136 mmol / l. La causa más común es el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). La hiponatremia se puede clasificar como leve si el nivel de sodio está entre 135 y

131 mmol / L, moderado si el nivel es de 130 a 126 mmol / L y severo si es menor de 125 mmol / L. La hiponatremia grave puede ser potencialmente mortal, especialmente si el inicio es agudo.

El SIADH puede surgir del propio tumor o ser consecuencia de los tratamientos. Muchos tumores diferentes pueden producir activamente hormona antidiurética (ADH), pero clásicamente está asociado con cánceres de pulmón de células pequeñas, otros tumores pulmonares, duodenales, pancreáticos, genitourinarios y de cabeza y cuello.

Ciertos quimioterápicos, en particular el cisplatino, ciclofosfamida y vincristina, pueden estimular la producción excesiva de ADH o potenciar su actividad. Estas drogas también son emetizantes, y la náusea en sí misma es un potente estímulo para la liberación de ADH.

La hiponatremia leve puede manifestarse como cansancio excesivo, dificultad para concentrarse y dolor de cabeza y calambres musculares. Un síntoma peculiar pero poco frecuente de es la disgeusia. La hiponatremia más grave puede manifestarse con síntomas neurológicos difusos, como confusión, alucinaciones, convulsiones, coma y muerte.

SIADH se diagnostica cuando un paciente clínicamente euvolémico sin alteraciones en la función suprarrenal y tiroidea tiene una osmolalidad sérica efectiva disminuida de menos de 275 mOsm / kg y un aumento de la osmolalidad urinaria de más de 100 mOsm / kg de agua. Adicionalmente, el sodio en la orina debe ser superior a 40 mmol / L cuando la ingesta no es excesiva.

El tratamiento definitivo de SIADH en el paciente con cáncer es la eliminación de la enfermedad subyacente. En caso de hiponatremia sintomática, el tratamiento rápido es obligatorio. El tratamiento de la hiponatremia sintomática se asocia con mejores resultados, incluso cuando la hiponatremia es crónica. En los casos más graves, el sodio sérico debe restaurarse utilizando solución salina al 3% con cautela. Una corrección demasiado rápida, especialmente si es de larga duración, puede derivar en mielinosis pontina central (MPC), una condición neurológica debilitante^{133,134}.

Emergencias Cardíacas.

La vena cava superior (VCS) se comprime fácilmente por tumores que surgen del pulmón, estructuras mediastínicas, o ganglios linfáticos. Las enfermedades malignas son la causa más común, pero también puede verse con trombosis de dispositivos de acceso venoso.

El tipo de cáncer más asociado a esta patología es el cáncer de pulmón de células no pequeñas, seguido del linfoma no Hodgkin, que representa aproximadamente el 10% de todos los casos. Curiosamente, el linfoma de Hodgkin, rara vez se asocia, aunque a menudo tiene una localización mediastínica.

El Síndrome de vena cava superior (VCS) cursa con edema en la parte superior del cuerpo, particularmente en la cabeza y el cuello. Puede ser lo suficientemente significativo como para comprometer la vía aérea, causando disnea y estridor, y compromiso de la luz faríngea, causando disfagia. Puede haber edema en brazos y dilatación venosa cutánea ya que el retorno venoso está desviado alrededor de la obstrucción. Los síntomas más preocupantes son los neurológicos, como cefalea, confusión o incluso coma, lo que sugiere isquemia cerebral. Esta entidad no se considera una verdadera emergencia oncológica a menos que los síntomas neurológicos estén presentes. Sin embargo, su presencia es, en sí misma, un marcador de mal pronóstico. Si existe una verdadera emergencia, se puede colocar una endoprótesis de emergencia en la VCS. La terapia dirigida a la causa subyacente, hace que los síntomas mejoren rápidamente si el tumor es sensible.

Otra entidad que pueden desarrollar los pacientes oncológicos es el derrame pericárdico, como resultado de metástasis, diversos tratamientos o extensión directa del tumor al espacio pericárdico. Las neoplasias malignas primarias del pericardio son raras. De estos, el mesotelioma es el más común, y casi siempre es irsecable e incurable.

Los derrames grandes pueden ser asintomáticos si se acumulan lentamente, pero rápidamente la acumulación de líquido puede conducir a taponamiento cardíaco, aunque sea en cantidades pequeñas. Se estima que, si un derrame

ocurre lentamente, el pericardio puede acomodarse, hasta 2 litros de líquido sin comprometer la función ventricular.

La tríada de Beck clásica, venas del cuello distendidas, precordio silencioso e hipotensión en el taponamiento cardíaco rara vez se ve en la enfermedad maligna, ya que la acumulación de líquido tiende a ser subaguda en lugar de aguda. Los pacientes suelen quejarse de falta de respiración, molestias en el pecho y fatiga. Un electrocardiograma (ECG) tiende a mostrar complejos de bajo voltaje con cambios de ST-T no específicos. Se pueden ver voltajes alternantes en pacientes con un derrame pericárdico grande, pero esto no es diagnóstico.

La ecocardiografía es útil para hacer el diagnóstico de derrames y demostrar la fisiopatología del taponamiento y también como guía en el drenaje del fluido. La ventana pericárdica toracoscópica es una cirugía segura y altamente eficaz como alternativa de tratamiento en estos pacientes^{58-61,135,136}.

Síndrome de Lisis Tumoral.

El síndrome de lisis tumoral, resulta de la rápida descomposición celular con la liberación de grandes cantidades de ácidos nucleicos, fósforo y potasio en la circulación. A pesar de que comúnmente se ha visto después de la administración de quimioterapia para tumores altamente sensibles como las leucemias y los linfomas, se ha reportado que el síndrome de lisis tumoral espontáneo ocurre en una amplia variedad de tumores, más comúnmente aquellos con un patrón de crecimiento rápido, el clásico ejemplo es el linfoma de Burkitt.

Los ácidos nucleicos se degradan rápidamente en ácido úrico, que no es soluble en agua. La precipitación de cristales de ácido úrico puede ocurrir en muchos órganos, incluidos los riñones (causando insuficiencia renal), el sistema de conducción cardíaca (causando arritmias) y los espacios articulares (provocando un brote agudo de gota).

La hiperfosfatemia grave puede conducir a insuficiencia renal por precipitación en los túbulos cristales de fosfato de calcio. Este compuesto puede depositarse

en el corazón, causando arritmias. La hiperpotasemia aguda y grave también puede producir la muerte por arritmias.

El síndrome de lisis tumoral (figura 7), se define por criterios de laboratorio y clínicos. Los signos y síntomas se relacionan con la alteración del electrolito subyacente y el metabolismo anormal. La medida más importante es asegurar una hidratación adecuada^{126,137}.

Treatment of metabolic abnormalities associated with TLS			
Problem	Intervention	Dosages	Comments
Renal insufficiency and hypovolemia	IV fluids Dialysis	Normal saline, 3 L/m ² daily (200 mL/kg daily) —	Use with caution if history of CHF Patients with oliguric renal failure not responding to IV fluids or patients with CHF
Hyperuricemia	Allopurinol	100 mg/m ² per dose orally every 8 h (10 mg/kg/d divided in 3 doses) or 200–400 mg/m ² /d IV in divided doses every 8–12 h; commonly used dosages include 600 mg initially followed by 300 mg/d	Reduce dose in renal failure; multiple drug interactions (6-mercaptopurine and azathioprine); IV allopurinol should be used only in patients unable to take oral medications
	Rasburicase	0.05–0.2 mg/kg IV	Contraindicated in G6PD deficiency; transfer blood samples on ice to the laboratory; risk of sensitization and allergic reactions; expensive
Hyperphosphatemia (phosphate level > 6.5 mg/mL [>2.1 mmol/L])	Minimize phosphate intake	—	Low phosphorus diet; phosphorus-free IV fluids
	Phosphate binders (aluminum hydroxide)	50–150 mg/kg daily orally	May interfere with drug absorption
	Dialysis	—	If no response to medical therapy
Hyperkalemia	Insulin (regular)	10 units IV	—
	Dextrose (50%)	50–100 mL IV	—
	Calcium gluconate (10%)	10–20 mL (100–200 mg) IV	Do not give with bicarbonate; use if arrhythmias or ECG changes; can repeat as needed
	Sodium bicarbonate	45 mEq IV (1 ampule of 7.5% NaHCO ₃)	Use if acidosis; can repeat in 30 min
	Sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate)	15–30 g every 6 h orally (can be used rectally)	Can be given with sorbitol
	Albuterol Dialysis	Inhaled 2.5 mg —	For severe hyperkalemia Severe hyperkalemia not responsive to other measures; renal failure; volume overload
Hypocalcemia	Calcium gluconate (10%)	5–20 mL (50–200 mg) IV	Only if symptomatic; repeat as necessary; use with caution in patients with severe hyperphosphatemia

Figura 7. Tratamiento de las alteraciones metabólicas del síndrome de lisis tumoral¹³.

Compresión Medular.

Es una complicación neurológica devastadora que ocurre más comúnmente cuando neoplasias metastatizan en la columna vertebral, con la subsiguiente erosión en el espacio epidural causando compresión de la médula espinal. En raras ocasiones, los tumores metastatizan directamente en el tejido epidural o intradural.

Aunque todos los tipos de tumores tienen el potencial de causar este síndrome, mama, próstata y pulmón son los que más frecuentemente lo producen.

El 15% de los casos ocurre por la propagación de una lesión paravertebral en el canal espinal a través de un espacio intervertebral, comprimiendo

directamente la médula espinal. Este mecanismo es más comúnmente visto en neuroblastomas y linfomas. En casos raros, se producen metástasis directamente en la médula espinal y meninges.

La compresión aguda causa oclusión del plexo venoso epidural, que compromete la barrera de la médula espinal y la sangre, lo que se traduce en inflamación y edema vasogénico. En esta etapa, el daño a menudo se puede revertir con corticosteroides. Cuando el flujo sanguíneo arterial se deteriora debido a la compresión, se produce isquemia en la columna vertebral, infarto y daño irreversible¹³⁸.

La presentación clínica más común es el dolor de espalda, que se presenta en aproximadamente 90% de los casos. Se conoce un diagnóstico previo de malignidad en la mayoría de los casos, aunque puede ser la forma de presentación inicial. Varios niveles están involucrados en casi la mitad de los pacientes. El cáncer de mama y de pulmón tienden a metastatizar con mayor frecuencia en la región torácica, mientras que los carcinomas de colon y pélvicos tienden a desarrollar metástasis a nivel lumbosacro. Otros síntomas de presentación incluyen déficit motor, deficiencia sensorial y disfunción autonómica.

El gold estándar para el diagnóstico es la resonancia magnética. Las radiografías simples no son adecuadas para hacer el diagnóstico y tienen una tasa de falsos negativos del 10% al 17%, por lo que no debe utilizarse para descartar la compresión.

Los corticosteroides son un tratamiento de primera línea para la mayoría de estos pacientes. Reducen el edema vasogénico y la inflamación. El indicador pronóstico más importante para el resultado ambulatorio es la función motora previa al tratamiento. El inicio inmediato de la terapia es de suma importancia. Aunque el uso de dosis altas se sigue debatiendo. Se han realizado estudios para determinar la dosis óptima de dexametasona, no existiendo consenso actual.

En pacientes que presentan paraplejía o síntomas rápidamente progresivos, la radioterapia desempeña un papel fundamental en el tratamiento. En el pasado,

la radioterapia y los esteroides han sido el estándar de tratamiento, sin embargo, el papel de la cirugía descompresiva es cada vez más evidente^{139,140}.

Metástasis Cerebrales y Aumento de la Presión Intracraneal.

Las metástasis cerebrales representan el tipo más común de tumor intracraneal y son una complicación frecuente en pacientes con cáncer. La incidencia de metástasis varía según tipo de tumor, siendo el cáncer de pulmón el más frecuente, seguido de mama y melanoma. El pulmón y el melanoma tienden a presentarse como lesiones cerebrales múltiples, mientras que mama, colon y los tumores renales con mayor frecuencia producen lesiones solitarias¹³.

Estas lesiones pueden provocar déficits neurológicos, convulsiones y aumento de la presión intracraneal (PIC). La mayoría de las metástasis cerebrales son secundarias a la diseminación hematológica desde el tumor primario. En consecuencia, como el 90% del flujo sanguíneo cerebral se produce en la región supratentorial, la mayoría de las lesiones metastásicas ocurren en la región supratentorial. Dentro del cerebro, las lesiones tienden a localizarse en los límites de los territorios de las arterias principales y en la unión de materia gris-blanca. La causa más común de aumento de la PIC es el edema cerebral. El edema vasogénico ocurre cuando el tumor rompe la barrera hematoencefálica. Los tumores también pueden inducir un aumento de la PIC por hidrocefalia.

Aproximadamente el 75% de los pacientes con metástasis cerebrales tienen síntomas neurológicos en el tiempo en que se detectan estas lesiones. Los síntomas varían significativamente y dependen de la localización de la lesión. La forma más común de presentación es el dolor de cabeza. Las lesiones metastásicas pueden derivar en una urgencia oncológica en el caso de aumento de la PIC, estatus epilépticos y hemorragias intracraneales¹⁴¹.

La RMN es la prueba más sensible y específica para el diagnóstico, pero el TC se debe usar cuando la RMN no es posible o está contraindicada, siendo menos específico, sobre todo con tumores pequeños localizados en la fosa posterior.

El tratamiento de primera línea en paciente con PIC elevada es la dexametasona. No hay consenso claro de la dosis, pero se suele utilizar bolo endovenoso de 10 a 24 mg seguido de 4 mg cada 6 horas. En casos severos, se usa manitol, sueros hipertónicos y ventilación invasiva.

El tratamiento definitivo debe incluir modalidades de radioterapia y cirugía. La quimioterapia se puede usar en tumores altamente quimiosensibles.

Las convulsiones ocurren en aproximadamente un cuarto de los pacientes con metástasis intracraneales, y estos pacientes requieren terapia anticonvulsiva. En el pasado, los pacientes con metástasis cerebrales se trataban profilácticamente con antiepilépticos, pero actualmente no se recomienda¹⁴².

Síndrome de Hiperviscosidad Debido a Disproteïnemia. (Gammapatía Monoclonal).

El síndrome de hiperviscosidad se refiere a las consecuencias clínicas del aumento de viscosidad sanguínea. Esto pueden ocurrir por una variedad de tumores malignos, incluidas gammapatía monoclonales, como la macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), mielomas múltiples y leucemias agudas.

El síndrome de hiperviscosidad se produce como resultado del aumento de la viscosidad de la sangre y conduce a reacciones adversas, efectos sobre la perfusión tisular. En condiciones fisiológicas normales, el determinante más importante de la viscosidad de la sangre es el hematocrito, con una concentración de proteína sérica que juega un papel menor, siendo el fibrinógeno el componente clave en la concentración de proteínas.

En los casos de hiperviscosidad, se producen cantidades excesivas de inmunoglobulinas circulantes (Igs). IgM es la más probable, ya que es la Ig con mayor peso molecular. Estas proteínas son principalmente intravasculares y, a medida que aumenta la concentración, forman agregados, aumentan la presión osmótica y aumenta la resistencia al flujo sanguíneo. Igs son también elementos catiónicos y los glóbulos rojos aniónicos, pudiendo conducir a la

formación y reducción de la maleabilidad que necesitan para viajar a través de la microvasculatura.

No existe una relación exacta entre la viscosidad sérica y los síntomas clínicos. Los signos y síntomas varían y son de naturaleza no específica. La triada clásica de los síntomas incluye anomalías neurológicas, cambios visuales y sangrado, aunque los 3 no necesitan estar presentes para hacer el diagnóstico. Las manifestaciones neurológicas incluyen dolor de cabeza, alteración del estado mental, vértigo, ataxia o parestesias. La hiponatremia y la hipercalcemia están a menudo presentes. La hiponatremia observada en laboratorio mayoritariamente es pseudohiponatremia debido a un artefacto de la hiperproteinemia. Los cambios visuales son secundarios a los cambios vasculares. Estos cambios se pueden detectar temprano en la periferia de la retina, que luego progresa a hemorragias retinianas centrales y dilatación vascular. A medida que aumenta la viscosidad el fondo de ojo revela dilatación y congestión de venas, una condición conocida como fundus paraproteinaemicus. Si no se trata, esto progresará para completar la oclusión de la vena retiniana, y formar hemorragias en llama. Los cambios en la vena retiniana producen visión borrosa, disminución de la agudeza visual, y eventualmente ceguera si no se trata. Las proteínas recubren también las plaquetas y dificultan su capacidad para formar coágulos. El sangrado se puede ver en el tracto gastrointestinal, gingival, útero, o causando epistaxis. Otras consecuencias clínicas incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia aguda, necrosis tubular, edema pulmonar, con fallo multiorgánico y muerte si no se instaura tratamiento.

No hay una prueba diagnóstica única para evaluar el síndrome de hiperviscosidad. Examen físico e historia son importantes, al igual que los estudios de laboratorio, incluyendo el panel de electrolitos, viscosidad sanguínea, frotis periféricos de sangre, y niveles cuantitativos de Ig. El diagnóstico diferencial tendrá que descartar otras causas de los síntomas de presentación.

El pilar de la terapia es la plasmaféresis. Es especialmente rápida en casos relacionados con IgM, ya que la mayor parte de la IgM es intravascular. En casos relacionados con IgA o IgG, puede necesitar varias sesiones^{143,144}.

Hiperleucocitosis y Leucostasis.

La hiperleucocitosis se ha definido convencionalmente como un recuento inicial de células blancas sanguíneas (GB) superior a 100.000 / μL . La hiperleucocitosis es más común en las leucemias agudas, especialmente en la leucemia linfoblástica aguda y subtipos de leucemia monocítica aguda. La leucocitosis augura un mal pronóstico, con un mayor riesgo de mortalidad temprana. El conteo de WBC es el factor pronóstico más importante en leucemia linfoblástica aguda, cifras mayores a 50,000 / μL tiene un pronóstico particularmente malo, y pocos niños con hiperleucocitosis sobreviven a largo plazo.

Los estudios iniciales sugirieron que el aumento en los leucocitos circulantes era causa del acumulo de agudizaciones leucémicas en la microvasculatura secundaria a aumento de la viscosidad de la sangre total.

La presentación de leucostasis en leucemias es similar al síndrome de hiperviscosidad. En general, los síntomas de presentación están relacionados con el sistema respiratorio y sistema nervioso central. La fiebre también es común y alta, aunque infección se encuentra en pocos casos, se debe descartar, ya que el síndrome puede simular sepsis.

Al igual que en el síndrome de hiperviscosidad, no hay una prueba de diagnóstico específica. El tratamiento está orientado hacia la leucoaféresis, ya que se puede reducir la cifra de leucocitos rápidamente. Se deben iniciar medidas de apoyo que incluyan hidratación con líquidos intravenosos con un control cuidadoso del balance de líquidos, ya que estos pacientes están en riesgo de complicaciones cardiopulmonares. Las transfusiones deben ser evitadas a menos que sea absolutamente necesario, ya que puede aumentar la viscosidad de la sangre y exacerbar el síndrome. La quimioterapia de inducción debe iniciarse inmediatamente^{145,146}.

Obstrucción de la Vía Aérea.

La obstrucción de la vía aérea maligna puede surgir de tumores localmente avanzados que surgen de la región traqueobronquial o de lesiones metastásicas de mediastino o principales vías aéreas. Se estima que los

carcinomas broncogénicos primarios son la causa más común de obstrucciones malignas de las vías respiratorias, y se estima que hasta el 30% de pacientes con tumores primarios de pulmón desarrollarán, en algún momento de su curso, obstrucción de vías respiratorias. En pacientes con cánceres broncogénicos primarios, la obstrucción de las vías respiratorias no parece tener un efecto adverso en la supervivencia general, con una supervivencia media de 8.2 meses frente a 8.4 para pacientes sin obstrucción de la vía aérea. Sin embargo, el rápido reconocimiento y tratamiento pueden llevar a mejorar la calidad de vida, con disminución de la disnea hasta en el 95% de los pacientes con el tratamiento oportuno¹⁴⁷.

Los síntomas en la presentación incluyen estridor, disnea, hemoptisis y tos. Estos síntomas son inespecíficos y con frecuencia se confunden con afecciones más comunes, como una exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, infecciones, bronquitis o enfermedades del corazón. La tasa de desarrollo de los síntomas es a menudo dependiente del tumor y de su agresividad. Pacientes con tumores de crecimiento lento pueden tener un curso sintomático prolongado, con una exacerbación repentina debido a acumulo de secreciones o sangrado.

Los hallazgos del examen físico pueden ser inespecíficos, como estridor, sibilancias, o disnea. La linfadenopatía regional puede ayudar a identificar la causa y el tejido para la evaluación diagnóstica.

Las radiografías de tórax no son sensibles ni específicas, pero pueden mostrar disminución de la luz traqueal. El TC es más sensible y es más probable que muestre un estrechamiento de la luz bronquial. La broncoscopia ofrece la ventaja de permitir visualizar directamente la anatomía. Esto permite el tratamiento de una obstrucción y la obtención de tejido para el diagnóstico. Se debe realizar con cuidado ya que puede aumentar el riesgo de completar la obstrucción, y la anestesia puede limitar aún más el intercambio de gases. La elección dependerá de la anatomía, la experiencia del médico y las opciones de tratamiento a nivel local disponibles.

El objetivo principal y más urgente del tratamiento es establecer una vía aérea permeable para permitir un adecuado intercambio de gases. La broncoscopia

también permite la colocación de stents autoexpansibles, particularmente útiles para casos de oclusión extrínseca o control del sangrado. Existen diferentes tipos de stents disponibles para su uso en la obstrucción de las vías respiratorias. Aunque no hay evidencia de mejora de la supervivencia para los pacientes tratados con stents, el 95% de los pacientes experimentan alivio de los síntomas después de la colocación de estos¹⁴⁸.

La terapia laser puede ser utilizada para abrir la vía aérea en pacientes con obstrucción maligna intrínseca de la vía aérea. Una revisión de la efectividad de la terapia con láser mostró una disminución de la disnea del 76% y una tasa de control de hemoptisis del 94%, sin mortalidad relacionada con el procedimiento. Similar a la broncoplastia, los efectos son temporales y deben combinarse con otros tratamientos para mantener permeables las vías respiratorias. Las complicaciones incluyen la perforación de la pared bronquial, quemadura del tubo endotraqueal o broncoscopio de fibra óptica, hipoxemia e insuficiencia respiratoria.

La terapia fotodinámica está disponible en un número limitado de centros. Utiliza la inyección intravenosa de moléculas sensibles a la luz, con posterior activación local del material por exposición a luz de cierta longitud de onda. Los pacientes deben evitar toda exposición a la luz solar hasta 6 semanas después del procedimiento, ya que todos los tejidos están expuestos a sensibilizarse a la luz. Esta técnica tiene un valor limitado en la obstrucción aguda de las vías respiratorias debido a su efecto terapéutico lento¹⁴⁹.

Para los tumores que son sensibles, la radioterapia puede ser un tratamiento eficaz. Cuando la obstrucción de la vía aérea es grave y aguda, se deben realizar intervenciones más rápidas para establecer la permeabilidad de la vía aérea y a posteriori completar con radiación.

Tumores que son sensibles a la quimioterapia también pueden responder rápidamente a la quimioterapia sistémica. Si el intercambio gaseoso está garantizado para mantener al paciente mientras se administra quimioterapia, puede ser un tratamiento adecuado. Para pacientes con compresión crítica de la vía aérea, se requiere un tratamiento más inmediato para aliviar la

obstrucción, que posteriormente se puede complementar con tratamientos quimioterápicos¹⁵⁰.

9. PROBLEMAS AL FINAL DE LA VIDA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO.

Durante la última década, la probabilidad de sobrevivir a un ingreso en UCI por cáncer, ha mejorado. Esta tendencia puede atribuirse a tres factores. Primero, mejora en el tratamiento de tumores sólidos y neoplasias hematológicas, en segundo lugar, el ingreso anterior a la UCI se ha traducido en mejores tasas de supervivencia y en tercer lugar, mejoras en la selección de pacientes que puedan beneficiarse de la admisión en la UCI.

A pesar de los factores anteriores, algunos pacientes oncológicos morirán durante su estancia en el hospital. Dado que la mayoría de las muertes ocurrirán después de limitar o retirar el soporte vital, se debe prestar atención a las familias y al enfermo para tratar los problemas al final de la vida en pacientes oncológicos críticamente enfermos. Hay que asegurar que las reuniones familiares multidisciplinares sean convocadas para discutir el final de la vida. Es esencial apoyar al paciente y a la familia del paciente, respetar creencias y valores espirituales, y asegurar un buen manejo del dolor y los síntomas acompañantes. El uso de protocolos facilita una transición suave y reduce potencialmente la variabilidad entre los diversos profesionales sanitarios^{151,152}.

Criterios de Admisión a la UCI y de Transición a la Medicina Paliativa.

El primer factor para considerar es el criterio utilizado para determinar la admisión de un paciente a UCI. Los criterios pueden variar según el tipo de hospital. La mayoría de pacientes serán admitidos si su condición es médicamente reversible, pero no admitirán pacientes con solo opciones de tratamiento paliativo. Existe variación entre estas dos opciones de admisión. Se explica por la incertidumbre de la reversibilidad de la condición. Los pacientes ingresan en la UCI con la intención de realizar un tratamiento agresivo, pero cuando este falla, es el momento de iniciar una transición de curación a paliación. Aparentemente sencillo, sin embargo, esta decisión se retrasa a

veces por diferentes razones, entre ellas los diferentes puntos de vista y enfoques de los profesionales.

Se debe dar a los pacientes el derecho de tomar decisiones con respecto a su atención médica, incluido el derecho a aceptar o rechazar el tratamiento, y a prever un documento de actividades anticipadas¹⁵³.

Convocatoria de Reuniones Multidisciplinares con la Familia.

Una vez que se ha tomado la decisión de pasar a la atención paliativa, es importante convocar una reunión familiar que incluya a miembros del equipo multidisciplinar. Idealmente, esta no debe ser la primera reunión con la familia convocada desde que el paciente ingresó en la UCI. Mularski et al¹⁵⁴. recomiendan que las reuniones sean con el paciente y su familia para discutir los objetivos de la atención en la UCI, avanzar, planificar e identificar una persona responsable de la toma de decisiones. En otro estudio centrado en una intervención de comunicación intensiva, los investigadores recomendaron que se convocara una reunión familiar dentro de las 72 horas de ingreso en la UCI. El propósito de la reunión es discutir los hechos, las opciones de tratamientos, la perspectiva del paciente sobre la muerte, y para ponerse de acuerdo sobre los criterios que determinarán el éxito o el fracaso de la atención.

Además, tener reuniones con familiares de manera frecuente durante un ingreso en UCI, en lugar de tener solo una para discutir temas relacionados con el final de la vida, puede brindar una oportunidad para construir confianza entre el intensivista y la familia del paciente. Se recomienda la presencia del equipo multidisciplinario en la reunión familiar para proporcionar apoyo emocional a la familia del paciente, y el equipo pueda obtener información sobre sus valores y creencias. Es importante que antes de convocar la reunión familiar, los distintos proveedores de atención médica puedan reunirse para discutir la enfermedad del paciente, el pronóstico y las opciones de tratamiento y resolver cualquier desacuerdo antes de la reunión familiar. Si los desacuerdos aún persisten, se evitara debatir estos temas frente a la familia del paciente, ya que puede llevar a confusión y frustración de miembros de la familia¹⁵⁵.

Facilitando una "Buena Muerte " en la UCI.

Dado que la mayoría de las decisiones sobre el final de la vida en la UCI implicarán la retirada de un tratamiento, trasladar a un paciente fuera de la UCI puede ser difícil. En previsión de que el paciente no pueda ser trasladado fuera de la unidad, se debe preparar para la muerte del paciente en UCI.

Cuando se considera retirar el soporte terapéutico, se deben usar protocolos para facilitar el proceso, lo que evita que el paciente y los miembros de la familia experimenten molestias, además de ayudar a los profesionales sanitarios con dilemas éticos, que pueden surgir durante el retiro del soporte vital.

Un estudio de Hamric y Blackhall¹⁵⁶, explorando perspectivas y experiencias de enfermeras y médicos que trabajan con pacientes terminales en una UCI, registraron que las situaciones más angustiosas para ambos grupos fueron las presiones para continuar tratamiento agresivo cuando consideraron que dicho tratamiento no estaba justificado.

Los protocolos para retirar el soporte vital o la transición a cuidados paliativos, deben asegurarse de la existencia de documentos de voluntades anticipadas, la documentación en la historia clínica sobre el plan para la transición a los cuidados paliativos, disposición para hacer que el entorno sea lo más cómodos posible, periodos de visitas libres, manejo de síntomas, retirada del ventilador o ventilación no invasiva, y desactivación de dispositivos implantables.

El proceso de limitación terapéutica comienza durante la reunión familiar que se convoca para discutir la transición a los cuidados paliativos. El proceso y cualquier cambio anticipado deben ser discutidos.

JUSTIFICACIÓN

4

El tratamiento del cáncer ha variado ampliamente con la introducción de nuevos protocolos de tratamiento y de mayor intensidad, procedimientos quirúrgicos más agresivos y terapias de soporte más avanzadas; lo que ha producido una mejoría en el pronóstico y en la supervivencia libre de enfermedad, pero también ha aumentado el número de complicaciones asociadas tanto a la enfermedad como al tratamiento de ésta, que en su inmensa mayoría requieren atención en UCI.

La disponibilidad de las UCIs ha sido poco factible para los pacientes críticamente enfermos por cáncer. Actualmente se ha confirmado que los pacientes con neoplasias malignas, con complicaciones potencialmente graves o mortales, se benefician del apoyo de Cuidados Intensivos aumentando la supervivencia en estos enfermos. Pero a pesar de todos estos avances, sigue existiendo controversia sobre cuál es el beneficio real que el tratamiento en UCI aporta a los pacientes neoplásicos tanto a corto, medio y largo plazo.

Todos estos cambios empiezan a ser detallados en la bibliografía existente, sobre todo los criterios de admisión en UCI de estos enfermos.

Por ello es preciso conocer en nuestro ámbito las admisiones de pacientes oncológicos con complicaciones potencialmente graves o mortales ingresados en la UCI para examinar la prevalencia, incidencia, tipos de tumor y complicaciones, proceso asistencial, características sociodemográficas y sanitarias, supervivencia, calidad de vida y supervivencia libre de enfermedad. Su conocimiento es de gran utilidad ya que no se disponen de datos al respecto en nuestro medio y permitirá en nuestro entorno implementar y optimizar los recursos e intervenciones sanitarias de la Unidad de Cuidados Intensivos en la asistencia a los enfermos oncológicos con el objetivo de realizar una práctica clínica actualizada y de calidad.

La importancia de estos pacientes ha llegado a tal magnitud en las UCIs españolas, que la sociedad Española de Oncología Médica y la de Medicina Intensiva acaban de firmar (junio 2018) un convenio para el abordaje de estos pacientes.

PREGUNTA INVESTIGACIÓN

5

No hay argumentos sólidos que soporten la política de no admisión de un paciente con cáncer en UCI. Su mortalidad es elevada, pero comparable al de enfermedades severas no oncológicas, por lo que ¿Es adecuado el ingreso de un paciente oncológico en la Unidad de Cuidados Intensivos?

HIPOTESIS

6

HIPÓTESIS CONCEPTUAL O TEÓRICA:

Los pacientes oncológicos que ingresan en UCI se benefician del apoyo de los cuidados críticos presentando tasas de supervivencia más elevadas y mejora de calidad de vida, siendo sus índices de mortalidad intrahospitalarios no más elevados comparados con los pacientes críticamente enfermos con otras comorbilidades.

HIPÓTESIS OPERATIVA O ESPECÍFICA:

Asumiendo que es una población con una mortalidad elevada, se va a realizar un estudio observacional analítico de cohortes retrospectivo de esta población, para identificar las intervenciones realizadas, considerando que estas optimizarán su estado clínico y no corresponderán a intervenciones fútiles y posteriormente se va a llevar a cabo una comparación con un grupo control de pacientes no oncológicos ingresados en UCI con una razón de no oncológicos/oncológicos de 1.

Considerando un riesgo de muerte en el primer año del 52% en expuestos (pacientes oncológicos que ingresan en UCI), y un riesgo del 28% en no expuestos (pacientes no oncológicos que ingresan en UCI) y estableciendo una razón entre expuestos y no expuestos de 1, en estas circunstancias se deben estudiar con un poder estadístico del 90% y un nivel de confianza del 95% al menos a 95 pacientes en cada grupo.

OBJETIVOS

7

El propósito fundamental de este trabajo es conocer el pronóstico del paciente oncológico ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos, y analizar el riesgo/beneficio real de su ingreso y tratamiento en UCI, tanto a corto, medio y largo plazo, en relación con pacientes no oncológicos.

A) OBJETIVOS PRINCIPALES:

- Conocer y determinar los criterios de admisión en UCI y su justificación.
- Registrar la utilización de vías de acceso venoso y arterial, marcapasos transitorio, oxigenoterapia de alto flujo, VMI, VMNI (BIPAP-CPAP), nutrición enteral o parenteral.
- Verificar, durante el ingreso, mortalidad, tratamiento antineoplásico activo, soporte vital (retirada o mantenimiento), cirugía, complicaciones (emergencias) y aplicación de protocolos específicos (sepsis, nutrición, shock, insuficiencia respiratoria aguda, insuficiencia renal aguda).
- Cuantificar a los 3 y 12 meses del alta, la supervivencia, remisión de la enfermedad y tratamiento paliativo.
- Identificar las características específicas de los pacientes oncológicos.

B) OTROS OBJETIVOS DESTACADOS:

- Describir las características sociodemográficas y sanitarias.
- Identificar la aplicación de medidas de limitación de terapias de soporte vital (LTSV).
- Describir comorbilidades previas de los pacientes oncológicos y no oncológicos.
- Analizar las complicaciones infecciosas en las poblaciones estudiadas.
- Calcular las tasas crudas y tasas ajustadas a la población europea, de la incidencia de ingresos en UCI de pacientes oncológicos.

DISEÑO DEL ESTUDIO



Estudio observacional analítico de cohortes retrospectivo del periodo 2013-2017 en la Gerencia de Asistencia Sanitaria de Soria.

En él se programa la revisión y evolución retrospectiva de las admisiones en UCI de pacientes neoplásicos con complicaciones graves o mortales durante el periodo 2013-2017, constituyendo el criterio de inclusión, mediante un muestreo no probabilístico consecutivo, y se comparan los resultados con un grupo control de pacientes ingresados en UCI sin antecedentes de neoplasia durante el periodo 2013-2017, constituyendo el criterio de inclusión para el grupo control, mediante un muestreo probabilístico aleatorio simple.

Además, se analiza la supervivencia de los pacientes oncológicos ingresados en unidades médicas y quirúrgicas durante el mismo periodo de tiempo (2013-2017), revisando tipo de tumor y supervivencia al año de ingreso.

AMBITO DEL ESTUDIO

9

Soria es una provincia del norte de España, situada en la parte Este de la comunidad autónoma de Castilla y León. Limita con las provincias de La Rioja, Zaragoza, Guadalajara, Segovia, y Burgos. Tiene una extensión de 10.287 Km² con 90.872 personas (INE, 1 enero 2017), formando, sanitariamente, lo que se denomina Área de Salud de Soria. Tiene una densidad de población de 8,95 hab/Km², la más baja de España y una de las más bajas de la Unión Europea, y con una tendencia estable en los últimos 25 años, con una distribución de población de 46,43% urbana y 53,57% rural. La población de la provincia de Soria muestra una proporción de mayores de 65 años de 24,80% sobre el total (frente al 17,3 % y un 23 % de la media española y regional, respectivamente) y una tasa de sobreenviejimiento del 15,50% (frente al 9% en el conjunto de España y un 13,3% en Castilla y León). Por lo que respecta a la pirámide poblacional de Soria, refleja una población envejecida, de acuerdo con los parámetros demográficos actuales. En cualquier caso, no difiere en gran medida respecto a la de Castilla y León y no tanto como pudiera creerse con respecto a española.

La Gerencia Integrada de Soria se compone de un total 16 centros de trabajo. De ellos, hay dos hospitales que tienen encomendada la Asistencia Especializada de todos los pacientes del área, de acuerdo con la cartera de servicios de cada uno de ellos y que conforman el Complejo Asistencial de Soria. Por lo que respecta a la Atención Primaria, existen en la provincia 14 Centros de Salud, más una Unidad Funcional de Tarde en la capital, que atienden las necesidades sanitarias de los pacientes en este nivel asistencial.

La capital, a una altitud de 1.065 metros sobre el nivel del mar (msnm), es de clima frío, mediterráneo-continentalizado; al igual que la provincia, con una altitud media de 1.025 msnm. El invierno se caracteriza por ser largo y frío. Por su parte el verano es cálido; las precipitaciones son moderadas, siendo la primavera la estación más lluviosa destacando los meses de abril y mayo; en invierno las nevadas son frecuentes. Es una provincia fundamentalmente agrícola y ganadera; con una agricultura cerealista de secano, siendo la ovina la principal ganadería en la provincia soriana. Es notable la explotación de los recursos forestales autóctonos para la obtención de madera, resina y la recolección de setas. El sector industrial representa una proporción

singularmente pequeña, destacando la industria agroalimentaria, de transformación de la madera y fabricación de muebles, y una participación destacada de la industria auxiliar de componentes de automoción y cuenta con interesantes valores para el turismo, ligados a sus propios recursos. Un alto porcentaje de trabajadores desarrollan su actividad en el sector público, siendo una de las provincias de España con menos porcentaje de analfabetos, junto con Cantabria y Palencia.

PACIENTES Y METODOS

10

1. PACIENTES:

La selección y estudio de pacientes se realizó en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Santa Bárbara. Se estudió el pronóstico de los pacientes oncológicos críticos.

1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

Se seleccionaron todos aquellos pacientes ingresados en UCI, que tenían como antecedente actual o pasado alguna neoplasia maligna, recogiendo los datos en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2013 y 31 diciembre de 2017.

Los criterios de inclusión establecidos fueron:

- Pacientes de ambos sexos ingresados en UCI, que con independencia del motivo de ingreso, presentaran como antecedente alguna neoplasia maligna (tumor solido o hematológico).
- Al no poseer UCI pediátrica, debían tener 18 o más años.
- Cada ingreso se considera nuevo episodio.

Los criterios de exclusión para el estudio eran:

- Imposibilidad para la recogida de todos los datos requeridos documentados en la Historia Clínica.
- Exitus del paciente previo al ingreso en UCI.

1.2. TAMAÑO MUESTRAL:

Se realizó una estimación del tamaño muestral partiendo de la hipótesis operativa establecida; resultando con un poder estadístico del 90% y un nivel de confianza del 95% necesario estudiar al menos a 95 pacientes en cada grupo.

Se ha realizado el estudio completo en 245 pacientes, que han sido los pacientes ingresados en UCI con neoplasia grave actual o pasada, de los 269 que fueron incluidos en el estudio inicialmente. Además, se añadió un primer grupo control con 245 pacientes mediante muestreo probabilístico aleatorio, de

pacientes ingresados en UCI sin antecedentes oncológicos en el periodo de tiempo del estudio y un segundo grupo control con 245 pacientes mediante muestreo probabilístico aleatorio, ingresados en cualquier unidad médica o quirúrgica durante el periodo de tiempo reseñado (2013-2017) con diagnóstico principal de neoplasia maligna.

Fueron descartados para el estudio 24 pacientes por diferentes motivos que no permitieron completar la recogida de datos.

2. MÉTODOS:

2.1. EQUIPAMIENTO GENERAL:

Todos los aparatos utilizados en el estudio formaban parte de la dotación de equipamiento de la unidad de Cuidados Intensivos del Hospital. Los datos analizados forman parte de la Historia Clínica del hospital y del registro del proceso de atención de los pacientes en UCI.

2.2. VARIABLES A ESTUDIO:

Durante el estudio, se recogieron las siguientes variables en cada paciente con antecedentes oncológicos:

1. Socioculturales y ambientales:
 - a) Número de historia clínica (NHC). Código de unidad.
 - b) Sexo (hombre/mujer).
 - c) Edad: años. Se realizó también una distribución por grupos de edad (según décadas y cuartiles).
 - d) Hábitos tóxicos (si/no), especificando fumador actual o pasado (si/no) y alcohol (si/no).
 - e) Fecha de ingreso.

2. Sanitarias:
 - a. Antecedentes de enfermedad renal (si/no), especificando insuficiencia renal crónica (si/no) y hemodiálisis (si/no).

- b. Antecedentes de enfermedad respiratoria (si/no), especificando concretamente: EPOC (si/no), asma (si/no), tuberculosis (si/no), fibrosis pulmonar (si/no) y se valorarán otros que puedan condicionar neoplasias.
- c. Antecedentes cardiovasculares (si/no), especificando: HTA (si/no), cardiopatía isquémica (si/no), dislipemia (si/no), insuficiencia cardíaca (si/no), diabetes (si/no), obesidad (si/no).
- d. Antecedentes cerebrovasculares (si/no), especificando ICTUS (si/no), AIT (si/no), Parkinson (si/no), Alzheimer (si/no), Esclerosis múltiple (si/no).
- e. Ingreso en UCI (señalar la procedencia del paciente):
 - Unidad médica.
 - Unidad Quirúrgica.
 - Otra UCI.
 - Comunidad.
 - Centro de larga estancia.
- f. Estancia en UCI: valorada en días de ingreso en UCI (cuadro de texto libre).
- g. APACHE II al ingreso. Realizado las primeras horas de ingreso (cuadro de texto libre).
- h. Mortalidad en UCI (si/no), especificando si ocurre en las primeras 72 horas (si/no).
- i. Mortalidad al alta de UCI (si/no), especificando si ocurre en los primeros 3 y 12 meses (si/no).
- j. Limitación de terapias de soporte vital (si/no). Se decide LTSV durante su estancia en UCI (tanto retirada de medidas como no iniciar medidas).
- k. Motivo de Ingreso en UCI (señalar el motivo de ingreso en UCI):
 - Post quirúrgico(si/no), especificando en caso positivo:
 - Relacionado con el cáncer. Ingresa para control postIQ tras cirugía de neoplasia.
 - No relacionado con el cáncer. Ingresa para control postIQ, pero cirugía no relacionada con la neoplasia.

- Otros no relacionados con cáncer (si/no), detallando motivo médico(si/no), coronario (si/no) o traumatológico (si/no).
- Relacionado con el cáncer (si/no), especificando en caso positivo:
 - Insuficiencia respiratoria aguda
 - Sepsis/ shock séptico
 - Shock hemorrágico
 - Coma
 - Fracaso renal agudo
 - Trastornos metabólicos
 - Quimioterapia en UCI
 - Otros (cuadro de texto libre).

I. Tipo de tumor:

- Tumor de origen desconocido.
- Sistema nervioso central.
- Cavidad oral – Laringe.
- Tiroides.
- Esófago.
- Broncopulmonar.
- Estómago.
- Corazón.
- Estómago.
- Intestino delgado.
- Hígado.
- Vesícula biliar - Vías biliares.
- Páncreas.
- Colon.
- Recto.
- Glándulas suprarrenales.
- Riñón.
- Vejiga - vías urinarias.
- Próstata.
- Testículos.

- Mama.
 - Ovario.
 - Endometrio.
 - Cérvix. - Vulva/Vagina.
 - Piel.
 - Hueso.
 - Musculo.
 - Leucemia aguda.
 - Linfoma.
 - Mieloma múltiple.
 - Leucemia crónica.
 - Otras localizaciones: especificar.
- m. Extensión en el momento del ingreso:
- Locorregional (si/no).
 - Metastático (si/no).
- n. Año de diagnóstico del tumor.
- o. Tipo de tratamiento oncológico que el paciente se encuentra recibiendo al ingreso en UCI (señalar el tipo de tratamiento):
- Pendiente de iniciar tratamiento: No ha recibido ningún tratamiento para el cáncer
 - Tratamiento neoadyuvante: Tratamiento que se administra como primer paso para reducir el tamaño del tumor antes del tratamiento principal (cirugía o radioterapia).
 - Tratamiento adyuvante: Tratamiento adicional para el cáncer que se administra después del tratamiento primario (cirugía o radioterapia) para disminuir el riesgo de que el cáncer recidive.
 - Tratamiento con QT-RT e intención radical: Quimio o radioterapia con intención curativa.
 - Tratamiento quirúrgico con intención curativa.
 - Tratamiento con primera o sucesivas líneas de enfermedad metastásica: Tratamientos para neoplasias avanzadas.
 - Tratamiento sintomático: Solo tratamiento para control de síntomas. Por ejemplo, dolor.

- Trasplante de médula ósea
 - Otros: Puede incluir hormonoterapia, inmunoterapia.
 - NO requieren tratamiento por estar en remisión completa.
- p. Desarrollo de neutropenia en UCI (si/no). Paciente que, no habiendo ingresado con neutropenia, la desarrolla durante su estancia en la Unidad: recuento de neutrófilos inferior a 500/ mm³ en términos absolutos.
- Si (fecha).
- q. Quimioterapia en UCI. Recibe durante su estancia en UCI al menos un ciclo de quimioterapia o radioterapia. (si/no).
- r. Síndrome de lisis tumoral. (según British Journal of haematology 2004; 127(1):3- 11) (si/no).
- s. Complicación relacionada con el tumor: (si/no). Especificar en caso afirmativo (cuadro de texto libre).
- t. Fallo multiorgánico durante el ingreso en UCI.
- u. Necesidad de ventilación mecánica (si/no). Especificar en caso afirmativo si se ha realizado traqueostomía (si/no).
- v. Uso de sedoanalgésia (si/no).
- w. Empleo de aminos (si/no).
- x. Desarrollo de Insuficiencia Renal durante el ingreso (según clasificación KDIGO) (si/no). Especificar en caso afirmativo terapia renal sustitutiva.
- y. Nutrición parenteral (si/no).
- z. Catéter venoso central (si/no).
- aa. Marcapasos temporal/definitivo (si/no).
- bb. Catéter arterial (si/no).
- cc. Transfusión (si/no).
- dd. Presencia de infección durante su estancia en UCI (si/no). En caso afirmativo:
- Adquirida en UCI (si/no).
 - Muestra microbiológica.
 - Tipo de germen aislado.
 - Vigilancia epidemiológica (si/no).
 - Tipo de germen aislado vigilancia.

Además, se recogieron las siguientes variables en cada paciente no oncológico ingresado en UCI:

1. Socioculturales y ambientales:

- a. Número de historia clínica (NHC). Código de unidad.
- b. Sexo (hombre/mujer).
- c. Edad: años. Se realizó también una distribución por grupos de edad (según décadas y cuartiles).
- d. Hábitos tóxicos (si/no), especificando fumador actual o pasado (si/no) y alcohol (si/no).
- e. Fecha de ingreso.

2. Sanitarias:

- a. Antecedentes de enfermedad renal (si/no), especificando insuficiencia renal crónica (si/no) y hemodiálisis (si/no).
- b. Antecedentes de enfermedad respiratoria (si/no), especificando concretamente: EPOC (si/no), asma (si/no), tuberculosis (si/no), fibrosis pulmonar (si/no) y se valorarán otros que puedan condicionar neoplasias.
- c. Antecedentes cardiovasculares (si/no), especificando: HTA (si/no), cardiopatía isquémica (si/no), dislipemia (si/no), insuficiencia cardíaca (si/no), diabetes (si/no), obesidad (si/no).
- d. Antecedentes cerebrovasculares (si/no), especificando ICTUS (si/no), AIT (si/no), Parkinson (si/no), Alzheimer (si/no), Esclerosis múltiple (si/no).
- e. Ingreso en UCI (señalar la procedencia del paciente):
 - Unidad médica.
 - Unidad Quirúrgica.
 - Otra UCI.
 - Comunidad.
 - Centro de larga estancia.
- f. Estancia en UCI: valorada en días de ingreso en UCI.
- g. APACHE II al ingreso. Realizado las primeras horas de ingreso.
- h. Mortalidad en UCI (si/no), especificando si ocurre en las primeras 72 horas (si/no).

- i. Mortalidad al alta de UCI (si/no), especificando si ocurre en los primeros 3 y 12 meses (si/no).
- j. Limitación de terapias de soporte vital (si/no). Se decide LTSV durante su estancia en UCI (tanto retirada de medidas como no iniciar medidas).
- k. Motivo de Ingreso en UCI (señalar el motivo de ingreso en UCI):
 - Post quirúrgico
 - Insuficiencia respiratoria aguda
 - Sepsis/ shock séptico
 - Shock hemorrágico
 - Coma
 - Fracaso renal agudo
 - Trastornos metabólicos
 - Traumatológico
 - Coronario
 - Otros.
- l. Desarrollo de neutropenia en UCI (si/no). Paciente que, no habiendo ingresado con neutropenia, la desarrolla durante su estancia en la Unidad: recuento de neutrófilos inferior a 500/mm³ en términos absolutos. Si (fecha).
- m. Fallo multiorgánico durante el ingreso en UCI.
- n. Necesidad de ventilación mecánica (si/no). Especificar en caso afirmativo si se ha realizado traqueostomía (si/no).
- o. Uso de sedoanalgésia (si/no).
- p. Empleo de aminas (si/no).
- q. Desarrollo de Insuficiencia Renal durante el ingreso (si/no). Especificar en caso afirmativo terapia renal sustitutiva.
- r. Nutrición parenteral (si/no).
- s. Catéter venoso central (si/no).
- t. Catéter radial (si/no).
- u. Transfusión (si/no).
- v. Marcapasos temporal/definitivo (si/no).

w. Presencia de infección durante su estancia en UCI (si/no). En caso afirmativo:

- Adquirida en UCI (si/no).
- Muestra microbiológica.
- Tipo de germen aislado.
- Vigilancia epidemiológica (si/no).
- Tipo de germen aislado vigilancia.

Por último, se recogen las siguientes variables en los pacientes ingresados en cualquier unidad médica o quirúrgica durante el periodo de tiempo reseñado (2013-2017) con diagnóstico primario de neoplasia maligna:

1. Edad: Se realizó también una distribución por grupos de edad (según décadas y cuartiles).
2. Sexo: (hombre/mujer).
3. Tipo de tumor:
 - Tumor de origen desconocido.
 - Sistema nervioso central.
 - Cavidad oral – Laringe.
 - Tiroides.
 - Esófago.
 - Broncopulmonar.
 - Estómago.
 - Corazón.
 - Estómago.
 - Intestino delgado.
 - Hígado.
 - Vesícula biliar - Vías biliares.
 - Páncreas.
 - Colon.
 - Recto.
 - Glándulas suprarrenales.
 - Riñón.
 - Vejiga - vías urinarias.
 - Próstata.

- Testículos.
- Mama.
- Ovario.
- Endometrio.
- Cérvix. - Vulva/Vagina.
- Piel.
- Hueso.
- Musculo.
- Leucemia aguda.
- Linfoma.
- Mieloma múltiple.
- Leucemia crónica.
- Otras localizaciones: especificar.

4. Supervivencia al año: (si/no).

2.3. MÉTODO ESTADÍSTICO:

El análisis estadístico se efectuó de forma consecutiva de la siguiente manera:

2.3.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO:

Tanto con las variables cualitativas y cuantitativas, se realizó distribución de frecuencias y representaciones gráficas de las mismas mediante tablas y figuras. Para las variables cuantitativas se calcularon las medidas de centralización, dispersión, posición y forma.

Para conocer la distribución de las variables se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov.

2.3.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL:

Se practicó para variables cualitativas el análisis de tablas de contingencia 2x2 y rxs con colapso fusión si era pertinente y se determinaron las medidas de efecto, impacto o asociación: riesgo relativo (RR) u odds ratio (OR) según la existencia o no de temporalidad entre ellas, así como su intervalo de confianza

al 95%; realizando la prueba del ji al cuadrado para contraste de proporciones, utilizando la prueba exacta de Fisher cuando las condiciones lo exigían.

Se llevó a cabo, además, para variables cuantitativas con distribución gaussiana o normal el test de la t de Student-Fisher o en su caso el test de la t de Student-Fisher pareada, coeficiente de correlación de Pearson y test de ANOVA (para medias repetidas si procede) con análisis a posteriori. En caso de que las variables cuantitativas no siguieran una distribución normal se programó la utilización de pruebas no paramétricas (test de Mann-Whitney, correlación de Spearman y test de Kruskal-Wallis) o test de Wilcoxon y test de Friedman, si las variables eran pareadas.

Los resultados se consideraron estadísticamente significativos para valores de $p < 0,05$.

2.4. GESTIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS:

Se utilizó el adecuado soporte informático (Microsoft Office 10). Para la realización del método estadístico se empleó el programa SPSS en su versión 21 con licencia de usuario, y los programas libres Epi Info versión 7, así como el programa Epidat versiones 3.1 y 4.1.

2.5. CONTROL DE CALIDAD:

Se realizó la comprobación, por personal no facultativo, de que los datos recogidos estaban correctamente introducidos en la base de datos, sin duplicidades de datos ni error en la ubicación de los mismos.

2.6. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA:

La búsqueda bibliográfica se realizó mediante la utilización de las siguientes fuentes: Biblioteca Nacional de Medicina de EEUU, dentro del Centro Nacional de Investigación Biotecnológica, libre en internet desde 1997, mediante sus utilidades PubMed y Clinical Queries; Cochrane Library y ClinicalKey. Se han hecho múltiples estrategias y sintaxis de búsqueda bibliográfica, utilizando los

filtros adicionales en PubMed y Clinical Queries; los operadores lógicos utilizados fueron: “AND, OR, NOT” habitualmente.

Se estableció como criterios de selección la validez, importancia y aplicabilidad de Strauss SE et al.¹⁵⁷

Las palabras clave utilizadas en la sintaxis de búsqueda bibliográfica fueron: cáncer, neoplasia, pronóstico, UCI, crítico, tratamiento, admisión, calidad de vida. (Keywords: cancer, neoplasia, ICU, critical, treatment, admission, quality of life).

Mediante los filtros adicionales se han seleccionado tras la primera búsqueda general estudios clínicos, observacionales, ensayos clínicos aleatorios, revisiones tradicionales y revisiones sistemáticas especialmente. Se han realizado las búsquedas de los últimos 15 años y, si era factible, los artículos se recuperaban del “Core clinical journals”.

Se han utilizado, libros y monografías; recursos de internet, actuales, específicos y de prestigio, y se han empleado citas de artículos recuperados en las búsquedas bibliográficas que cumplieran los criterios de selección establecidos.

Los estudios recuperados mediante las búsquedas bibliográficas, seleccionados y utilizados, se citan mediante los requisitos de uniformidad de Vancouver.

2.7. PERMISOS:

Para la realización de este estudio de investigación se solicitó la autorización del Comité de Ética de Investigación Clínica de Burgos y Soria y el permiso de la Gerencia Integrada del Área de Salud de Soria. Tras la entrega del proyecto a realizar, tanto el Comité como la Gerencia autorizan la realización del trabajo de investigación a fecha 27 de marzo de 2017 (anexo 1).

2.8. CONSENTIMIENTO INFORMADO:

La información al paciente está regulada por la Ley de autonomía del paciente (ley 41/2002).

2.9. FINANCIACIÓN:

Se declara no existir conflicto de intereses, ni recibir financiación externa diferente al material existente en SACYL.

3. PLAN DE EJECUCIÓN:

- a) Obtención de los permisos necesarios: 1 mes.
- b) Aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica de Burgos y Soria tras la realización del protocolo completo: 2 meses.
- c) Revisión bibliográfica y elaboración del protocolo definitivo con todos los componentes del método científico detalladamente expresados: 6 meses.
- d) Recogida de datos en hoja Excel, previa localización de las historias clínicas y de enfermería a través del sistema de gestión y codificación del Hospital Santa Bárbara de Soria: 8 meses. Análisis estadístico: 4 meses.
- e) Escritura y corrección del trabajo de Tesis Doctoral y su encuadernación: 6 meses.

5. ESTUDIO PILOTO:

Realizado con los 50 primeros casos, nos permitió mejorar el proyecto de investigación con recodificación de variables y corregir y adecuar el diseño y los objetivos.

RESULTADOS

1 1

Se analizan 735 pacientes, divididos en tres grupos de estudio.

- Pacientes oncológicos ingresados en UCI. Se seleccionaron todos aquellos pacientes ingresados en UCI, que tenían como antecedente actual o pasado alguna neoplasia maligna, recogiendo los datos en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2013 y 31 diciembre de 2017. Inicialmente se recogen 269 pacientes. Fueron descartados para el estudio 24 pacientes por diferentes motivos que no permitieron completar la recogida de datos, quedando una cohorte final de 245 pacientes.
- Pacientes no oncológicos ingresados en UCI. Primer grupo control con 245 pacientes seleccionados mediante muestreo probabilístico, de pacientes ingresados en UCI sin antecedentes oncológicos en el periodo de tiempo reseñado en el estudio.
- Pacientes oncológicos ingresados en Unidad Médica o Quirúrgica. 245 pacientes seleccionados mediante muestreo probabilístico, de pacientes no ingresados en UCI con antecedentes oncológicos en el periodo de tiempo reseñado en el estudio.

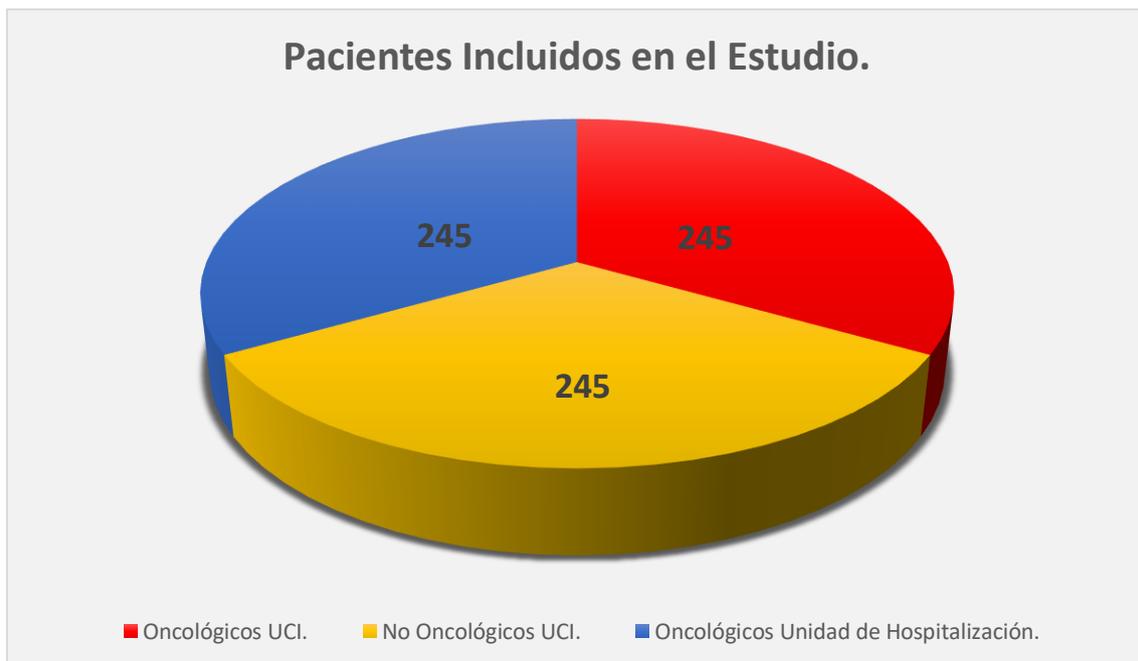


Figura 8. Distribución de los grupos de estudio.

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:

1. PACIENTES ONCOLÓGICOS INGRESADOS EN UCI

1.1. DATOS INICIALES GENERALES Y ANTECEDENTES PERSONALES.

1.1.1. EDAD:

La edad media era de 71,71 años ($\pm 10,58$). El rango de edad estuvo entre los 32 y los 94 años.

1.1.2. SEXO:

El 64,4% son hombres y el 35,6% mujeres; siendo 158 y 87 pacientes respectivamente.

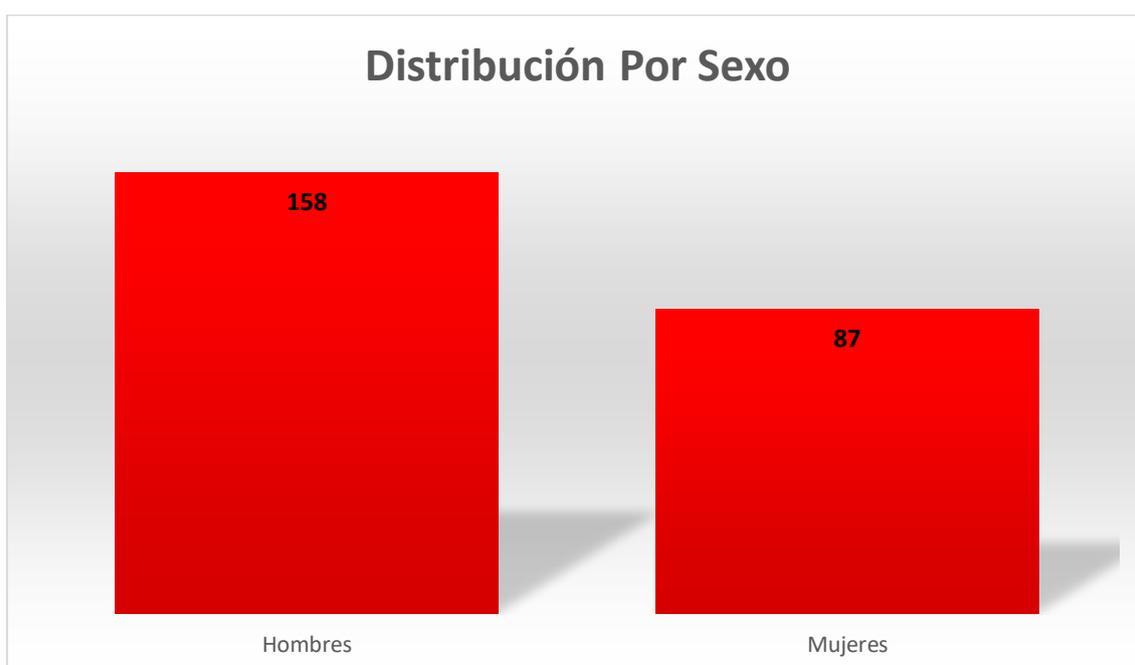


Figura 9. Distribución de la serie por sexo.

1.1.3 HABITOS TOXICOS:

Se registró hábito tóxico como antecedente o actual en 103 pacientes (42%). De ellos 97 presentaban hábito tabáquico (39,6%) y 39 hábito enólico (15,9%), coexistiendo ambos hábitos tóxicos en 33 pacientes (13,4%).

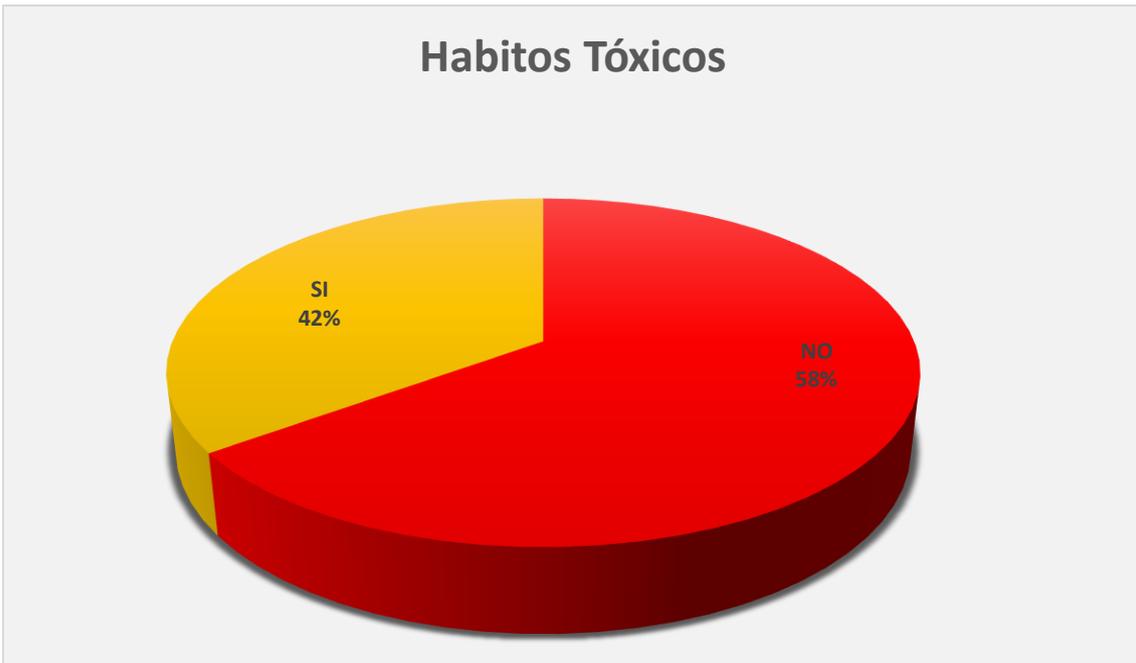


Figura 10. Distribución de la serie por presencia de hábitos tóxicos.

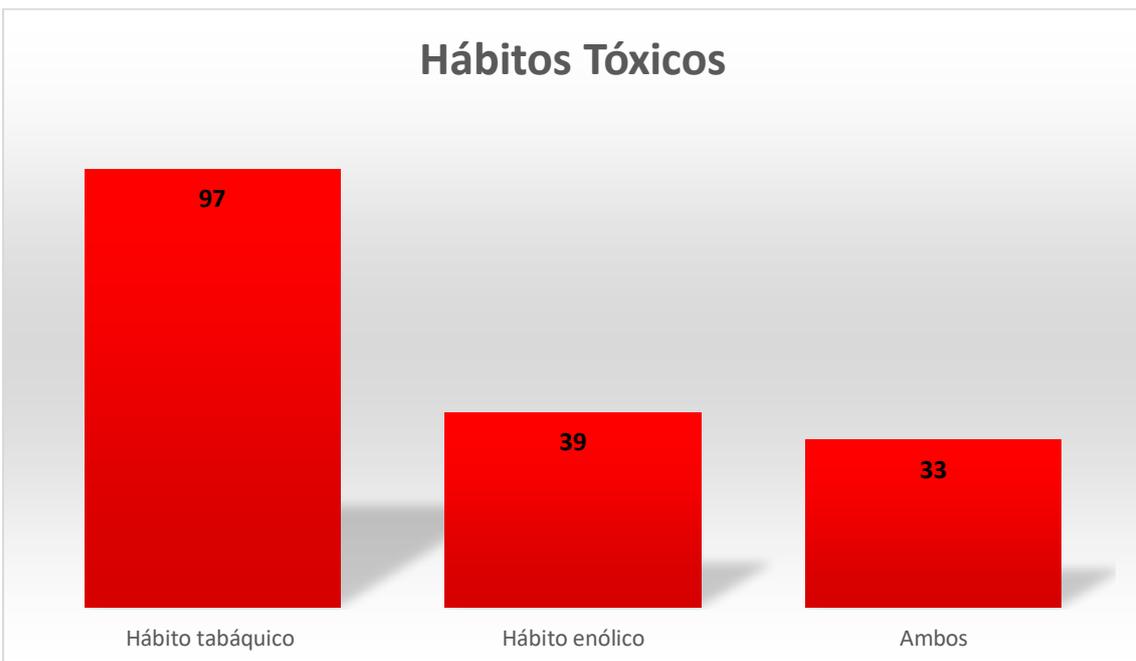


Figura 11. Distribución de los hábitos tóxicos.

1.1.4 COMORBILIDADES PREVIAS:

Los pacientes con antecedentes respiratorios conocidos eran 40 (16,3%). Valorando las principales patologías respiratorias referidas distinguimos:

- Antecedente conocido de EPOC: 37 pacientes (15,1%).
- Pacientes asmáticos: 3 (1,2%).

Presentaban insuficiencia renal crónica 21 pacientes (8,7%).

Se registró patología cardiovascular conocida en 176 pacientes (71,8%). Entre estos antecedentes destacan:

- Hipertensión arterial: 149 pacientes (60,8%).
- Dislipemia: 75 pacientes (30,6%).
- Diabetes Mellitus: 74 pacientes (30,2%).
- Cardiopatía isquémica: 55 pacientes (22,4%).

En el caso de los antecedentes cardiovasculares, la mayoría tenían patologías solapadas, sobre todo con el caso de la hipertensión arterial.

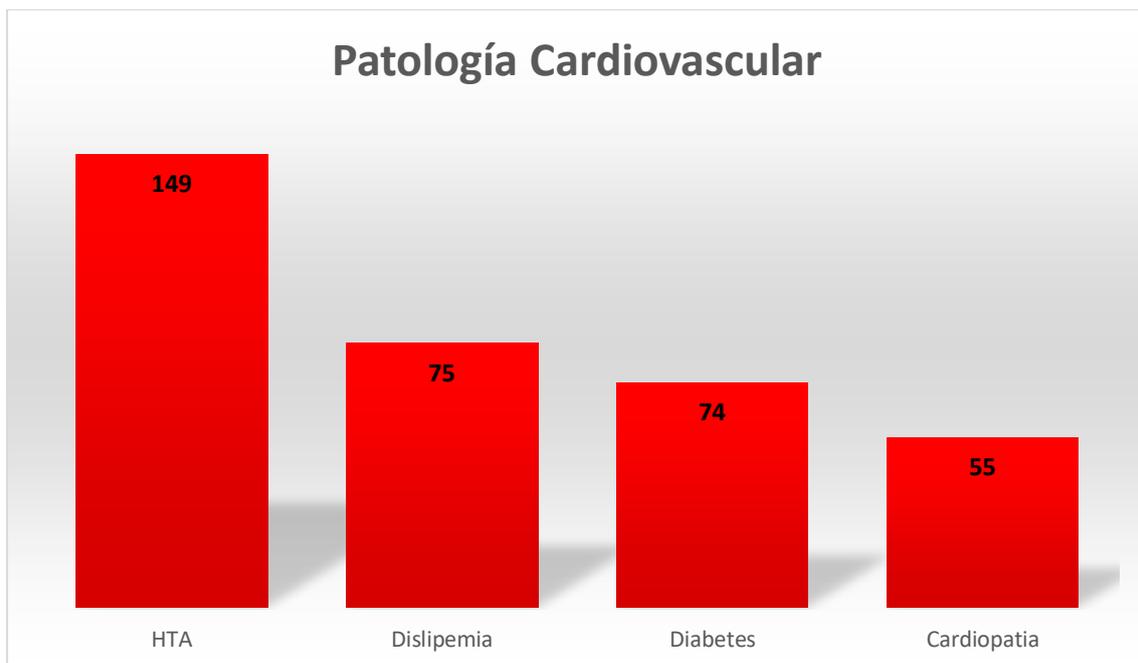


Figura 12. Factores de riesgo de patología cardiovascular.

Los pacientes con antecedentes de patología neurológica fueron 13 (5,3%). Valorando las principales patologías registradas distinguimos:

- Accidente cerebro vascular Isquémico/Hemorrágico: 12 pacientes (4,9%).
- Alzheimer: 1 paciente (0,4%).

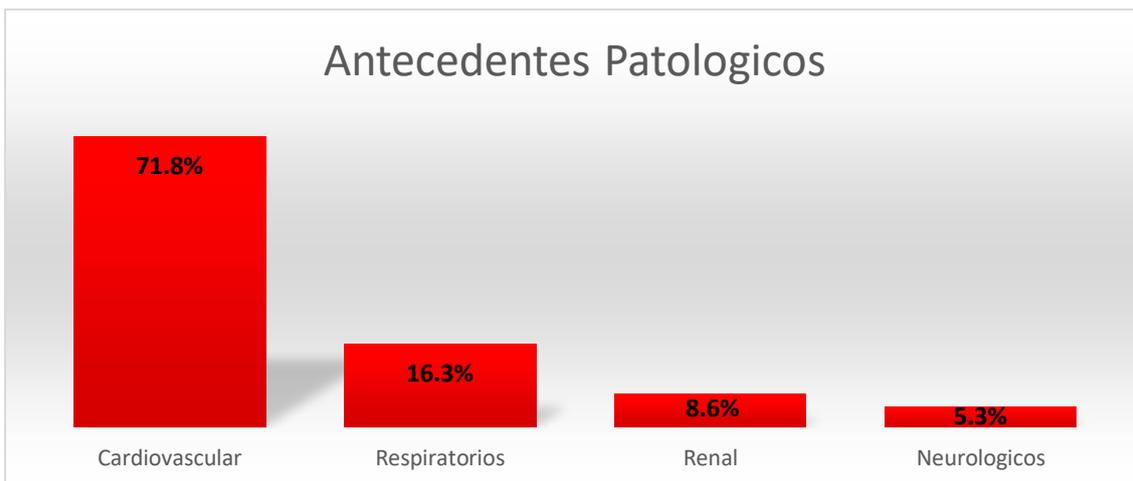


Figura 13. Antecedentes patológicos.

1.2. DATOS REFERIDOS AL INGRESO.

1.2.1. AÑO DE INGRESO:

Ingresaron durante 2013 53 pacientes (21,6%), 52 en 2014 (21,2%), 37 en 2015 (15,1%), 41 en 2016 (16,7%) y 62 en 2017 (25,3%).

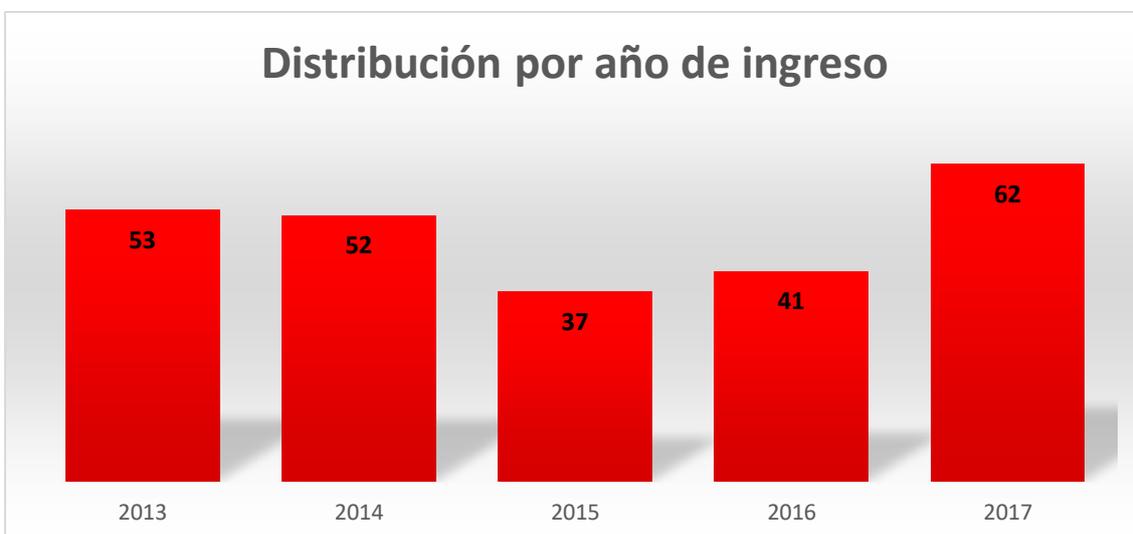


Figura 14. Distribución por año de ingreso.

1.2.2. PROCEDENCIA:

Los ingresos procedentes de la comunidad fueron 81 (33,1%), 60 (24,5%) procedían de unidad médica de hospitalización, 100 (40,8%) correspondían a los ingresos procedentes de unidades quirúrgicas de hospitalización incluido quirófano y 4 (1,6%) fueron traslados de otras unidades de cuidados intensivos.

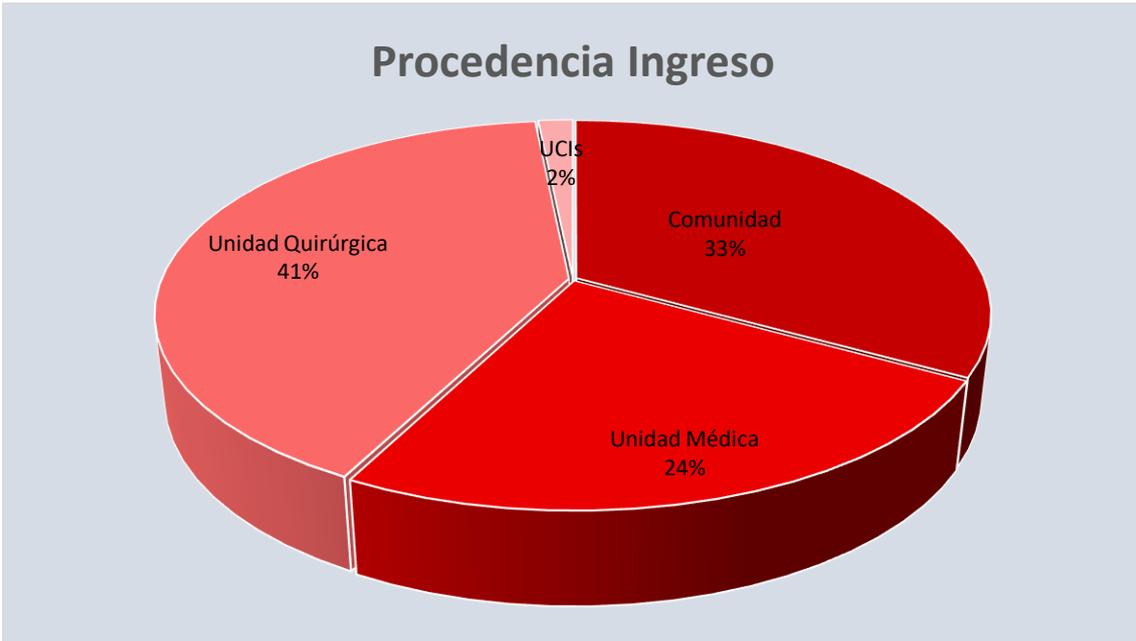


Figura 15. Procedencia del ingreso.

1.2.3. MORTALIDAD EN UCI:

En el estudio de la mortalidad en UCI se obtuvieron los siguientes resultados:

- Fallecieron durante el ingreso en UCI 38 pacientes (15,5%), de los cuales 28 (11,4%) acontecieron en las primeras 72 horas de ingreso.

La supervivencia a los 3 y 12 meses posteriores al ingreso en UCI se detalla a continuación:

- A los 3 meses 178 pacientes (72,7%) permanecen vivos.
- A los 12 meses 142 pacientes (57,9%) se encuentran vivos.

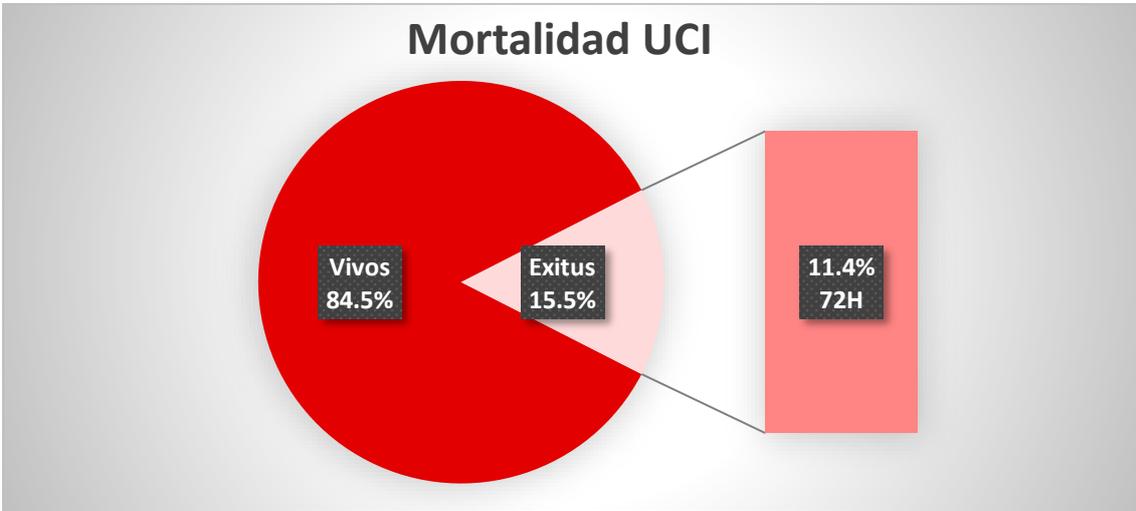


Figura 16. Mortalidad en UCI.

1.2.4. LIMITACIÓN DE TERAPIAS DE SOPORTE VITAL:

Se objetivo que se aplicó limitación de terapias de soporte vital a 18 pacientes (7,3%).

1.2.5. DIAS DE INGRESO EN UCI:

La estancia media valorada en días fue de 6,9 ($\pm 13,62$), siendo la estancia mínima de 1 día y la máxima de 105 días.

1.2.6. APACHE II AL INGRESO:

Con la escala de gravedad al ingreso APACHE II, se obtuvo un valor medio de 18,28 ($\pm 7,48$). El rango de valores estuvo entre APACHE II mínimo de 5 y máximo de 38.

1.3. ANTECEDENTES ONCOLOGICOS.

1.3.1. TIPO DE TUMOR:

En el estudio de los tumores de los pacientes se comprobaron los siguientes resultados:

- Tumores de origen digestivo 83 (33,9%), de los cuales 57 son tumores de colon incluyendo recto-sigma (23,2%), 16 tumores gástricos (6,5%), 3 tumores pancreáticos (1,2%), 6 hepatocarcinomas (2,4%), 2 tumores esofágico (0,8%), 2 (0,8%) insulinosas, 1 colangiocarcinoma (0,4%) y 1 tumor de origen duodenal (0,4%).
- Tumores de origen hematológico 45 (18,4%), de los cuales 19 corresponden a mielomas (7,8%), 16 a linfomas (6,5%), 5 son leucemias agudas (2%), y 5 leucemias linfocíticas crónicas (2%).
- Tumores de origen nefrourológico 41 (16,7%), de los cuales 19 son tumores vesicales (7,8%), 11 tumores prostáticos (4,5%) y 11 tumores renales (4,5%).
- Tumores de origen otorrinolaringológico 24 (9,8%), los cuales son tumores laríngeos.
- Tumores de origen pulmonar 23 (9,4%).
- Tumores de origen ginecológico 19 (7,8%), de los cuales 16 son tumores de mama (6,5%) y 3 tumores endometriales (1,2%).

- Tumores de origen dermatológico 4 (1,6%), los cuales corresponden a melanomas.
- Tumores de origen sistema nervioso central 3 (1,2%), siendo glioblastomas los 3.
- Tumores de origen musculoesquelético 3 (1,2%), 2 (0,8%) corresponden a sarcomas y 1 (0,4%) es un condrosarcoma.

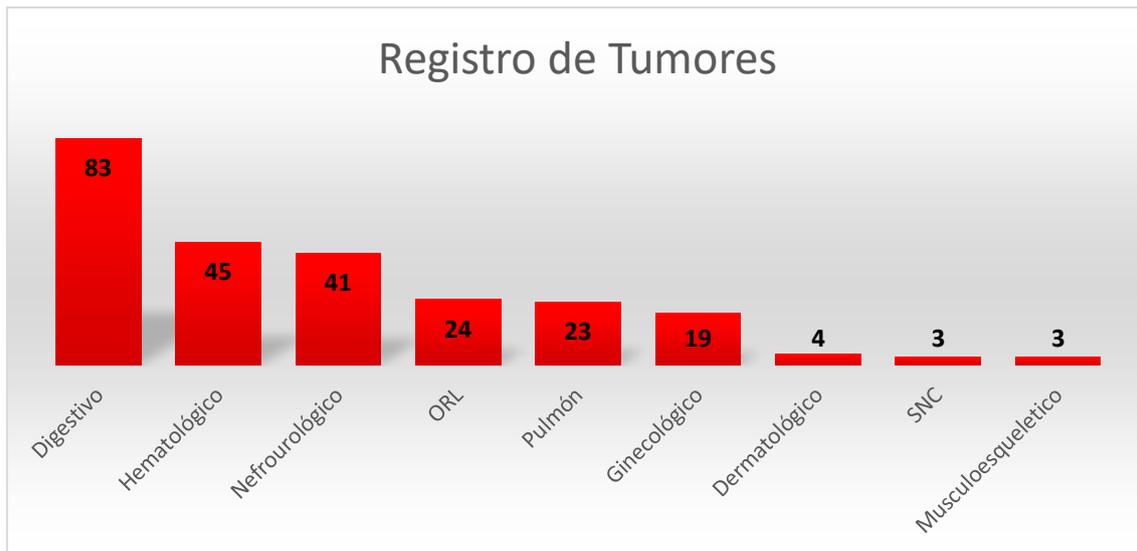


Figura 17. Distribución según origen tumoral.

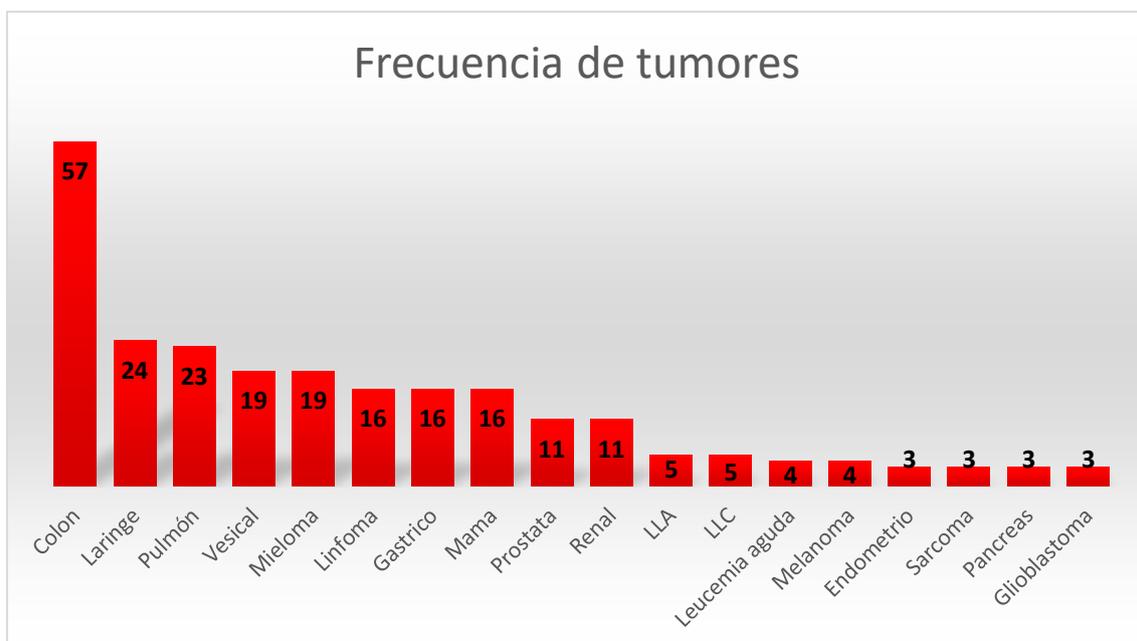


Figura 18. Distribución según frecuencia tumoral.

1.3.2. TIEMPO DESDE EL DIAGNOSTICO:

Atendiendo al tiempo desde el diagnóstico del tumor en el momento de ingreso en UCI, se observan los siguientes resultados:

- El diagnóstico se había producido hace 1 año o menos en 147 pacientes (60%).
- Llevaban diagnosticados más de un año en el momento de ingreso 98 pacientes (40%).

1.3.3. MOTIVO DE INGRESO:

En el estudio de los motivos de ingreso de los pacientes se comprobaron los siguientes resultados:

- Postquirúrgico relacionado con proceso neoplásico 66 pacientes (26,9%).
- Motivo médico coronario o problema cardiocirculatorio 55 pacientes (22,4%).
- Sepsis 48 pacientes (19,6%).
- Insuficiencia respiratoria aguda 29 pacientes (11,8%).
- Motivo médico no oncológico 17 pacientes (6,9%).
- Shock hemorrágico 14 pacientes (5,7%).
- Postquirúrgico no relacionado con proceso neoplásico 5 pacientes (2%).
- Shock hemorrágico 14 pacientes (5,7%).
- Trastornos metabólicos 4 pacientes (1,6%).
- Coma 4 pacientes (1,6%).
- Insuficiencia renal aguda 1 pacientes (0,4%).
- Traumatismo 1 paciente (0,4%).
- Otros 1 paciente (0,4%).

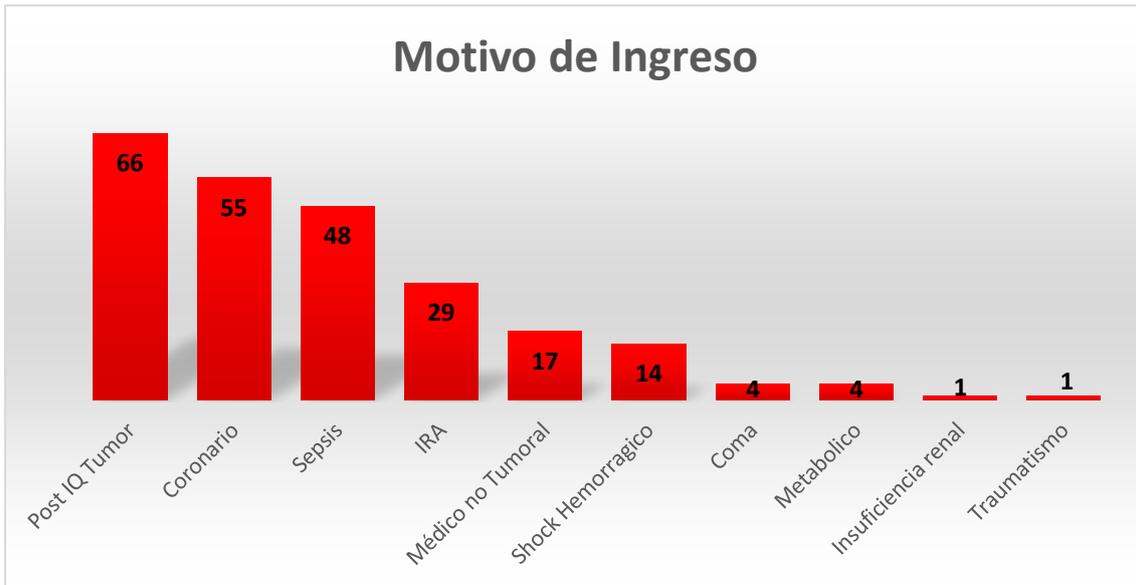


Figura 19. Motivo de ingreso en UCI.

1.3.4. EXTENSIÓN TUMORAL:

En el momento de ingreso en UCI, 142 pacientes (58%) presentaban una extensión locorregional del tumor, mientras que 103 pacientes (42%) presentaban extensión metastásica al ingreso.

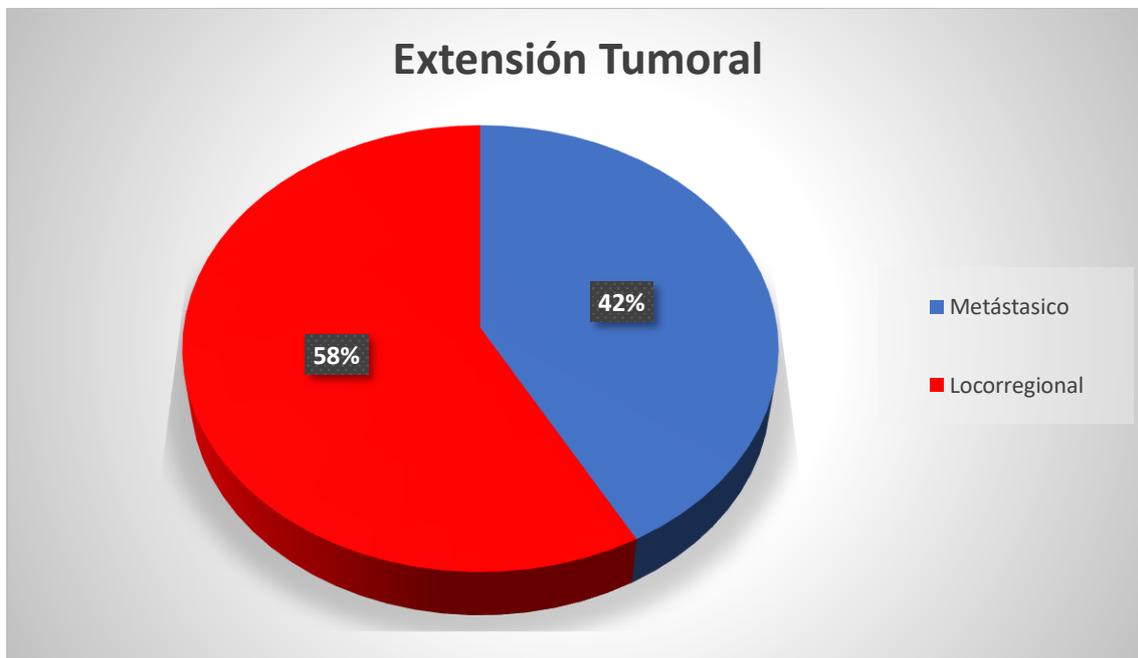


Figura 20. Extensión tumoral al ingreso en UCI.

1.3.5. TIPO DE TRATAMIENTO ONCOLÓGICO:

Sobre el tipo de tratamiento oncológico en el momento de ingreso en UCI se comprobaron los siguientes resultados:

- Tratamiento quirúrgico con intención curativa 87 pacientes (35,5%).
- Quimioterapia y radioterapia radical 49 pacientes (20%).
- Pendiente de iniciar algún tipo de tratamiento 30 pacientes (12,2%).
- Tratamiento hormonal o inmunoterapia 23 pacientes (9,44%).
- En remisión sin tratamiento 16 pacientes (6,5%).
- 1º línea o sucesivas de tratamiento quimioterápico 16 pacientes (6,5%).
- Tratamiento sintomático 10 pacientes (4,8%).
- Tratamiento adyuvante 9 pacientes (3,6+7%).
- Trasplante medular 3 pacientes (1,2%).
- Tratamiento neoadyuvante 2 pacientes (0,8%).

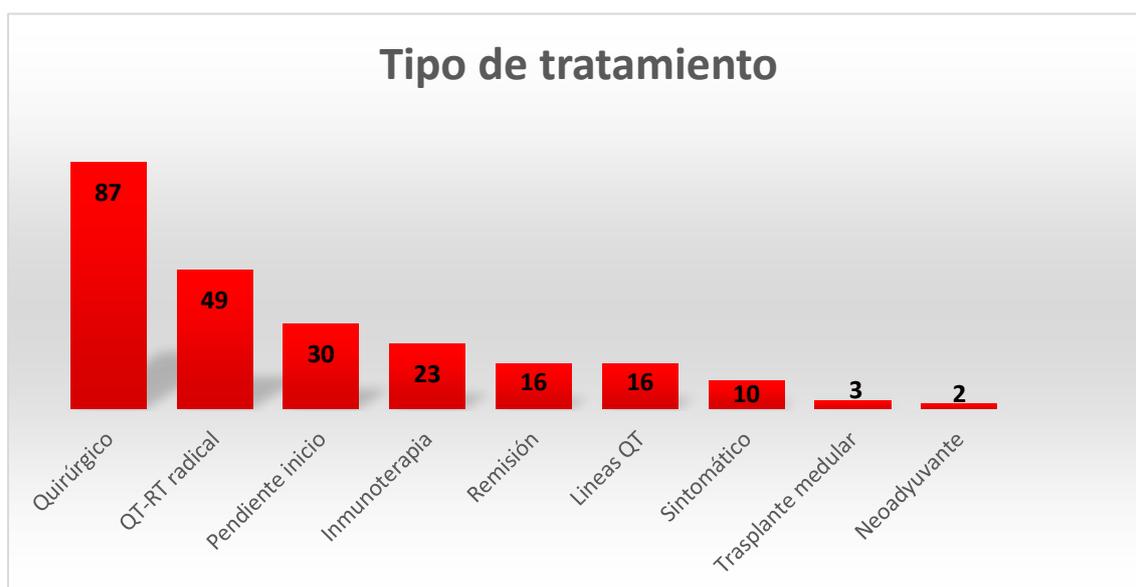


Figura 21. Tipo de tratamiento tumoral al ingreso en UCI.

1.4. COMPLICACIONES DURANTE EL INGRESO.

1.4.1. NEUTROPENIA:

Desarrollaron neutropenia durante el ingreso en UCI 19 pacientes (7,8%), de los cuales atendiendo al motivo de ingreso 11 (58% de neutropénicos) eran

pacientes sépticos y en relación con el proceso tumoral dominante destacan los pacientes hematológicos siendo 11 pacientes (58%).

1.4.2. FRACASO MULTIORGANICO:

Se objetivo fracaso multiorgánico en 74 pacientes (30,2%), desarrollándose con mayor frecuencia en los pacientes cuyo motivo de ingreso había sido la sepsis 24 pacientes (32,5% de los pacientes que presentaron FMO).

1.4.3. DISFUNCIÓN RENAL AGUDA:

En el estudio de los pacientes que desarrollaron insuficiencia renal aguda se constataron los siguientes resultados:

- 94 pacientes (38,4%) presentaron insuficiencia renal aguda.
- De los pacientes que desarrollaron insuficiencia renal aguda a 21 (8,5%) se les administro terapia renal sustitutiva.
- La cifra de creatinina media fue 2,26 mg/dL (\pm 1,002), con un rango de valores entre 1,20 mg/dL y 6,96 mg/dL.

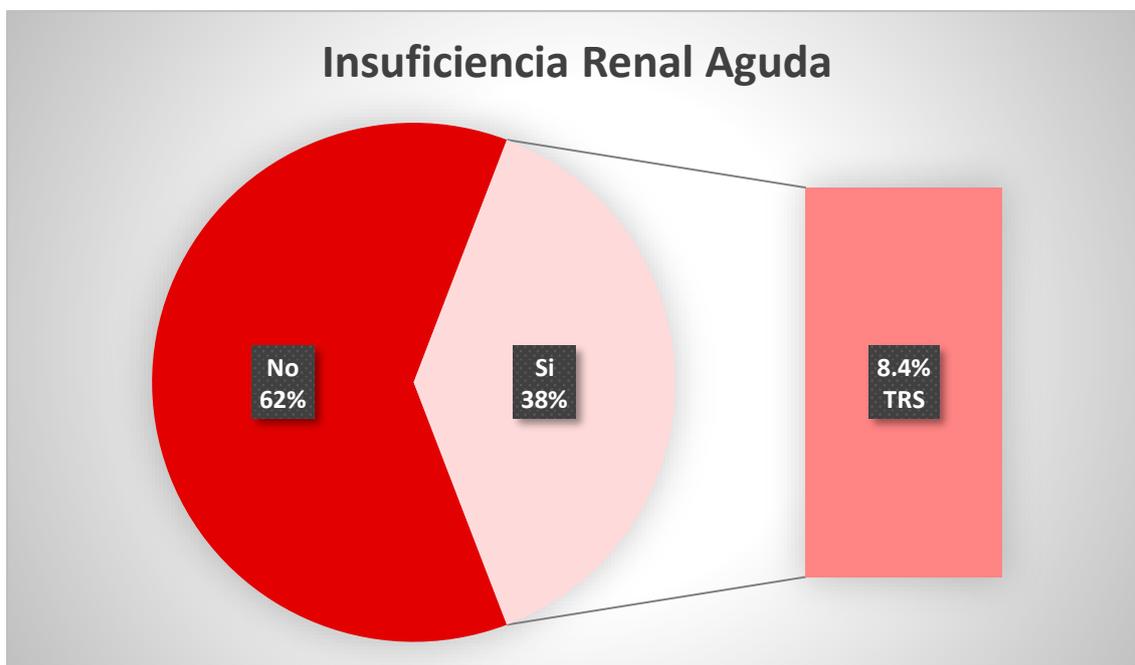


Figura 22. Desarrollo de Insuficiencia renal aguda.

1.5. TECNICAS Y TERAPIAS.

1.5.1. QUIMIOTERAPIA:

Se administró quimioterapia a 2 pacientes (0,81%) durante su estancia en UCI.

1.5.2. VENTILACIÓN MECÁNICA. TRAQUEOTOMÍA:

En el análisis de los aspectos relacionados con la ventilación, se objetivaron los siguientes resultados:

- El uso de ventilación mecánica invasiva en algún momento del ingreso se registró en 130 pacientes (53,1%).
- La media de días con ventilación mecánica invasiva fue de 6,71 (\pm 14,77), con un rango comprendido entre 1 día de VMI como valor mínimo y 100 días como valor máximo.
- El empleo de ventilación mecánica no invasiva se produjo en 13 pacientes (5,3%).
- Se realizaron 10 traqueotomías (4,8%).

1.5.3. SEDOANALGESIA:

Fue necesario el empleo de sedoanalgesia en 137 pacientes (55,9%).

1.5.4. AMINAS:

168 pacientes (68,6%) necesitaron tratamiento con aminas E.V.

1.5.5 TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA:

Se administró terapia renal sustitutiva a 21 pacientes (8,7%).

1.5.6. NUTRICION PARENTERAL:

80 pacientes (32,6%) recibieron nutrición parenteral.

1.5.7 CATETERES VASCULARES:

En el estudio de los catéteres vasculares registrados en los pacientes se obtuvieron los siguientes resultados:

- 197 pacientes (80,4%) fueron portadores de catéteres venosos centrales.
- 148 pacientes (60,4%) llevaron catéteres arteriales.

1.5.8 MARCAPASOS:

Durante el periodo de estudio fue necesario el empleo de marcapasos transitorio en 9 pacientes (3,7%) y se implantaron 10 marcapasos definitivos (4,1%).

1.5.9 TRANSFUSIÓN:

Se administró algún hemoderivado a 78 pacientes (31,8%).



Figura 23. Distribución según el empleo de terapias y técnicas.

1.6. PROCESOS INFECCIOSOS.

1.6.1. INFECCIÓN DURANTE ESTANCIA EN UCI:

En el estudio de los pacientes oncológicos se establece que fueron 112 pacientes (45,7%) los que presentaron algún tipo de infección durante su ingreso en UCI.

1.6.1.1. OBTENCIÓN DE MUESTRA MICROBIOLÓGICA:

Se obtuvo muestra microbiológica positiva en 90 pacientes (80,3%) y no fue posible la identificación de la etiología en 22 pacientes (19,6%).

1.6.1.2. TIPO DE INFECCIÓN:

En el análisis del tipo de infección (pacientes con muestra microbiológica positiva) y su localización se contrastan los siguientes resultados:

- Infección intrabdominal en 33 pacientes (36,6%).
- Infección tracto urinario en 26 pacientes (28,8%).
- Infección vías respiratorias en 20 pacientes (22,2%).
- Bacteriemia en 6 pacientes (6,6%) de las cuales secundaria a infección de catéter 5, y relacionada con infección de otro foco 1.
- Infección de piel y partes blandas en 4 pacientes (4,4%), de las cuales las 4 corresponden a infección de herida quirúrgica.
- Infección sistema nervioso central en 1 pacientes (1,1%).

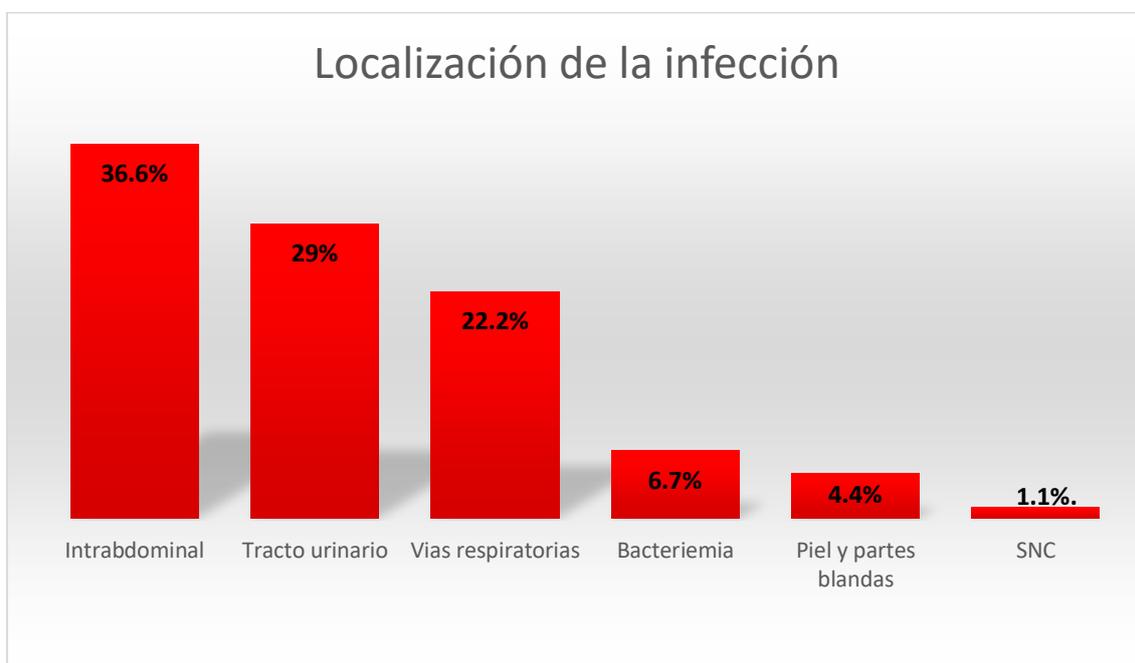


Figura 24. Localización de la infección.

1.6.1.3. AISLAMIENTO DE MICROORGANISMOS:

En el análisis de los microorganismos aislados se obtuvieron los siguientes resultados:

- El microorganismo Gram positivo más frecuente fue *Enterococcus faecium* registrado en 18 aislamientos.
- El microorganismo Gram negativo más frecuente fue *Escherichia coli* registrado en 43 muestras.
- El hongo más habitual fue *Candida albicans* registrada en 7 muestras.
- Respecto a virus se obtuvo 1 muestras de gripe H1N1 y 1 aislamiento VHS.
- Hubo 3 aislamientos de *Pneumocystis jirovecii*.

En la mayoría de las infecciones los aislamientos microbiológicos son múltiples, sobre todo en el caso de las infecciones intrabdominales.

Gram positivos	Frecuencia	%
<i>Enterococcus faecium</i>	18	7,4%
<i>Enterococcus faecalis</i>	10	4,8%
<i>Staphylococcus aureus MR</i>	4	1,6%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	1,3%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	1,3%
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	0,8%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	0,4%

Figura 25. Microorganismos Gram positivos más frecuentes.

Gram negativos	Frecuencia	%
<i>Escherichia coli</i>	43	17,5%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	4,5%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	1,2%
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	1,2%
<i>Proteus mirabilis</i>	2	0,8%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0,4%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0,4%

Figura 26. Microorganismos Gram negativos más frecuentes.

Hongos	Frecuencia	%
<i>Candida albicans</i>	7	2,8%
<i>Aspergillus spp</i>	2	0,8%
<i>Candida Krusei</i>	1	0,4%

Figura 27. Hongos más frecuentes.

1.6.2. INFECCIÓN ADQUIRIDA EN UCI:

Habían adquirido infección intra UCI 13 pacientes (5,3%).

1.6.2.1. TIPO DE INFECCIÓN:

En el análisis del tipo de infección adquirida en UCI, se observaron los siguientes resultados:

- 10 pacientes (4,1%) presentaron Neumonía asociada a ventilación mecánica.
- 2 pacientes (0,8%) presentaron infección de la herida quirúrgica.
- 1 paciente (0,4%) presentó bacteriemia de origen desconocido.

1.6.2.2. AISLAMIENTO DE MICROORGANISMOS:

Microorganismo	Frecuencia	Porcentaje Serie
<i>Staphylococcus aureus MR</i>	2	15,4%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	15,4%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	15,4%
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	15,4%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	7,7%
<i>Morganella Morganii</i>	1	7,7%
<i>Streptococcus anginosus</i>	1	7,7%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	7,7%
<i>Streptococcus viridans</i>	1	7,7%

Figura 28. Microorganismos aislados en infecciones adquiridas en UCI.

1.6.3 VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA:

Al analizar los resultados del cribado de microorganismos multirresistentes en los exámenes de vigilancia epidemiológica de la unidad, se obtuvieron resultados positivos en 28 pacientes (11,4%).

Microorganismo	Frecuencia	Porcentaje Serie
<i>Staphylococcus aureus MR</i>	23	82,1%
<i>Pseudomonas aeruginosa MR</i>	2	7,1%
<i>Escherichia coli BLEE</i>	1	3,6%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	3,6%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	3,6%

Figura 29. Microorganismos aislados en cultivos de vigilancia epidemiológica.

2.PACIENTES NO ONCOLÓGICOS INGRESADOS EN UCI

2.1. DATOS INICIALES Y ANTECEDENTES GENERALES.

2.1.1. EDAD:

La edad media era de 71,11 años ($\pm 14,13$). El rango de edad estuvo entre los 18 y los 95 años.

2.1.2. SEXO:

El grupo de pacientes no oncológicos ingresados en UCI estaba compuesto por 245 personas, 145 de ellos eran varones (59,2%) y 100 mujeres (40,8%).



Figura 30. Distribución de la serie por sexo.

2.1.3 HABITOS TOXICOS:

Se registro hábito tóxico como antecedente o actual en 86 pacientes (35,1%). De ellos 81 presentaban hábito tabáquico (33,1%) y 36 hábito enólico (14,7%), coexistiendo ambos hábitos tóxicos en 31 pacientes (12,6%).



Figura 31. Presencia de hábitos tóxicos.

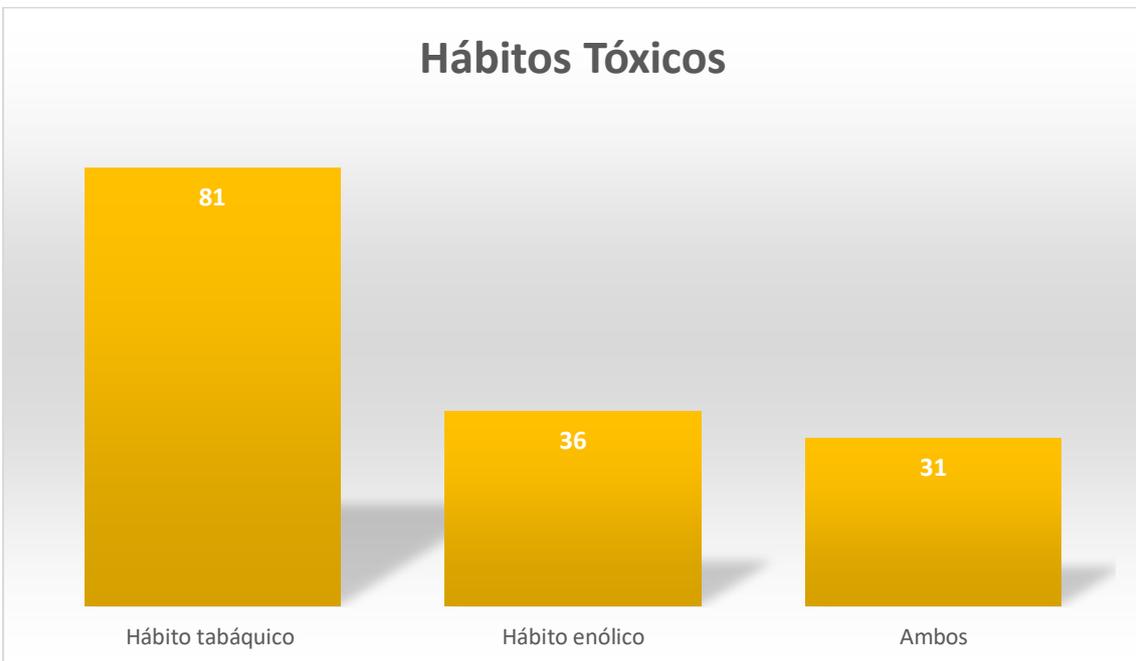


Figura 32. Distribución de los hábitos tóxicos.

2.1.4 COMORBILIDADES PREVIAS:

Los pacientes con antecedentes respiratorios conocidos eran 53 (21,6%).

Valorando las principales patologías respiratorias referidas distinguimos:

- Antecedente conocido de EPOC: 48 pacientes (19,6%).
- Pacientes asmáticos: 5 (2%).

Presentaban insuficiencia renal crónica 22 pacientes (9%).

Se registraron antecedentes cardiovasculares conocidos en 186 pacientes (75,91 %). Entre estos antecedentes destacan:

- Hipertensión arterial: 149 pacientes (60,8 %).
- Dislipemia: 87 pacientes (35,5%).
- Diabetes Mellitus: 74 pacientes (30,2%).
- Cardiopatía isquémica: 56 pacientes (22,9%).

En el caso de los antecedentes cardiovasculares, la mayoría tenían patologías solapadas, sobre todo con el caso de la hipertensión arterial.

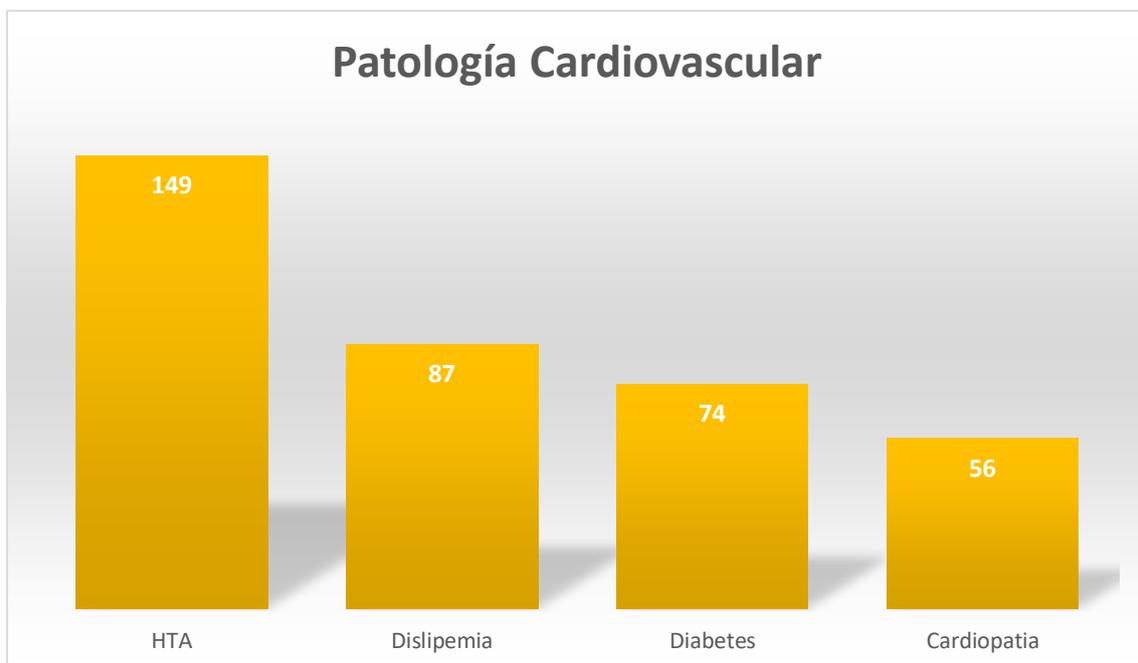


Figura 33. Factores de riesgo de patología cardiovascular.

Los pacientes con antecedentes de patología neurológica fueron 25 (10,2%).

Valorando las principales patologías registradas distinguimos:

- Accidente cerebro vascular Isquémico/Hemorrágico: 14 pacientes (5,7 %).
- Parkinson: 6 pacientes (2,4%).
- Alzheimer: 5 pacientes (2%).

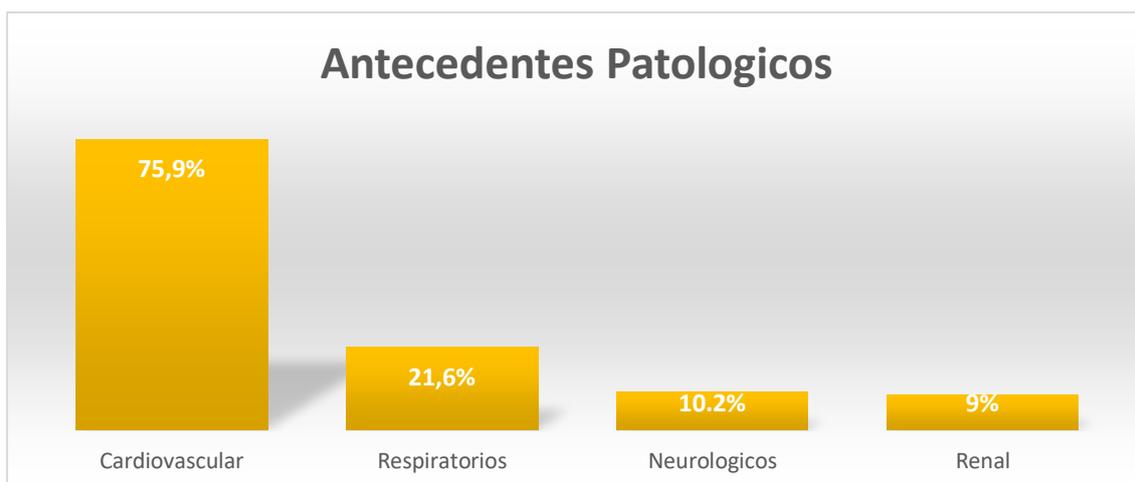


Figura 34. Antecedentes patológicos.

2.2. DATOS REFERIDOS AL INGRESO.

2.2.1. AÑO DE INGRESO:

Ingresaron durante 2013 54 pacientes (22%), 62 en 2014 (25,3%), 33 en 2015 (13,5%), 50 en 2016 (20,4%) y 46 en 2017 (18,8%).

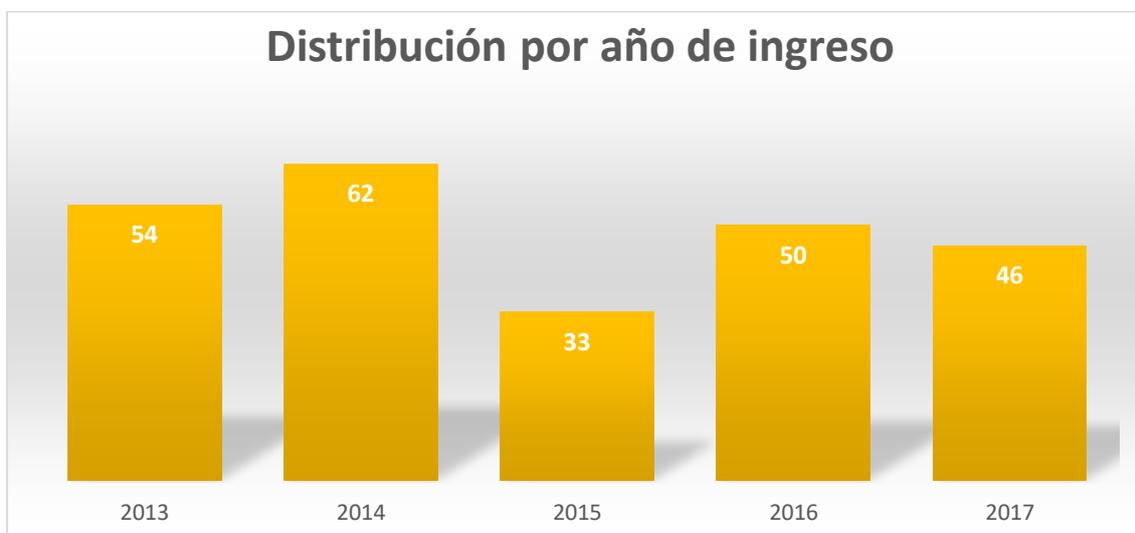


Figura 35. Distribución por año de ingreso.

2.2.2. PROCEDENCIA:

Los ingresos procedentes de la comunidad fueron 141 (57,6%), 47 (19,2%) procedían de unidad médica de hospitalización, 41 (16,7%) correspondían a los ingresos procedentes de unidades quirúrgicas de hospitalización y 16 (6,5%) fueron traslados de otras unidades de cuidados intensivos.

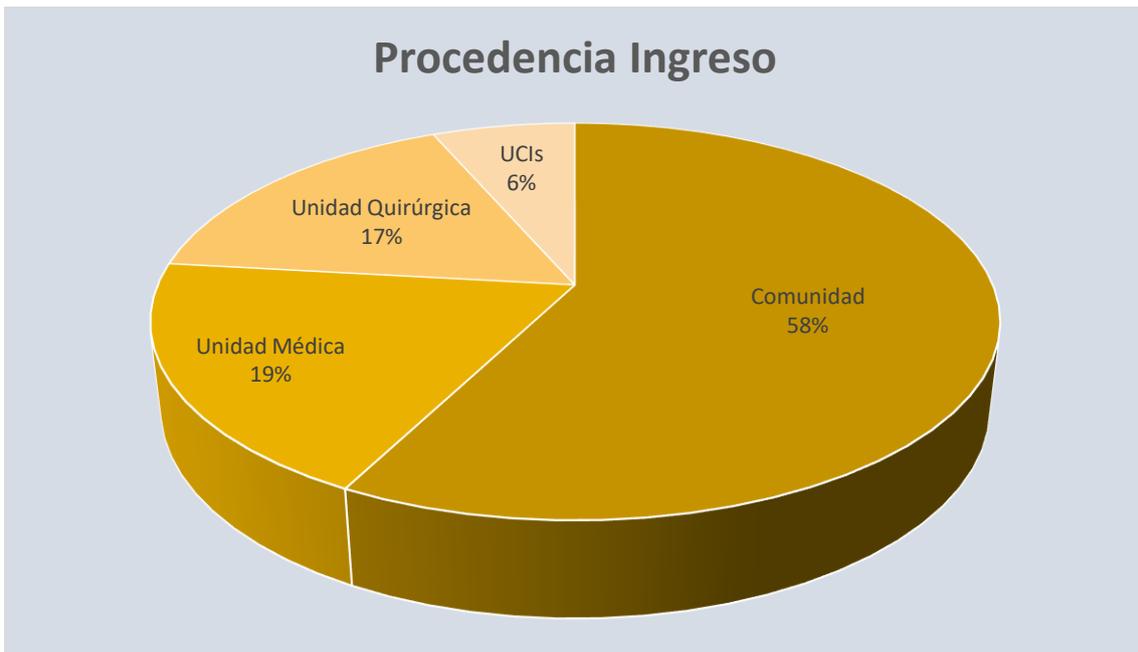


Figura 36. Distribución de la serie según la procedencia del ingreso.

2.2.3. MORTALIDAD EN UCI:

En el estudio de la mortalidad en UCI se obtuvieron los siguientes resultados:

- Fallecieron durante el ingreso en UCI 37 pacientes (15,1%), de los cuales 14 (5,7%) acontecieron en las primeras 72 horas de ingreso.

La supervivencia a los 3 y 12 meses posteriores al ingreso en UCI se refleja a continuación:

- A los 3 meses 181 pacientes (73,9%) permanecen vivos.
- A los 12 meses 166 pacientes (67,8%) se encuentran vivos.

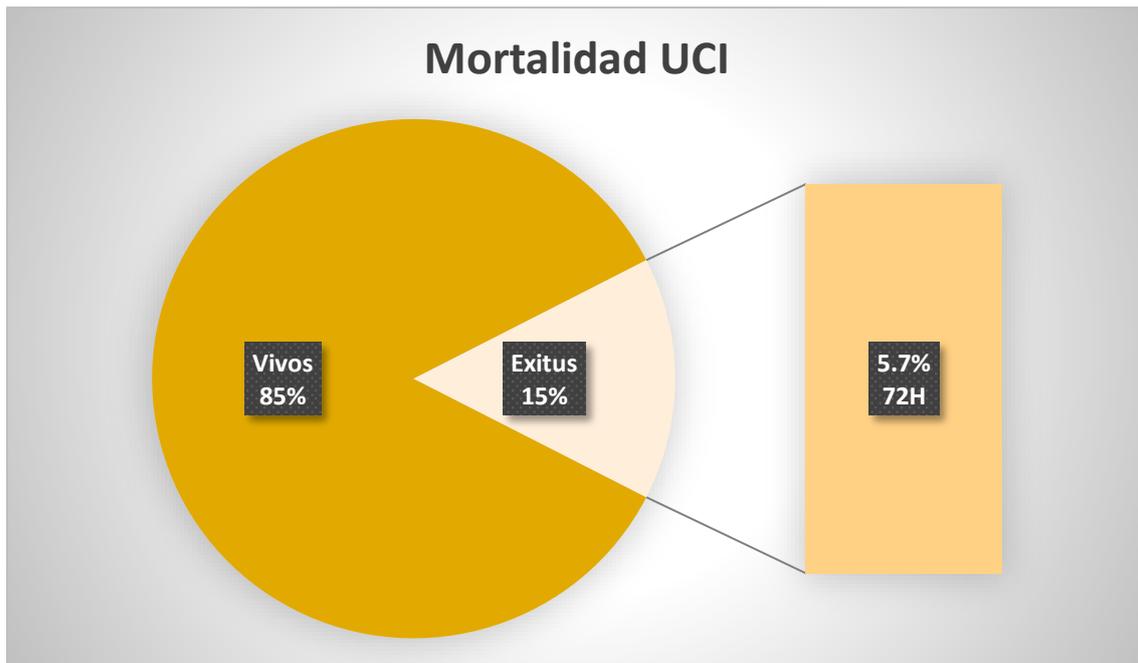


Figura 37. Mortalidad en UCI.

2.2.4. LIMITACIÓN DE TERAPIAS DE SOPORTE VITAL:

Se aplicó limitación de terapias de soporte vital a 22 pacientes (9%).

2.2.5. DIAS DE INGRESO EN UCI:

La estancia media valorada en días fue de 9,8 ($\pm 16,49$), siendo la estancia mínima de 1 día y la máxima de 127 días.

2.2.6. APACHE II AL INGRESO:

Con la escala de gravedad al ingreso APACHE II, se obtuvo un valor medio de 19,76 ($\pm 8,10$). El rango de valores estuvo entre APACHE II mínimo de 5 y máximo de 46.

2.2.7. MOTIVO DE INGRESO:

En el estudio de los motivos de ingreso de los pacientes se comprobaron los siguientes resultados:

- Síndrome coronario o problema cardiocirculatorio 65 pacientes (26,5%).
- Sepsis 62 pacientes (25,3%).
- Insuficiencia respiratoria aguda 44 pacientes (17,9%).
- Coma 23 pacientes (9,4%).

- Postquirúrgico no relacionado con neoplasia 14 pacientes (5,7%).
- Traumatismo 14 pacientes (5,7%).
- Shock hemorrágico 14 pacientes (5,7%).
- Trastornos metabólicos 7 pacientes (2,8%).
- Insuficiencia renal aguda 2 pacientes (0,8%).

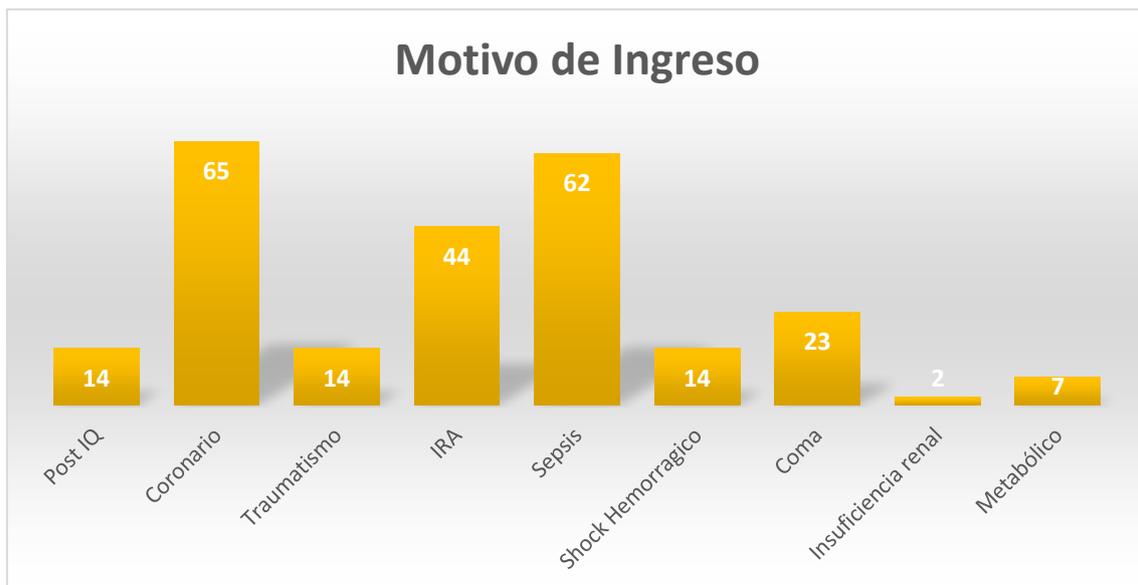


Figura 38. Motivo de ingreso en UCI.

2.3. COMPLICACIONES DURANTE EL INGRESO.

2.3.1. NEUTROPENIA:

Desarrollaron neutropenia durante el ingreso en UCI 6 pacientes (2,4%).

2.3.2. FRACASO MULTIORGANICO:

Se objetivo fracaso multiorgánico en 93 pacientes (38%), desarrollándose con mayor frecuencia en los pacientes cuyo motivo de ingreso había sido la sepsis 40 pacientes (43% de los pacientes que presentaron FMO).

2.3.3. DISFUNCIÓN RENAL AGUDA:

En el estudio de los pacientes que desarrollaron insuficiencia renal aguda se comprobaron los siguientes resultados:

- 111 pacientes (45,3%) presentaron insuficiencia renal aguda.

- De los pacientes que desarrollaron insuficiencia renal aguda 32 (13,06%) necesitaron terapia renal sustitutiva.
- La cifra de creatinina media fue 2,70 mg/dL (\pm 2,68), con un rango de valores entre 1,29 mg/dL y 11 mg/dL.

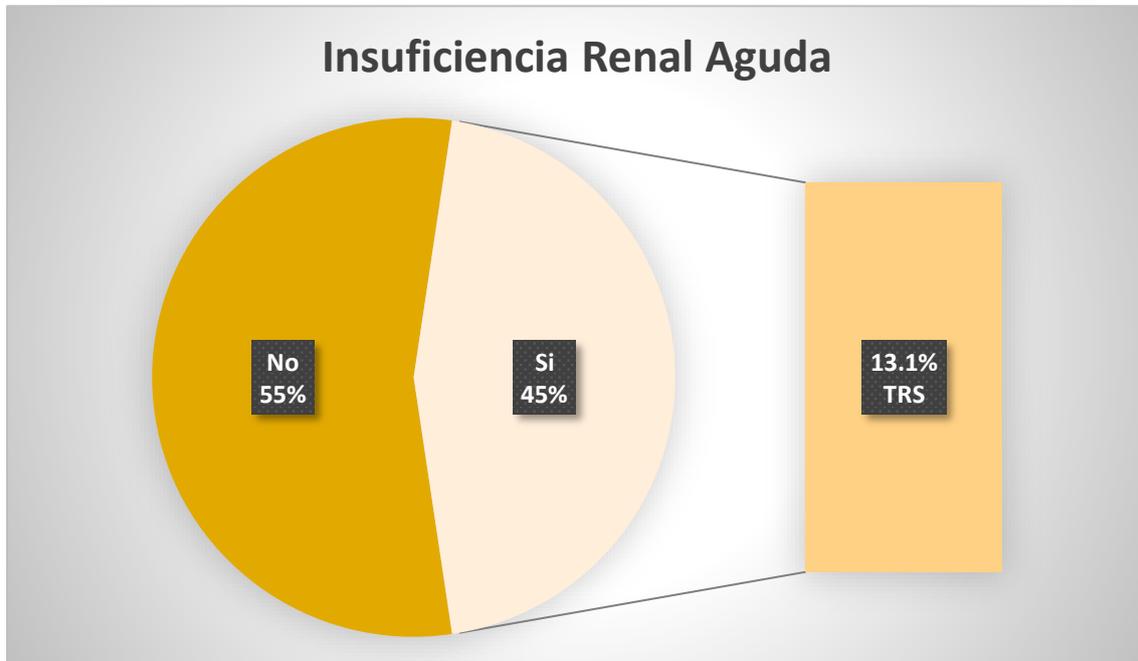


Figura 39. Desarrollo de Insuficiencia renal aguda.

2.4. TECNICAS Y TERAPIAS.

2.4.1. VENTILACIÓN MECÁNICA. TRAQUEOTOMÍA:

En el análisis de los aspectos relacionados con la ventilación, se objetivaron los siguientes resultados:

- El uso de ventilación mecánica invasiva en algún momento del ingreso se registró en 131 pacientes (53,5%).
- La media de días con ventilación mecánica invasiva fue de 11,53 (\pm 20,01), con un rango comprendido entre 1 día de VMI como valor mínimo y 127 días como valor máximo.
- El empleo de ventilación mecánica no invasiva se produjo en 37 pacientes (15,1%).
- Se realizaron 17 traqueotomías (6,9%).

2.4.2. SEDOANALGESIA:

Fue necesario el empleo de sedoanalgésia en 128 pacientes (52,2%).

2.4.3. AMINAS:

171 pacientes (69,8%) necesitaron tratamiento con aminos E.V.

2.4.4 TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA:

Se administró terapia renal sustitutiva a 32 pacientes (13,1%).

2.4.5. NUTRICION PARENTERAL:

58 pacientes (23,7%) recibieron nutrición parenteral.

2.4.6 CATETERES VASCULARES:

En el estudio de los catéteres vasculares registrados en los pacientes se obtuvieron los siguientes resultados:

- 185 pacientes (75,5%) fueron portadores de catéteres venosos centrales.
- 163 pacientes (66,5%) llevaron catéteres arteriales.

2.4.7 MARCAPASOS:

Durante el periodo de estudio fue necesario el empleo de marcapasos transitorio en 8 pacientes (3,3%) y se implantaron 17 marcapasos definitivos (6,9%).

2.4.8 TRANSFUSIÓN:

Se administró algún hemoderivado a 96 pacientes (39,2%).

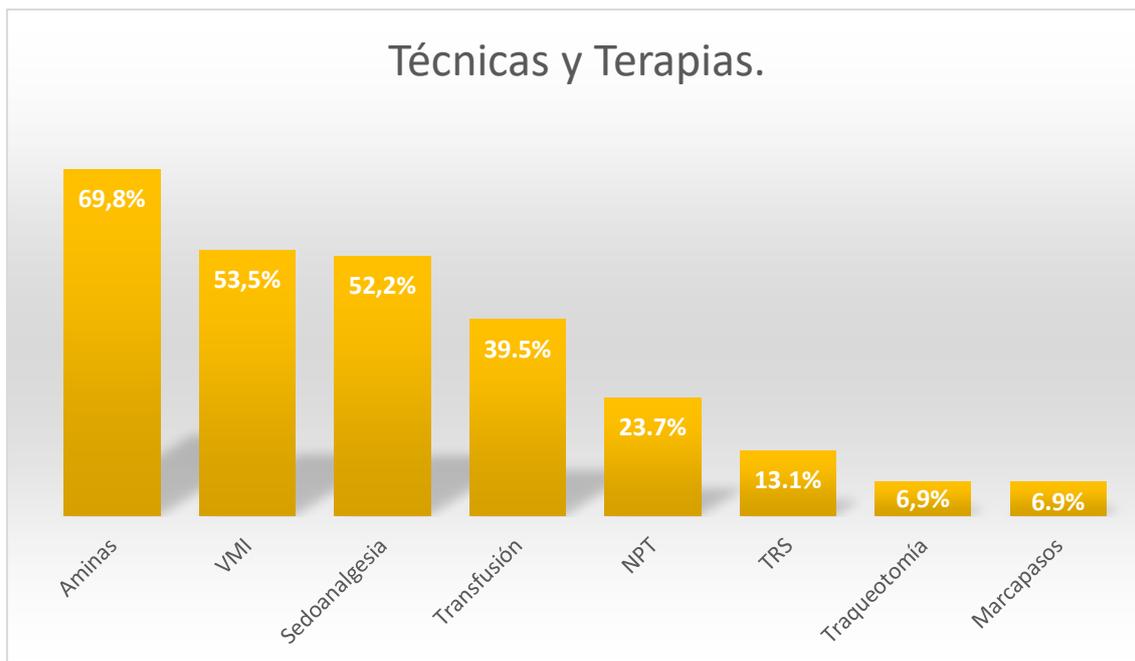


Figura 40. Distribución según el empleo de terapias y técnicas.

2.5. PROCESOS INFECCIOSOS.

2.5.1. INFECCIÓN DURANTE ESTANCIA EN UCI:

En el estudio de los pacientes que presentaron infección se establece que fueron 122 pacientes (49,8%) los que presentaron algún tipo de infección durante su ingreso en UCI.

2.5.1.1. OBTENCIÓN DE MUESTRA MICROBIOLÓGICA:

Se obtuvo muestra microbiológica positiva en 107 pacientes (87,7%) y no fue posible la identificación de la etiología en 15 pacientes (12,3%).

2.5.1.2. TIPO DE INFECCIÓN:

En el análisis del tipo de infección (pacientes con muestra microbiológica positiva) y su localización se contrastan los siguientes resultados:

- Infección vías respiratorias en 37 pacientes (34,6%).
- Infección intrabdominal en 31 pacientes (29%).
- Infección tracto urinario en 21 pacientes (20%).
- Bacteriemia en 11 pacientes (10,3%) de las cuales secundaria a infección de catéter 5, y relacionada con infección de otro foco 6.
- Infección sistema nervioso central en 4 pacientes (3,7%).

- Infección de piel y partes blandas en 3 pacientes (2,8%), de los cuales 2 corresponden a infección de herida quirúrgica

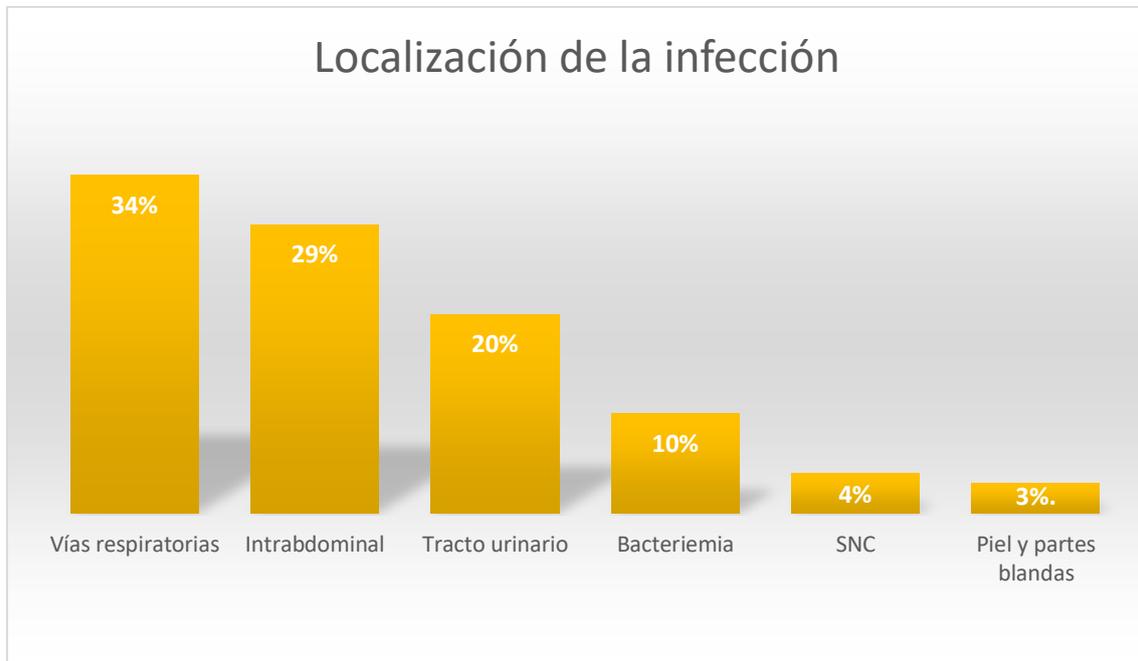


Figura 41. Localización de la infección.

2.5.1.3. AISLAMIENTO DE MICROORGANISMOS:

En el análisis de los microorganismos aislados se obtuvieron los siguientes resultados:

- El microorganismo Gram positivo más frecuente fue *Staphylococcus aureus* registrado en 15 aislamientos, de los cuales 9 se correspondían a *Staphylococcus aureus metilicilin sensible* y 6 a *Staphylococcus aureus metilicilin resistente*.
- El microorganismo Gram negativo más frecuente fue *Escherichia coli* registrado en 38 muestras.
- El hongo más habitual fue *Candida albicans* registrada en 3 muestras.
- Respecto a virus se obtuvieron 3 muestras de gripe H1N1 y 1 aislamiento VHS.

En la mayoría de las infecciones los aislamientos microbiológicos son múltiples, sobre todo en el caso de las infecciones intrabdominales.

Gram positivos	Frecuencia	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10	4%
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	3,6%
<i>Staphylococcus aureus MR</i>	6	2,5%
<i>Enterococcus faecium</i>	8	3,2%
<i>Enterococcus faecalis</i>	6	2,4%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6	2,4%

Figura 42. Microorganismos Gram positivos.

Gram negativos	Frecuencia	%
<i>Escherichia coli</i>	38	15,5%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	4%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	2,4%
<i>Proteus mirabilis</i>	4	1,6%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	0,8%
<i>Morganella morganii</i>	2	0,8%
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2	0,8%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0,4%
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0,4%

Figura 43. Microorganismos Gram negativos.

Hongos	Frecuencia	%
<i>Candida albicans</i>	3	1,2%
<i>Candida glabrata</i>	1	0,4%
<i>Aspergillus</i>	2	0,8%

Figura 44. Hongos más frecuentes.

2.5.2. INFECCIÓN ADQUIRIDA EN UCI:

Se objetivo que 10 pacientes (4%) habían adquirido infección intraUCI.

2.5.2.1. TIPO DE INFECCIÓN:

En el análisis del tipo de infección adquirida en UCI, se observaron los siguientes resultados:

- 7 pacientes (2,9%) presentaron Neumonía asociada a ventilación mecánica.
- 2 pacientes (0,8%) presentaron infección de la herida quirúrgica.
- 1 paciente (0,4%) presentó bacteriemia de origen desconocido.

2.5.2.2. MICROORGANISMOS AISLADOS:

Microorganismo	Frecuencia	Porcentaje
<i>Staphylococcus aureus MS</i>	2	20%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	20%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	10%
<i>Candida albicans</i>	1	10%
<i>Candida fumata</i>	1	10%
<i>Citrobacter spp</i>	1	10%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	10%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	10%

Figura 45. Microorganismos aislados en infecciones adquiridas en UCI.

2.5.3 VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA:

Al analizar los resultados del cribado de microorganismos multirresistentes en los exámenes de vigilancia epidemiológica de la unidad, se obtuvieron resultados positivos en 44 pacientes (17,9%).

Microorganismo	Frecuencia	Porcentaje
<i>Staphylococcus aureus MR</i>	14	31,8%
<i>Escherichia coli BLEE</i>	11	25%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	15,9%
<i>Klebsiella pneumoniae BLEE</i>	5	11,4%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	6,8%
<i>Citrobacter spp</i>	3	6,8%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	4,5%

Figura 46. Microorganismos aislados en cultivos de vigilancia epidemiológica.

3.PACIENTES ONCOLÓGICOS INGRESADOS EN UNIDAD MEDICA O QUIRUGICA.

3.1. DATOS INICIALES Y ANTECEDENTES GENERALES.

3.1.1. EDAD:

La edad media era de 71,27 años (± 12,43). El rango de edad estuvo entre los 36 y los 95 años.

3.1.2. SEXO:

El grupo de pacientes oncológicos ingresados en una Unidad Médica o Quirúrgica estaba compuesto por 245 personas, 147 de ellos eran varones (60%) y 98 mujeres (40%).

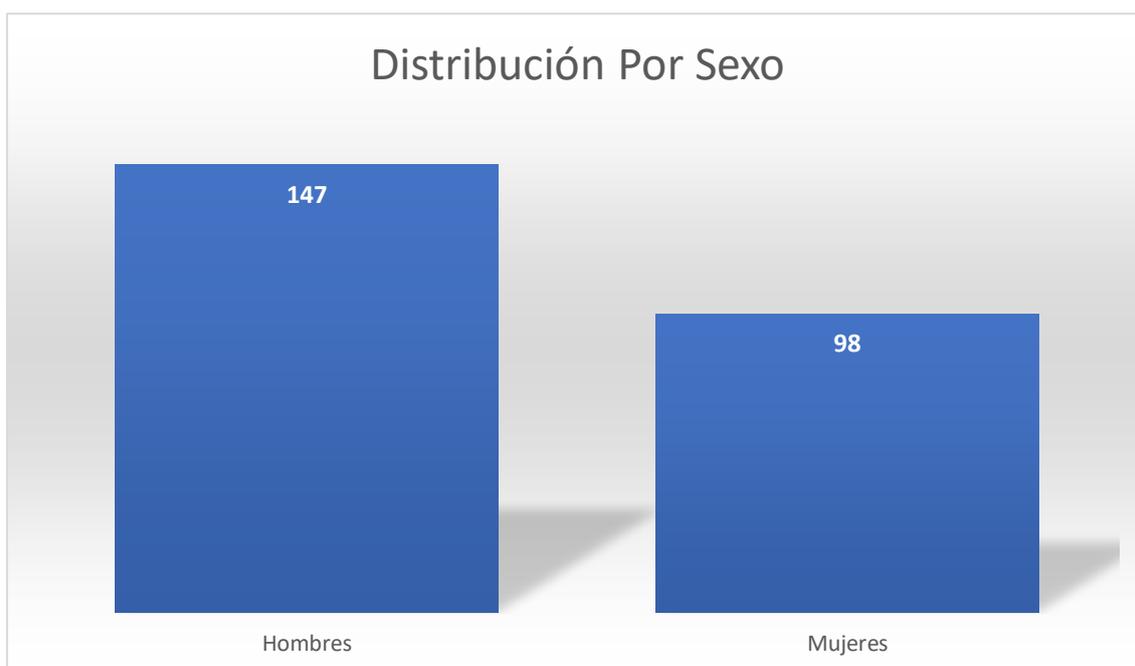


Figura 47. Distribución de la serie por sexo.

3.2. DATOS REFERIDOS AL INGRESO.

3.2.1. AÑO DE INGRESO:

Ingresaron durante 2013 68 pacientes (27,7%), 35 en 2014 (14,3%), 53 en 2015 (21,6%), 39 en 2016 (15,9%) y 50 en 2017 (20,4%).

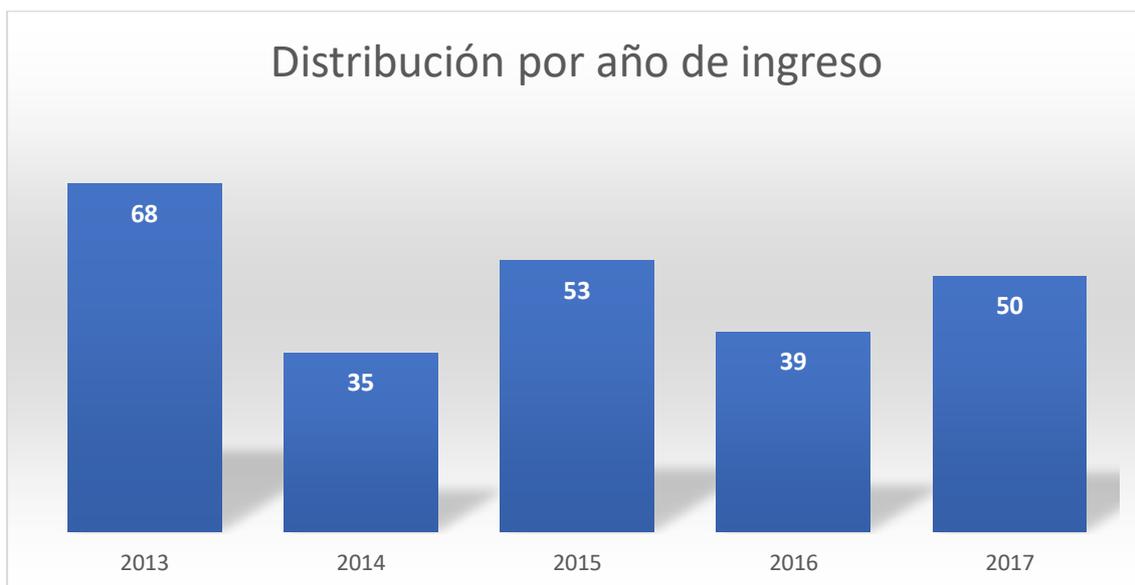


Figura 48. Distribución por año de ingreso.

3.2.2. SUPERVIVENCIA AL AÑO:

De los 245 pacientes, se verifica que 165 (67,3%) permanecen vivos al año del ingreso y 80 (32,6%) han fallecido.

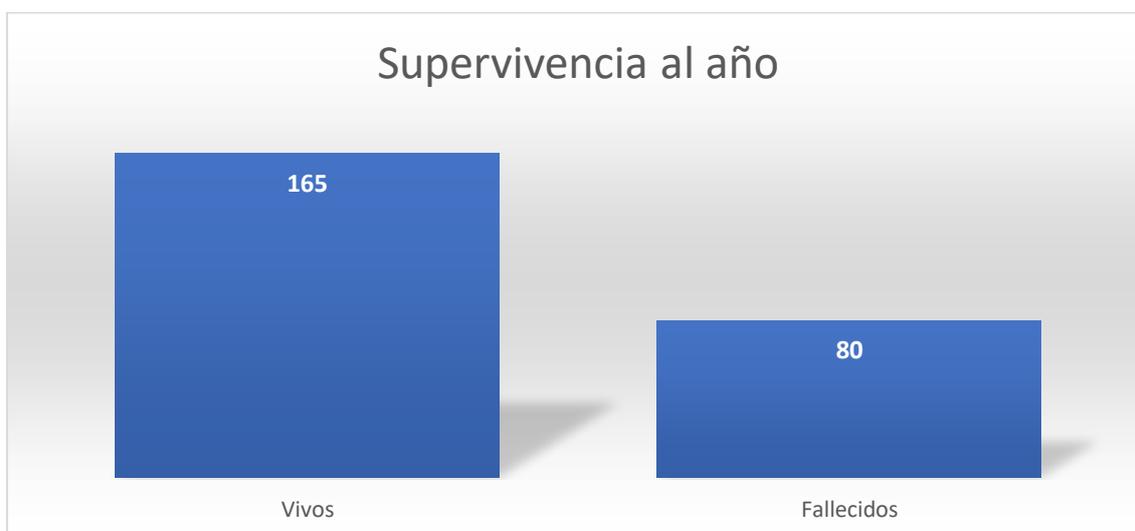


Figura 49. Distribución según supervivencia al año de ingreso.

3.3. ANTECEDENTES ONCOLOGICOS.

3.3.1. TIPO DE TUMOR:

En el estudio de los tumores de los pacientes se comprobaron los siguientes resultados:

- Tumores de origen digestivo 80 (32,6%), de los cuales 50 son tumores de colon incluyendo recto-sigma (20,4%), 10 tumores gástricos (4,1%), 9 tumores pancreáticos (3,7%), 6 hepatocarcinomas (2,4%), 3 colangiocarcinomas (1,2%), 1 tumor esofágico (0,4%) y 1 tumor de origen duodenal (0,4%).
- Tumores de origen nefrourológico 60 (24,5%), de los cuales 25 son tumores de próstata (10,2%), 24 tumores vesicales (9,8%), 8 tumores renales (3,7%), 2 teratomas testiculares (0,8%) y 1 tumor de pene (0,4%).
- Tumores de origen ginecológico 50 (20,4%), de los cuales 35 son tumores de mama (14,3%), 9 tumores endometriales (3,7%), 4 tumores de ovario (1,6%), 1 sarcoma uterino (0,4%) y 1 tumor de vulva (0,4%).
- Tumores de origen pulmonar 17 (6,9%).
- Tumores de origen hematológico 16 (6,5%), de los cuales 11 corresponden a linfomas (4,5%), 4 son leucemias agudas (1,6%) y 1 se corresponde con una leucemia linfocítica crónica (0,4%).
- Tumores de origen otorrinolaringológico 13 (5,30%), de los cuales 11 son tumores laríngeos (4,5%), 1 tumor de lengua (0,4%) y 1 tumor de parótida (0,4%).
- Tumores de origen sistema nervioso central 6 (2,4%), siendo glioblastomas los 6.
- Tumores de origen dermatológico 2 (0,8%), los cuales corresponden a melanomas.
- Tumores de origen musculoesquelético 1 (0,4%), el cual es 1 condrosarcoma.

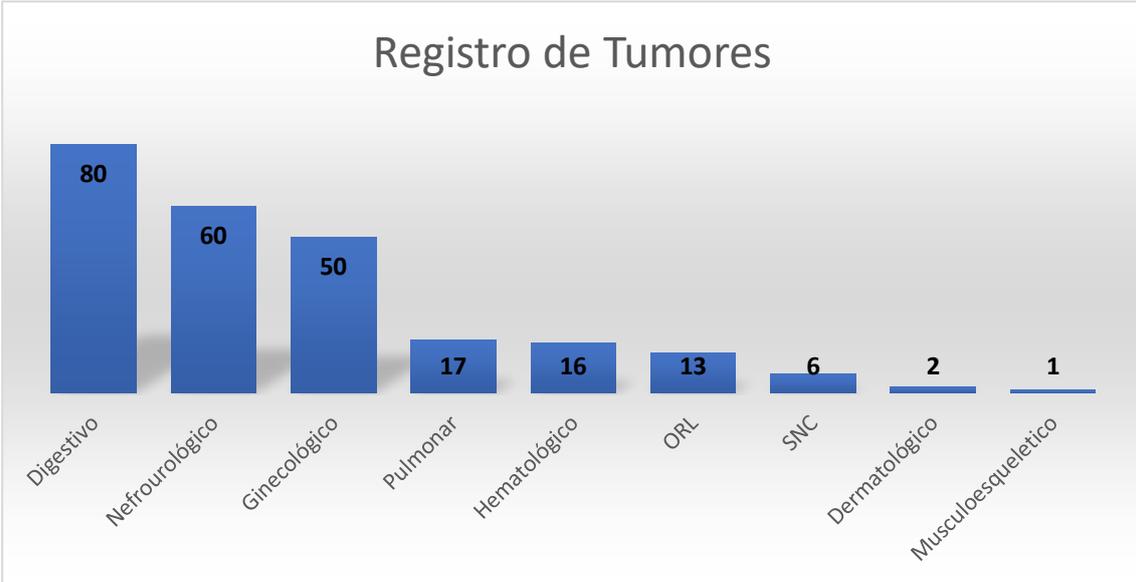


Figura 50. Origen tumoral.

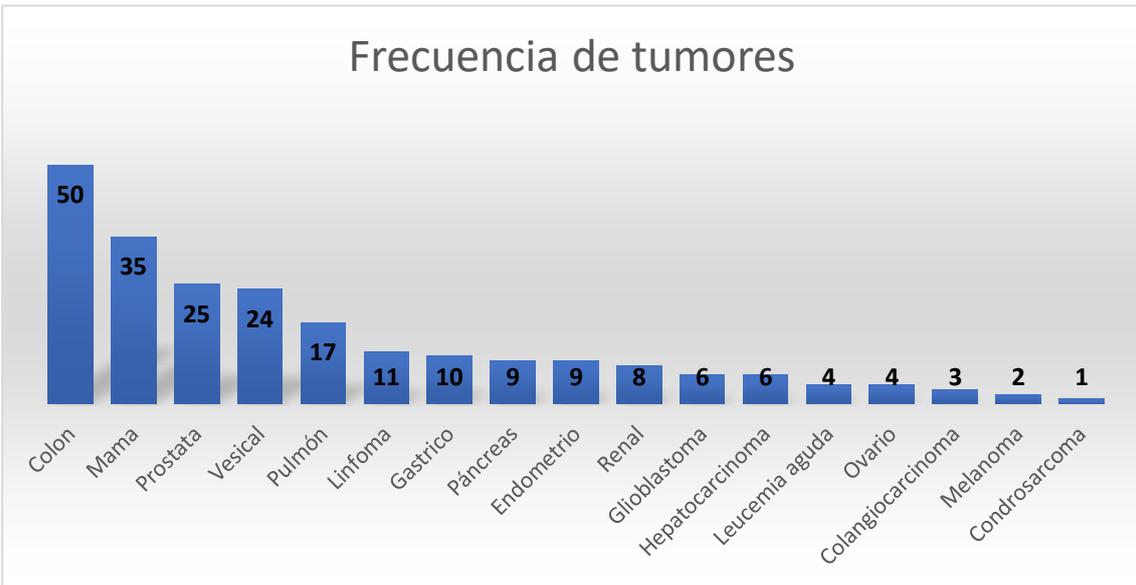


Figura 51. Distribución según frecuencia tumoral.

ESTADÍSTICA ANALÍTICA:

1.1. CRITERIOS OBJETIVOS DE INGRESO EN UCI.

1.1.1. INGRESO EN UCI:

1.1.1.1. AÑO DE INGRESO.

Al evaluar el año de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, no existen diferencias significativas entre pacientes oncológicos y no oncológicos durante el periodo de estudio ($p = 0,358$).

			Año					Total
			2013	2014	2015	2016	2017	
Pacientes	Oncológicos UCI	Recuento	53	52	37	41	62	245
		%	49,5%	45,6%	52,9%	45,1%	57,4%	50,0%
	No oncológicos UCI	Recuento	54	62	33	50	46	245
		%	50,5%	54,4%	47,1%	54,9%	42,6%	50,0%
Total		Recuento	107	114	70	91	108	490
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 1. Distribución según año de ingreso.

			Pacientes		Total
			Oncológicos UCI	No Oncológicos UCI	
Año	2013	Recuento	53	54	107
		%	21,6%	22,0%	21,8%
	2014	Recuento	52	62	114
		%	21,2%	25,3%	23,3%
	2015	Recuento	37	33	70
		%	15,1%	13,5%	14,3%
	2016	Recuento	41	50	91
		%	16,7%	20,4%	18,6%
	2017	Recuento	62	46	108
		%	25,3%	18,8%	22,0%
Total		Recuento	245	245	490
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 2. Distribución según año de ingreso.

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,376	4	,358
Razón de verosimilitudes	4,387	4	,356
N de casos válidos	490		

Tabla 3. Prueba de chi-cuadrado según la año de ingreso.

1.1.1.2. PROCEDENCIA DEL INGRESO.

Al analizar la procedencia de los pacientes, existen diferencias significativas entre pacientes oncológicos y no oncológicos ($p < 0,0001$). Se puede observar dicha significación entre unos y otros perfiles según la procedencia. Entre los pacientes oncológicos la procedencia más frecuente fueron las unidades quirúrgicas, registrándose en el 40,8% de los ingresos ($n = 100$) y entre los pacientes no oncológicos el origen más común fue la comunidad con 57,6% ($n = 141$).

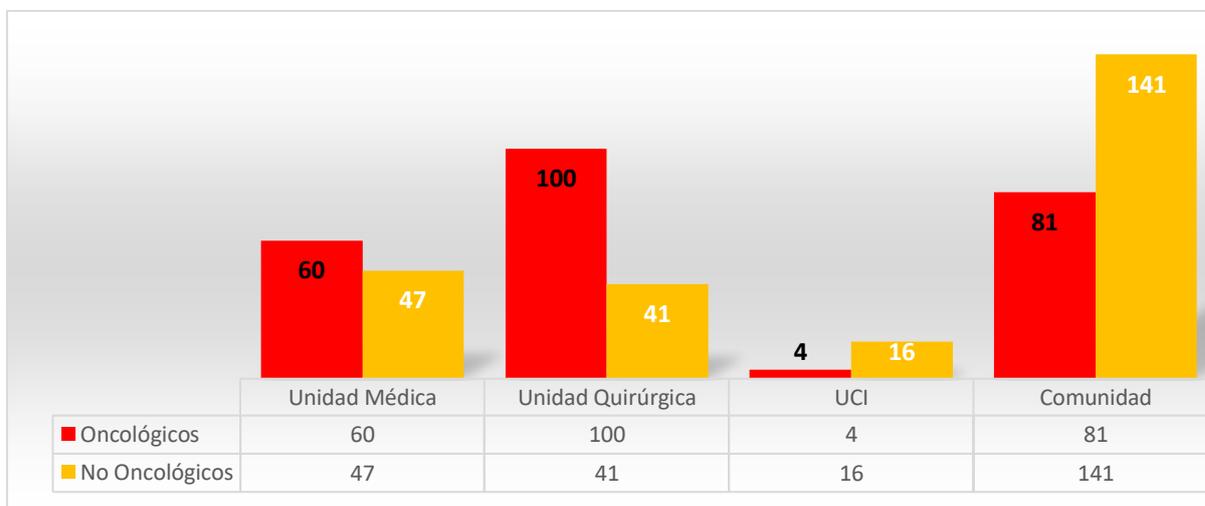


Figura 52. Procedencia de los ingresos.

			Pacientes		Total	
			Oncológicos UCI	No Oncológicos UCI		
Procedencia	Unidad Médica	Recuento	60	47	107	
		% dentro de grupo	24,5%	19,2%	21,8%	
	Unidad Quirúrgica	Recuento	100	41	141	
		% dentro de grupo	40,8%	16,7%	28,8%	
	UCI	Recuento	4	16	20	
		% dentro de grupo	1,6%	6,5%	4,1%	
	Comunidad	Recuento	81	141	222	
		% dentro de grupo	33,1%	57,6%	45,3%	
	Total		Recuento	245	245	490
			% dentro de grupo	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 4. Distribución según procedencia de los ingresos.

	Valor	GI	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	49,684	3	,000
Razón de verosimilitudes	51,177	3	,000
N de casos válidos	490		

Tabla 5. Prueba de chi-cuadrado según procedencia del ingreso.

1.1.1.3. MOTIVO DE INGRESO EN UCI.

			Pacientes		Total	
			Oncológicos UCI	No Oncológicos UCI		
Motivo ingreso	Post-IQ	Recuento	71	14	85	
		%	83,5%	16,5%	100,0%	
	Medico	Recuento	107	118	225	
		%	47,6%	52,4%	100,0%	
	Traumatismo	Recuento	1	14	15	
		%	6,7%	93,3%	100,0%	
	Sepsis	Recuento	48	62	110	
		%	43,6%	56,4%	100,0%	
	Shock Hemorrágico	Recuento	14	14	28	
		%	50,0%	50,0%	100,0%	
	Coma	Recuento	4	23	27	
		%	14,8%	85,2%	100,0%	
	Total		Recuento	245	245	490
			%	50,0%	50,0%	100,0%

Tabla 6. Tabla bruta de contingencia motivo de ingreso.

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	65,180	5	,000
Razón de verosimilitudes	72,327	5	,000
N de casos válidos	490		

Tabla 7. Prueba de chi-cuadrado según motivo de ingreso.

La proporción de ingresos por causa médica es significativamente mayor en pacientes no oncológicos (88,5%-70,6%, $p < 0,0001$).

Tras realizar una recodificación de los datos originales, los resultados y significación se muestran en las tablas 6 y 7. El colapso fusión de la tabla resulta válido (chi-cuadrado 24.324, $p < 0,001$), al penalizar con 5 grados de libertad el chi-cuadrado resultante, cuya p no varía con respecto al chi-cuadrado de la tabla bruta. Tanto en pacientes oncológicos como no oncológicos, el ingreso en UCI por causas médicas es mayor que por razones postquirúrgicas y traumáticas.

1.1.2. CARACTERÍSTICAS SOCIOSANITARIAS. COMORBILIDADES:

1.1.2.1. DISTRIBUCIÓN POR SEXO.

Al examinar la distribución por sexos en ambos grupos, no existen diferencias significativas entre pacientes oncológicos y no oncológicos durante el periodo de estudio ($p = 0,227$).

		Pacientes		Total
		Oncológicos UCI	No Oncológicos UCI	
SEXO	Hombre	158	145	303
	Mujer	87	100	187
Total		245	245	490

Tabla 8. Distribución por Sexo.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,461	1	,227		
Corrección por continuidad	1,245	1	,264		
Razón de verosimilitudes	1,462	1	,227		
Estadístico exacto de Fisher				,264	,132
N de casos válidos	490				

Tabla 9. Prueba de chi-cuadrado sexo.

Analizando la estimación de riesgo, con un intervalo de confianza al 95%, se objetivó, que los hombres ingresan 1,25 veces más que las mujeres. La OR y RR no son significativos.

1.1.2.2. EDAD.

No existen diferencias significativas entre la edad de los pacientes de ambos grupos ($p=0,593$).

	Pacientes	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
EDAD	Oncológicos UCI	245	71,71	10,580	,676
	No Oncológicos UCI	245	71,11	14,137	,903

Tabla 10. Estadísticos de edad.

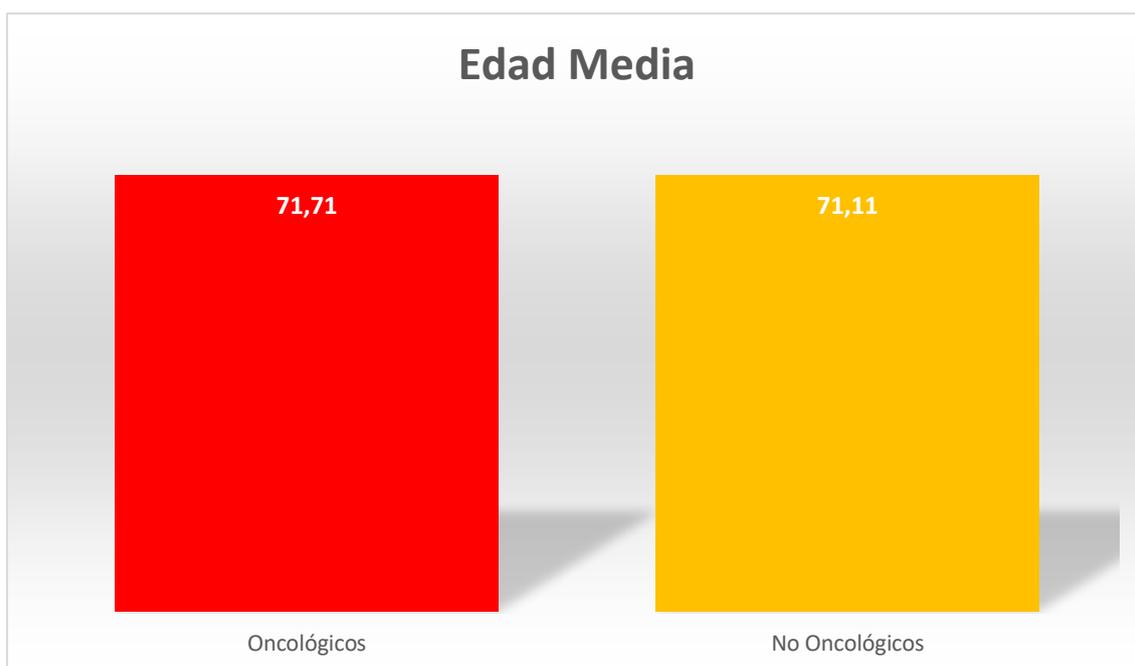


Figura 53. Edad media.

	Prueba de Levene		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	Sig.	T	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
Se han asumido varianzas iguales	14,084	,000	,535	488	,593	,604	1,128	-1,612	2,821
No se han asumido varianzas iguales			,535	452,0	,593	,604	1,128	-1,613	2,821

Tabla 11. Prueba de muestras independientes para la edad.

1.1.2.3. HÁBITOS TÓXICOS.

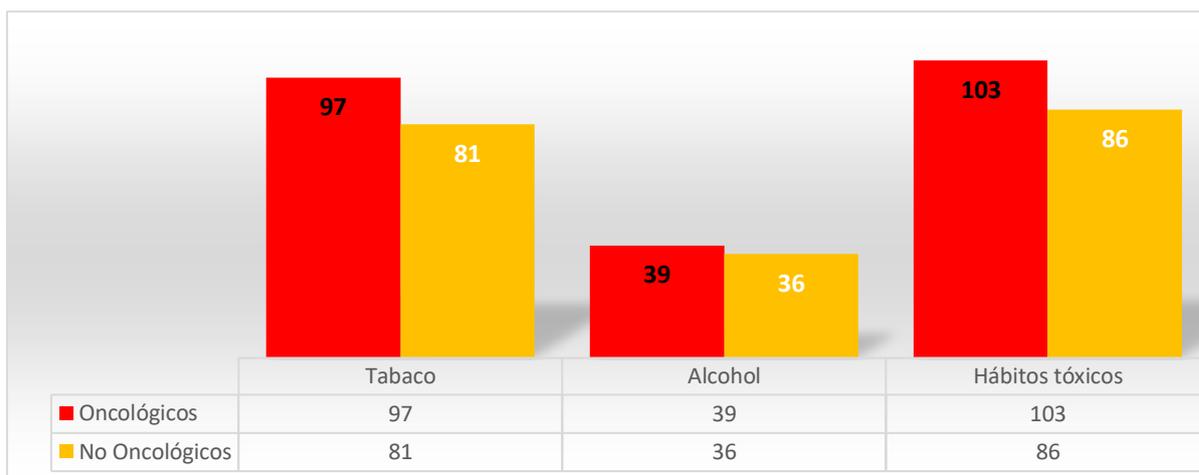


Figura 54. Hábitos tóxicos.

Al analizar los hábitos tóxicos (tabaquismo y consumo de alcohol) en ambos grupos, no existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,115$).

De manera independiente al analizar el hábito tabáquico, sigue sin existir diferencia estadísticamente significativas ($p = 0,133$). Los resultados se repiten al analizar el hábito enólico, no hay diferencias estadísticamente significativas entre pacientes oncológicos y no oncológicos ($p = 0,707$).

1.1.2.4. ENFERMEDAD RENAL.

No existe ninguna diferencia estadísticamente significativa en los antecedentes de pacientes oncológicos y no oncológicos ingresados en UCI, respecto a los antecedentes de enfermedad renal crónica, ya que en ambos grupos se repite el mismo número de pacientes con dicho antecedente ($n = 21$).

1.1.2.5. ENFERMEDADES RESPIRATORIAS.

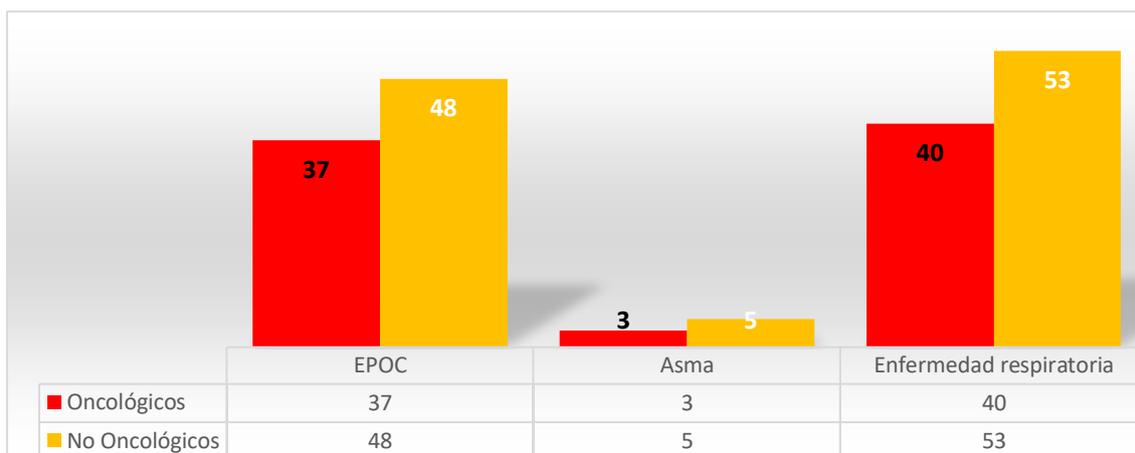


Figura 55. Enfermedades respiratorias.

Al examinar los antecedentes de enfermedades respiratorias en ambos grupos, no existen diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,134$).

Al analizar las enfermedades más prevalentes por separado, no existen diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos con respecto a enfermedad pulmonar obstructiva crónica ($p = 0,189$), y asma ($p = 0,476$).

1.1.2.6. PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR.

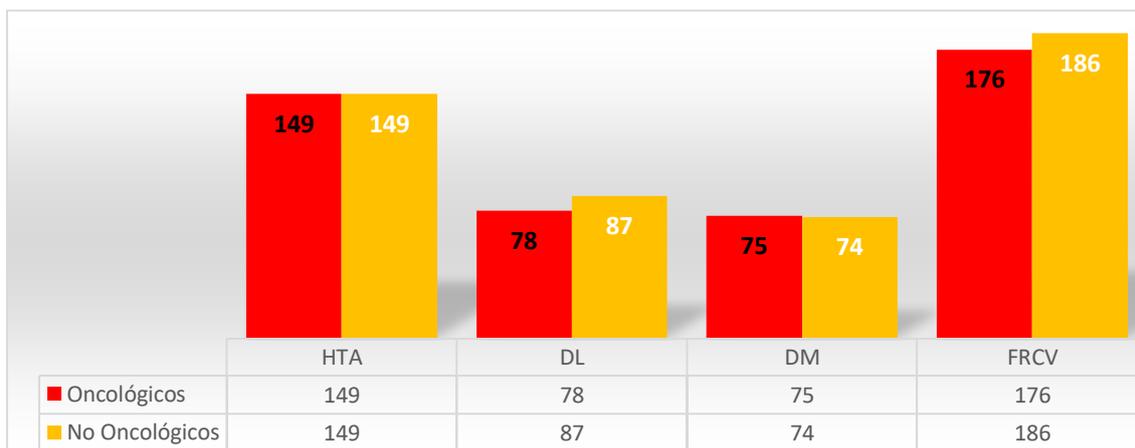


Figura 56. Patología cardiovascular.

No existen diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,304$), entre ambos grupos, sobre la presencia de patología cardiovascular.

Tampoco se objetivan diferencias entre ambos grupos respecto a HTA ($p = 1$), dislipemia ($p = 0,390$), diabetes ($p = 0,922$) y cardiopatía isquémica ($p = 0,914$).

1.1.2.7. ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES.

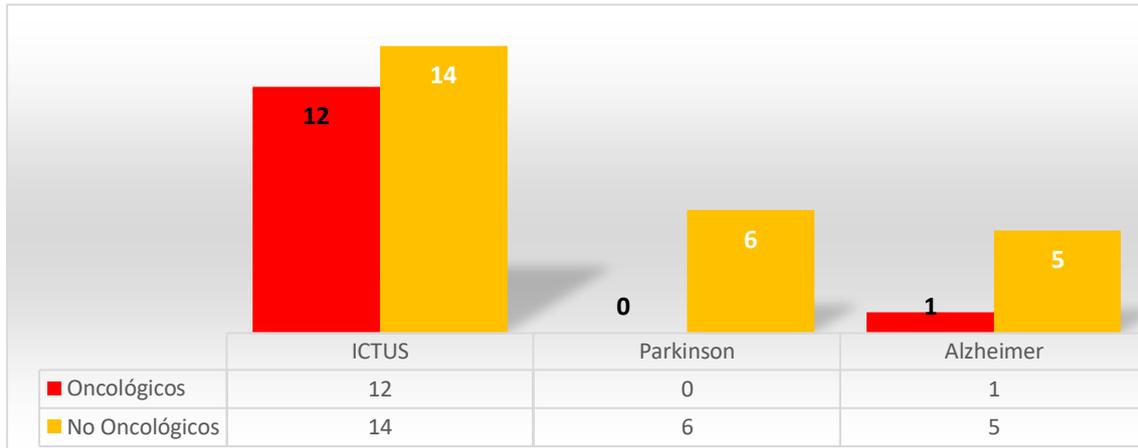


Figura 57. Enfermedades cerebrovasculares.

Analizando los antecedentes de enfermedades cerebrovasculares de manera conjunta, no existen diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos ($p = 0,060$).

Al examinar los antecedentes de manera independiente, se debe recalcar la escasa prevalencia de alguno de estos antecedentes, lo que debe ser considerado, aun existiendo diferencias significativas en la presencia de Parkinson (estadístico exacto de Fisher $p=0,030$) a favor de los pacientes no oncológicos.

No hay diferencia significativa con respecto a la enfermedad de Alzheimer (estadístico de Fisher $p=0,216$), ni antecedentes de Ictus ($p=0,687$).

2.2. PROCEDIMIENTOS INVASIVOS.

1.2.1. CATETER VENOSO CENTRAL:

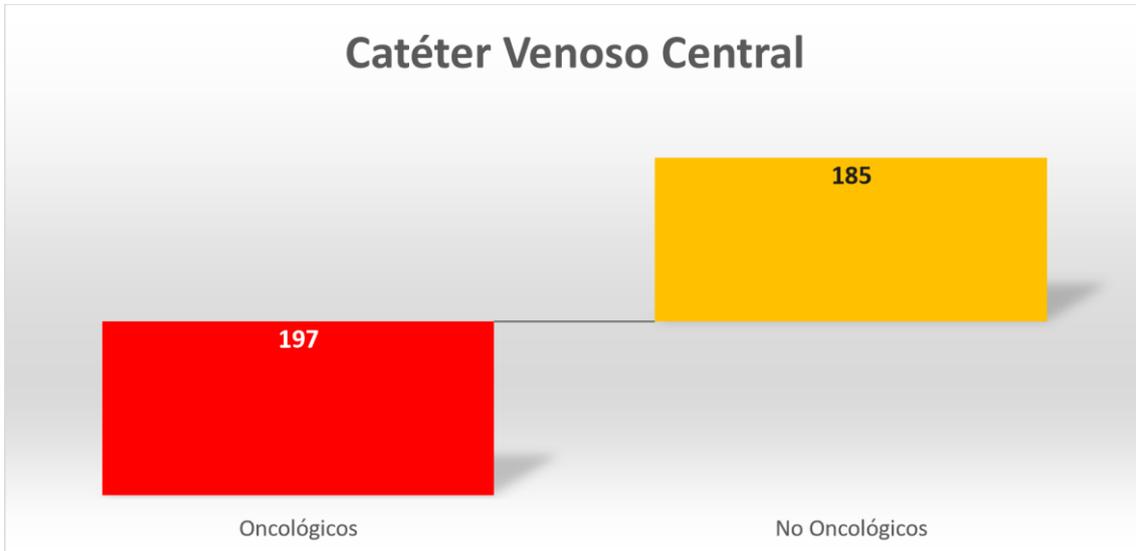


Figura 58. Catéter venoso central.

Se registró la inserción de catéter venoso central en 197 pacientes con antecedentes oncológicos y en 185 pacientes sin antecedentes oncológicos, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,191$) entre ambos grupos.

1.2.2. CATETER ARTERIAL:

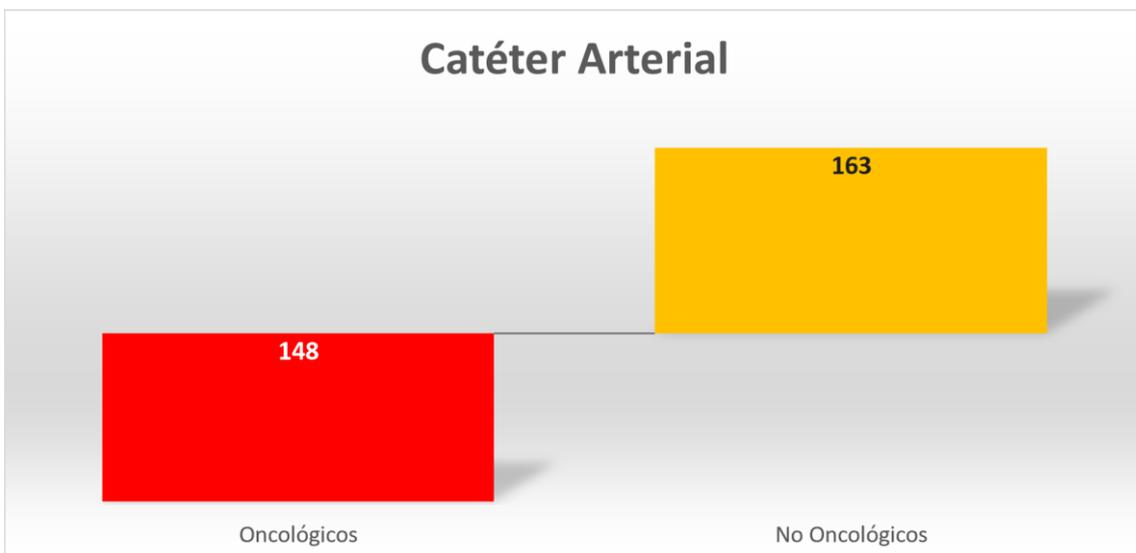


Figura 59. Catéter arterial.

Se insertó catéter arterial en 148 pacientes con antecedentes oncológicos y en 163 pacientes sin antecedentes oncológicos, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,159$) entre ambos grupos.

1.2.3. MARCAPASOS TRANSITORIO Y DEFINITIVO:

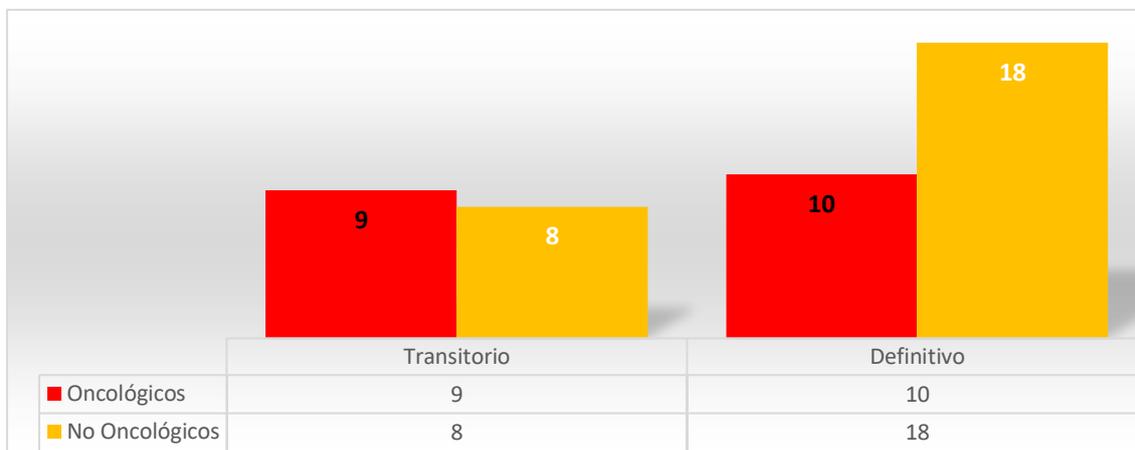


Figura 60. Marcapasos transitorios y definitivos.

Se implantaron marcapasos definitivos a un total de 10 pacientes oncológicos, y a 18 pacientes sin antecedentes oncológicos previos, no resultando la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,119$).

Lo mismo ocurre con los marcapasos transitorios implantados, no existiendo diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,805$).

1.2.4. VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA:

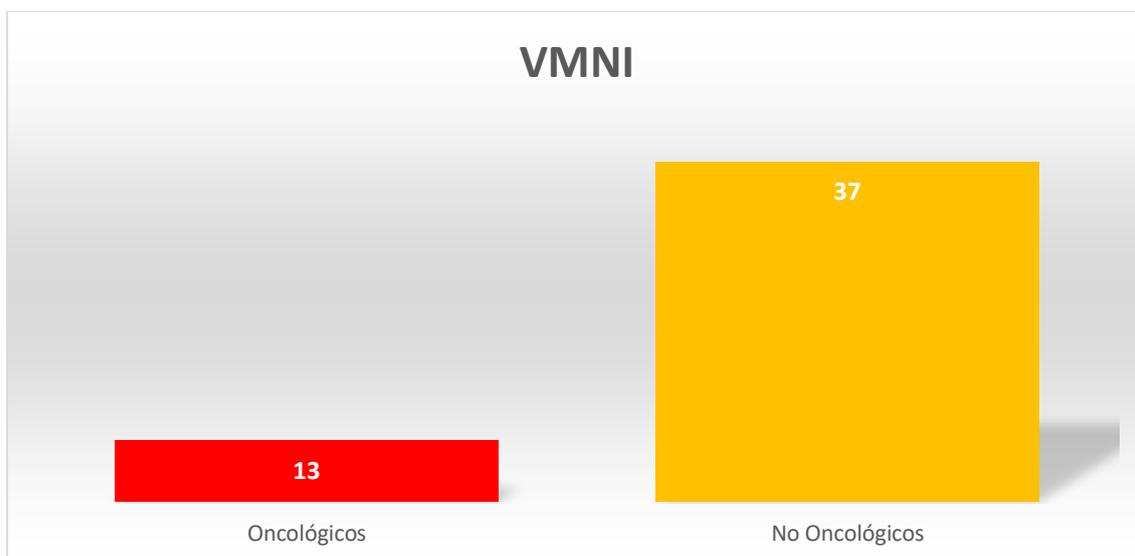


Figura 61. Ventilación mecánica no Invasiva.

Existen diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes de pacientes al analizar la utilización de ventilación mecánica no invasiva.

El chi-cuadrado realizado tiene una $p < 0,001$ con un RR de 1,56 (IC 95%: 1,29 -1,89), lo que supone mayor probabilidad, estadísticamente significativa que el paciente no oncológico ingresado en UCI reciba ventilación mecánica no invasiva que el paciente oncológico.

1.2.5. VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA:

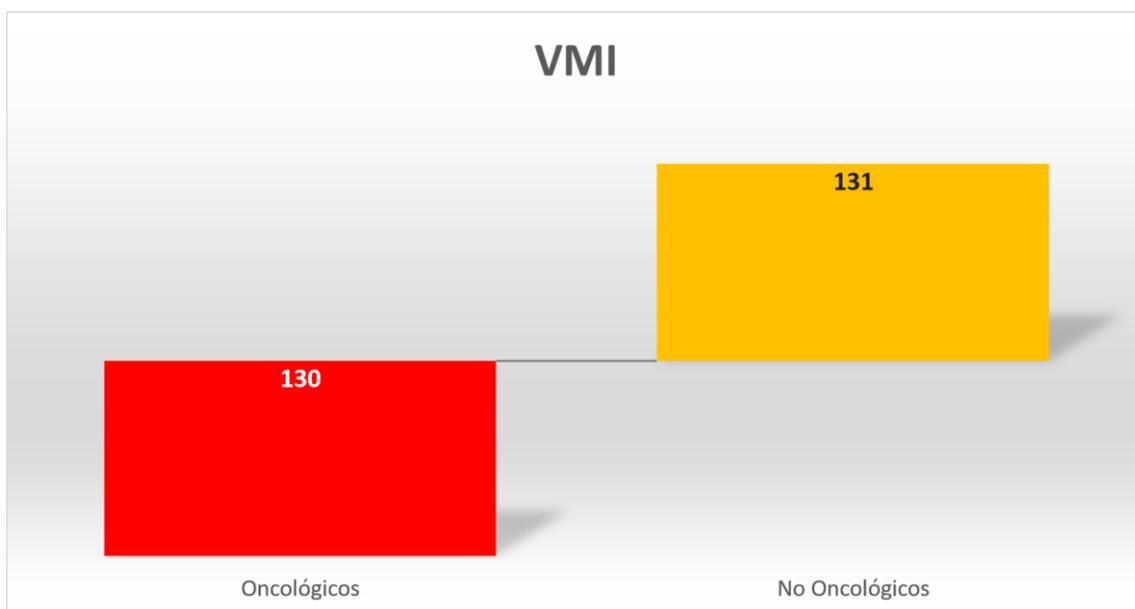


Figura 62. Ventilación mecánica invasiva.

No existen diferencias estadísticamente significativas a la hora de analizar la aplicación de ventilación mecánica invasiva ($p = 0,928$), registrando su uso en 130 pacientes con antecedentes oncológicos y 131 pacientes sin antecedentes oncológicos.

Existe diferencia significativa en la media de días que han recibido ventilación mecánica invasiva, siendo mayor la media de días en los pacientes no oncológicos (11,53) frente a los pacientes oncológicos (6,71). La p obtenida al realizar T Student asumiendo varianzas iguales es de 0,028 y el test de Mann Whitney arroja una $p = 0,0001$.

1.2.6. TRAQUEOTOMÍA:

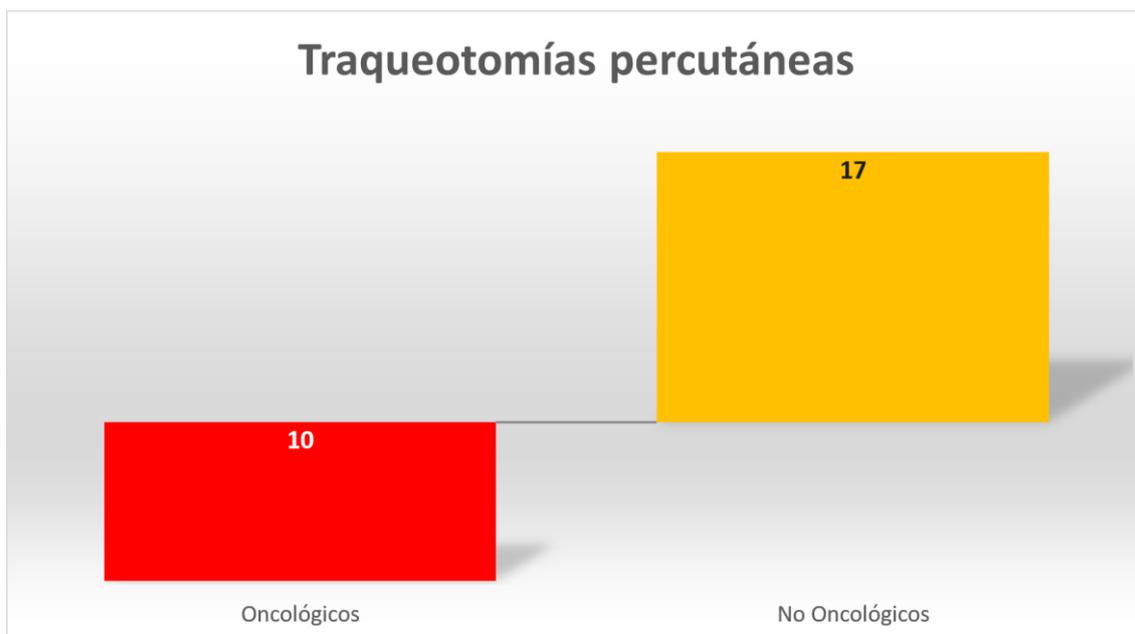


Figura 63. Traqueotomías percutáneas.

Existen diferencias en el número de traqueotomías realizadas entre ambos grupos, no alcanzando significación estadística ($p = 0,166$).

1.2.7. NUTRICIÓN PARENTERAL:

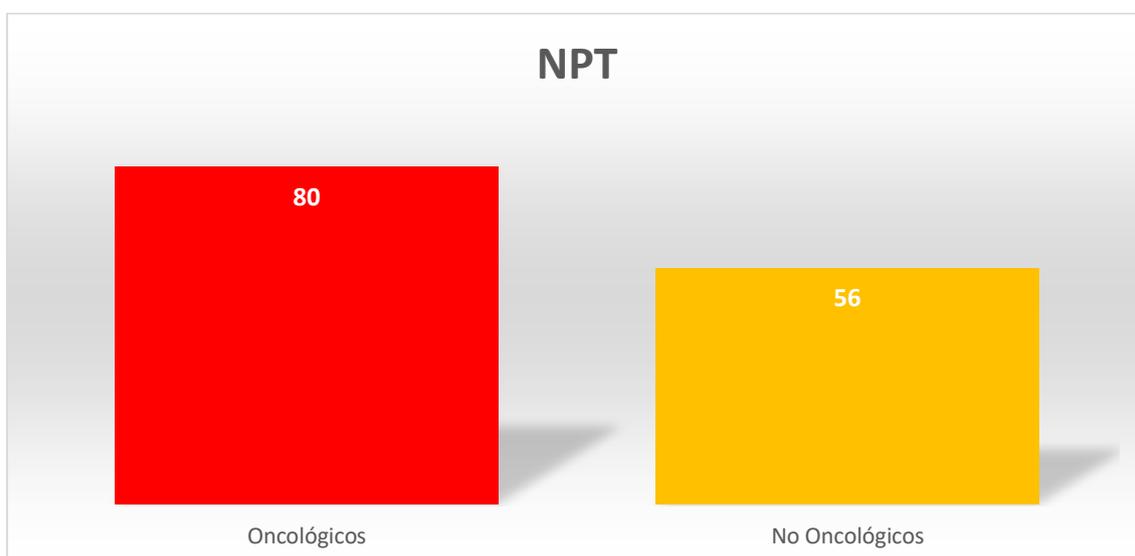


Figura 64. Nutrición parenteral total.

Existen diferencias estadísticamente significativas al analizar los pacientes a los que se les ha administrado nutrición parenteral total, a favor de los pacientes con antecedentes oncológicos obteniendo por chi-cuadrado una $p =$

0,015, con un RR de 1,26 (IC 95%: 1,09 - 2,44) siendo mayor la probabilidad de que un paciente oncológico ingresado en UCI la reciba en relación con un paciente no oncológico.

1.2.8. TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA:

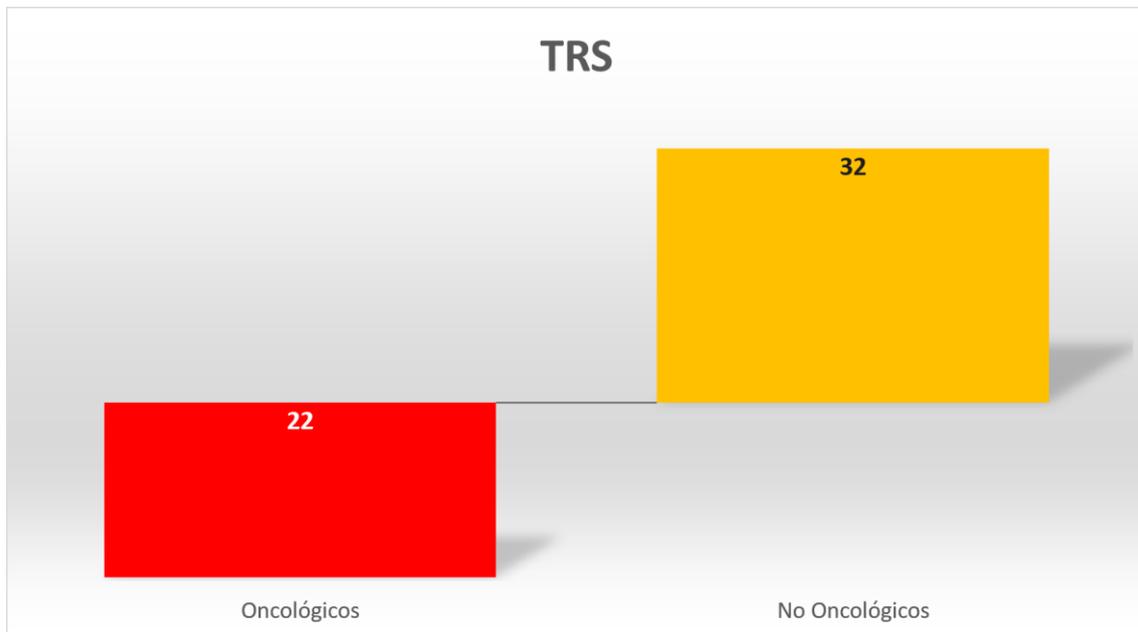


Figura 65. Terapia renal sustitutiva.

Se aplicó terapia renal sustitutiva en UCI a 22 pacientes oncológicos y a 32 pacientes no oncológicos, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,149$) entre ambos grupos.

1.2.9. TRANSFUSIÓN HEMODERIVADOS:

Hay que destacar que existiendo diferencias en el registro de productos hemoderivados administrados entre ambos grupos, 77 pacientes con antecedentes oncológicos y 96 pacientes sin antecedentes no llegan a ser significativas estadísticamente ($p = 0,072$).

1.3. DATOS RELEVANTES EN RELACION CON LA ESTANCIA EN UCI.

1.3.1. ESTANCIA EN DÍAS:

Existe una diferencia estadísticamente significativa al analizar la estancia media en la unidad. Los pacientes oncológicos permanecen ingresados 6,9 días frente a los 9,8 días de los pacientes sin antecedentes oncológicos ($p = 0,037$). Se puede observar también, significación estadística a favor de los pacientes sin antecedentes oncológicos en la media de días de ingreso en UCI con una $p < 0,0001$ al aplicar la prueba de Mann-Whitney.

1.3.2. APACHE:

Valorando la escala de gravedad al ingreso APACHE II, se obtuvo un valor medio de 18.28 en pacientes oncológicos y 19,76 en pacientes no oncológicos, existiendo diferencias estadísticamente significativas, obteniendo mediante la prueba de T Student con homogeneidad de varianzas una $p = 0,036$. En este caso, si aplicamos el estadístico de Mann-Whitney no existe diferencia estadísticamente significativa, pero el resultado obtenido es $p = 0,053$.

1.3.3. LIMITACIÓN DE TERAPIAS DE SOPORTE VITAL:

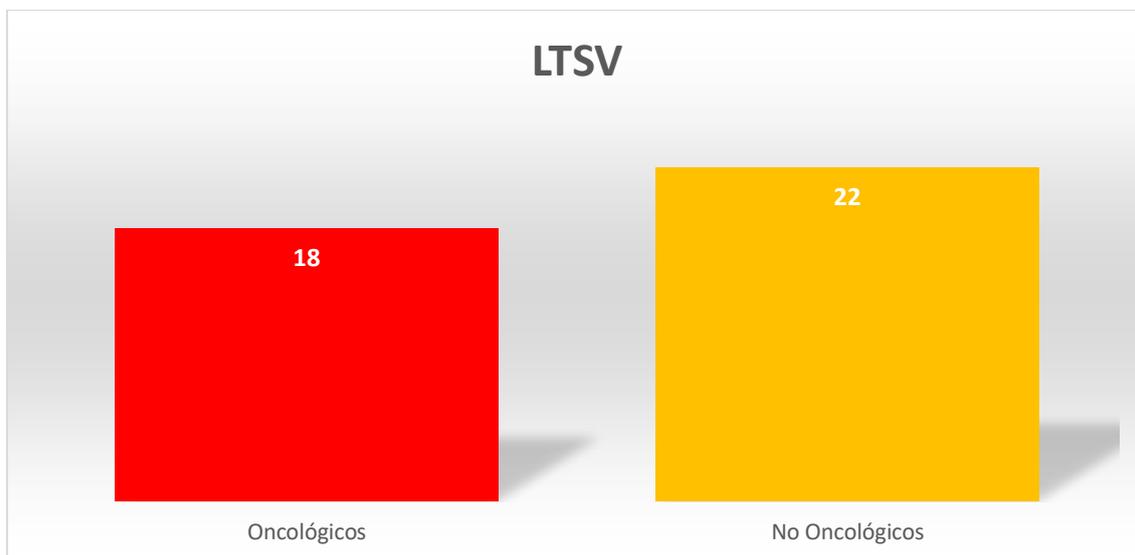


Figura 66. Limitación terapias soporte vital.

Se aplicó limitación de terapias de soporte vital en UCI en 18 pacientes oncológicos y en 22 pacientes no oncológicos, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,509$) entre ambos grupos.

1.3.4 COMPLICACIONES DESARROLLADAS:

1.3.4.1. FRACASO MULTIORGÁNICO.

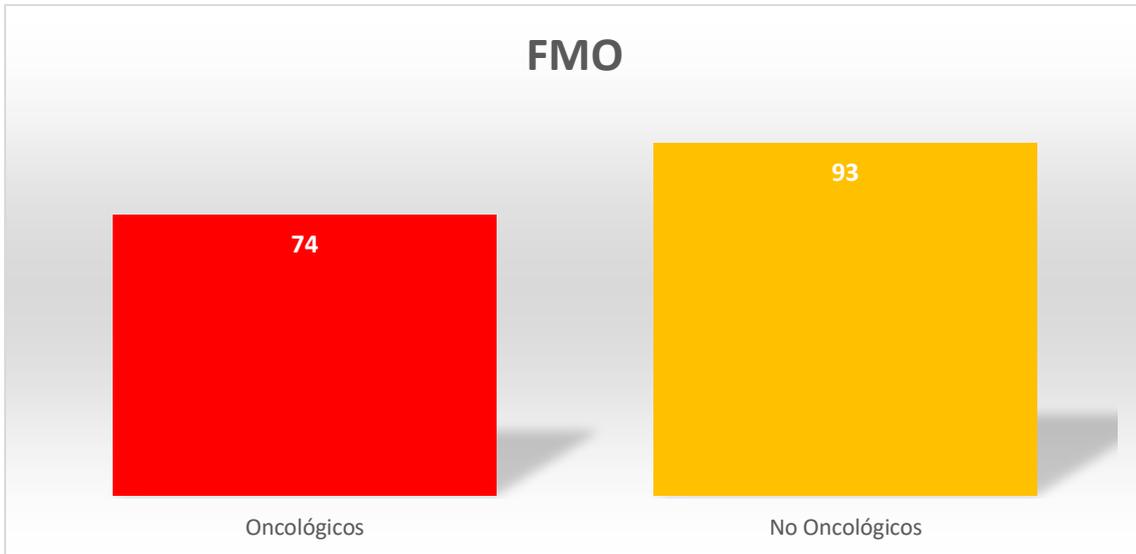


Figura 67. Desarrollo de fracaso multiorgánico.

Existen diferencias al analizar el total de pacientes que desarrollaron fracaso multiorgánico en ambos grupos, no llegan a ser estadísticamente significativas ($p = 0,070$).

1.3.4.2. FRACASO RENAL AGUDO.

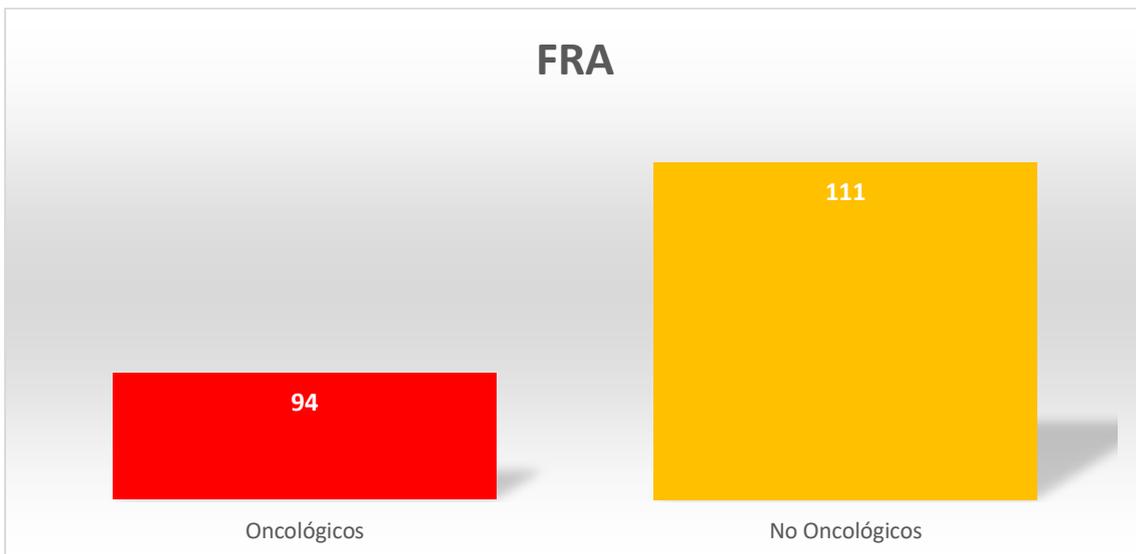


Figura 68. Fracaso renal agudo.

No existen diferencias estadísticamente significativas a la hora de analizar el desarrollo de fracaso renal agudo ($p = 0,120$), registrando su desarrollo en 94 pacientes con antecedentes oncológicos y 111 pacientes sin antecedentes oncológicos.

1.3.4.3. INFECCIÓN.

Este apartado se desarrolla por completo en el punto 2.5, pero en general destacar que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos al analizar la presencia de infección durante su ingreso en UCI ($p = 0,366$).

1.3.5. TERAPIAS APLICADAS:

1.3.5.1. SEDOANALGESIA.

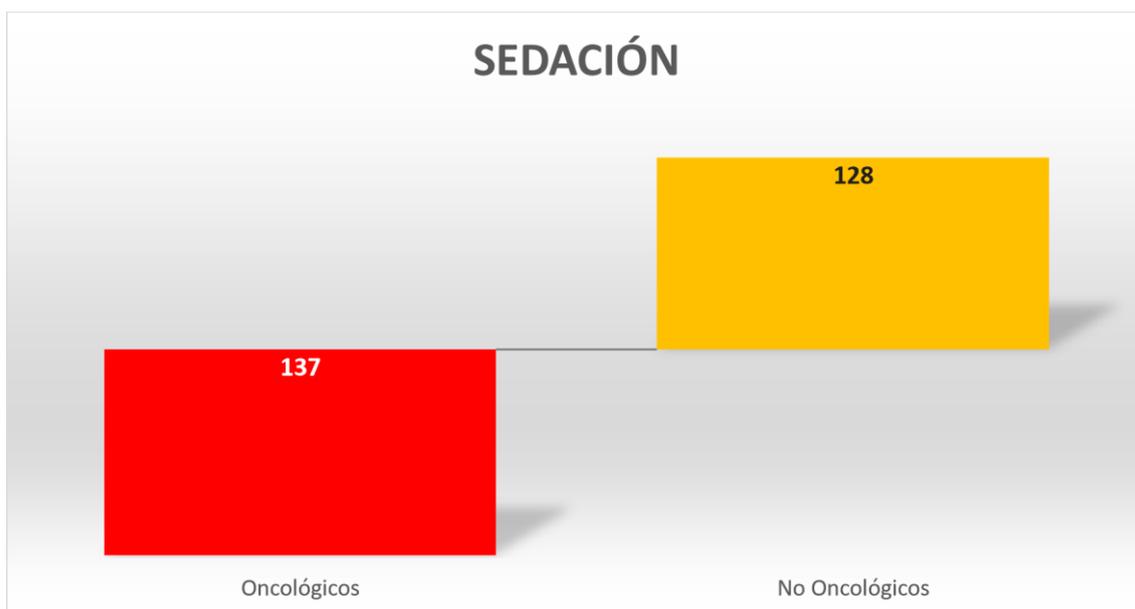


Figura 69. Aplicación de sedoanalgesia.

Se objetivó la administración de sedoanalgésia en UCI a 137 pacientes oncológicos y a 128 pacientes no oncológicos, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,415$) entre ambos grupos.

1.3.5.2. AMINAS.

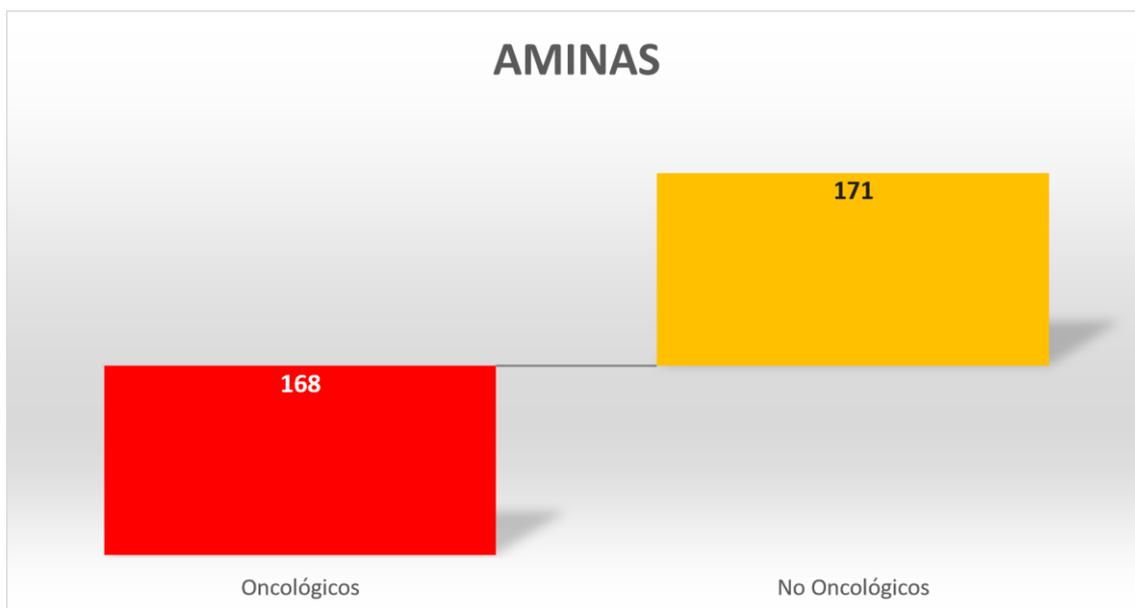


Figura 70. Administración de aminas.

No existen diferencias estadísticamente significativas a la hora de analizar la utilización de aminas en ambos grupos ($p = 0,769$).

1.4. VALORACIÓN DE LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS INGRESADOS EN UCI.

Al estudiar de forma independiente la evolución de los pacientes oncológicos ingresados en UCI, obtenemos los siguientes resultados:

1.4.1. LIMITACIÓN TERAPIAS DE SOPORTE VITAL:

Se aplicó limitación de terapias de soporte vital a 18 pacientes oncológicos, de los cuales 16 fallecieron durante su estancia en UCI y 2 fallecieron en planta, existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) en cuanto al lugar de fallecimiento de los pacientes con LTSV. Los pacientes oncológicos con LTSV tienen un riesgo de fallecimiento durante su ingreso en UCI [RR 9,17 (5,97-14,09)] mucho mayor que los pacientes oncológicos que han sido dados de alta a planta.

Si analizamos el tiempo desde el ingreso, observamos que los 18 pacientes a los que se había aplicado la limitación del esfuerzo terapéutico, se sentó la indicación en 12 de estos pacientes durante las primeras 72 horas de ingreso

en UCI, mientras que a los 6 restantes se les indicó después de este tiempo, existiendo en este caso también diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Hay diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$), al analizar la aplicación de terapias de limitación de soporte vital con respecto al tiempo de diagnóstico de la enfermedad tumoral, 4 pacientes habían sido diagnosticados en el último año, y los 14 restantes llevaban más de un año de diagnóstico de enfermedad tumoral [RR 2,10 (1,55-2,83)].

1.4.2. EXTENSIÓN ENFERMEDAD TUMORAL:

Del total de 103 pacientes fallecidos al año del ingreso en UCI, se comprobó que 29 tenían enfermedad metastásica y 74 presentaban enfermedad con control locorregional, existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

La mortalidad en las primeras 72 horas de ingreso en UCI fue significativamente mayor en pacientes con enfermedad oncológica extendida que con control locorregional ($p < 0,0001$) [RR 4,13(1,82-9,36)].

En pacientes oncológicos con enfermedad extendida, la mortalidad en UCI fue mayor que aquellos con control locorregional ($p < 0,0001$) [RR 4,44(2,19-8,97)].

De los pacientes con enfermedad neoplásica extendida (103) en 56 el diagnóstico se realizó en el último año, llevando más de 1 año de diagnóstico 47 pacientes ($p = 0,125$).

1.4.3. QUIMIOTERAPIA EN UCI:

Se administró quimioterapia durante su ingreso en UCI únicamente a dos pacientes.

De los pacientes a los que se les aplicó la terapia, uno falleció durante su estancia en UCI y el otro paciente presenta una supervivencia mayor al año de ingreso en UCI. A ambos se les administró pasadas las 72 horas de ingreso en UCI, y en ambos casos eran pacientes que llevaban más de un año de diagnóstico de la enfermedad tumoral.

1.4.4. NEUTROPENIA:

Desarrollaron neutropenia durante el ingreso en UCI 19 oncológicos, de los cuales 8 fallecieron durante su estancia en UCI, existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,0001$). La mortalidad en UCI fue mayor en neutropénicos [RR 3,17 (1,70-5,91)].

Si analizamos el tiempo de evolución, 5 pacientes desarrollan neutropenia las primeras 72 horas de ingreso, y 14 pacientes a posteriori, existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,034$).

De los 19 pacientes que desarrollaron neutropenia, 11 tenían el diagnóstico de enfermedad tumoral desde hace un año o menos, y 8 estaban diagnosticados desde hace más de un año, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,845$).

1.5. ENFERMEDADES INFECCIOSAS.

1.5.1. INFECCION DURANTE SU ESTANCIA EN UCI:

Se registró la presencia de infección durante el ingreso en UCI en 112 pacientes oncológicos y en 122 pacientes no oncológicos, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,366$).

De la misma manera, obtenemos resultados similares a la hora de analizar las muestras microbiológicas obtenidas en estos pacientes. Se pudo obtener muestra microbiológica en 90 pacientes oncológicos de los 112 que fueron diagnosticados de algún tipo de infección, y en 107 pacientes no oncológicos de los 122 diagnosticados de cualquier infección durante su estancia en UCI, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,117$).

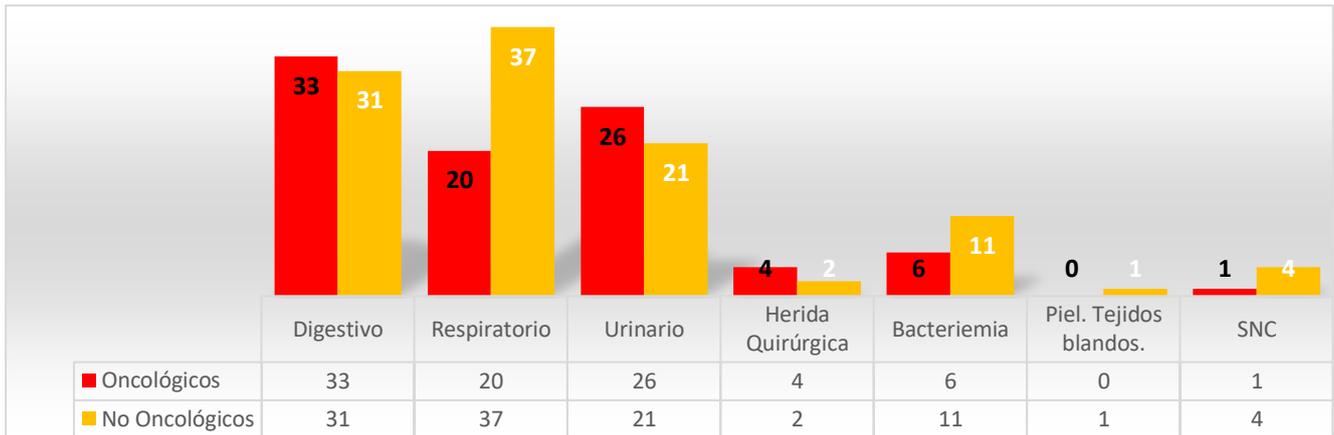


Figura 71. Origen de la infección. Muestras microbiológicas.

1.5.2. INFECCIÓN ADQUIRIDA EN UCI:

No existen diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,522$) al analizar el registro de infecciones adquiridas durante la estancia en UCI, objetivando adquisición de infección intraUCI en 13 pacientes oncológicos y en 10 pacientes no oncológicos.

Tampoco obtenemos diferencias al analizar el tipo de infección, ni las muestras microbiológicas obtenidas, con un chi-cuadrado con una $p = 0,908$.

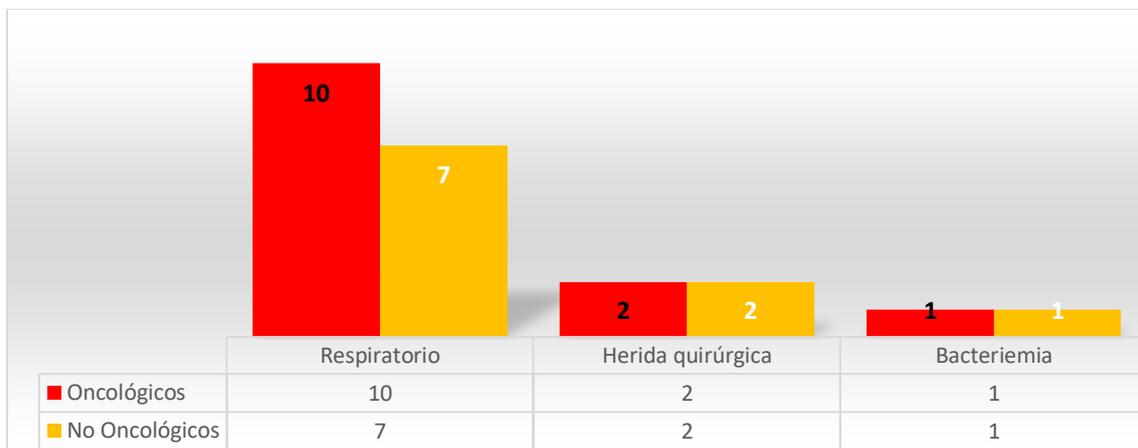


Figura 72. Origen de la infección. Muestras microbiológicas.

1.5.3. VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA:

A la hora de analizar los resultados del cribado de microorganismos multirresistentes en los exámenes de vigilancia epidemiológica de la unidad, se obtuvieron resultados positivos en 28 pacientes con antecedentes oncológicos y en 45 pacientes no oncológicos, existiendo diferencias estadísticamente

significativas ($p = 0,031$), con mayor riesgo de microorganismos multirresistentes en pacientes no oncológico que oncológicos [RR 1,28 (1,04-1,58)].

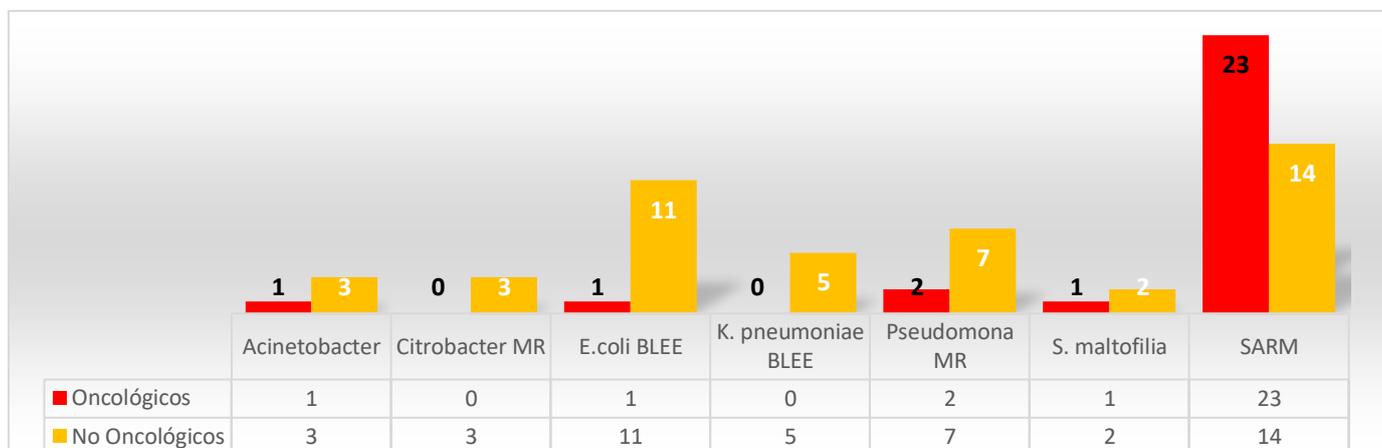


Figura 73. Gérmenes cultivos vigilancia epidemiológica.

1.6. ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD.

1.6.1. PACIENTES ONCOLOGICOS Y NO ONCOLOGICOS INGRESADOS EN UCI:

De forma desglosada, el análisis de mortalidad se expone a continuación.

1.6.1.1 72 HORAS.

La mortalidad a las 72 horas de ingreso en UCI fue del 5,7 % en pacientes no oncológicos ($n = 14$) y del 11,4% en pacientes oncológicos ($n = 28$), encontrándose diferencias estadísticamente significativas en este periodo ($p = 0,024$) con un RR de 2,00 (1,08-3,70) siendo dos veces mayor la mortalidad a las 72 horas de ingreso en UCI en pacientes oncológico que en no oncológico.

		Pacientes		Total
		No Oncológicos UCI	Oncológicos UCI	
Estado 72h	Vivos	231	217	448
	Muerte	14	28	42
Total		245	245	490

Tabla 12. Tabla de contingencia estado a las 72 horas.

Pacientes	Nº total	Fallecimientos	
		Nº	Porcentaje
No oncológicos UCI	245	14	5,7%
Oncológico UCI	245	28	11,4%
Global	490	42	8,5%

Tabla 13. Mortalidad por perfiles a las 72 horas.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,104	1	,024	,035	,017
Corrección por continuidad	4,401	1	,036		
Razón de verosimilitudes	5,195	1	,023		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	5,094	1	,024		
N de casos válidos	490				

Tabla 14. Prueba de chi-cuadrado a las 72 horas.

1.6.1.2. DURANTE ESTANCIA EN UCI.

Fallecieron el 15,10% pacientes no oncológicos (n = 37) y el 15,51% de los pacientes oncológicos durante su ingreso en UCI, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p = 0,9).

		Pacientes		Total
		No Oncológicos UCI	Oncológicos UCI	
Estado 3 m	Vivos	208	207	415
	Muerte	37	38	75
Total		245	245	490

Tabla 15. Mortalidad ingreso en UCI.

Pacientes	Nº total	Fallecimientos	
		Nº	Porcentaje
No oncológicos UCI	245	37	15,1%
Oncológico UCI	245	38	15,5%
Global	490	75	15,3%

Tabla 16. Mortalidad por perfiles durante el ingreso.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,016	1	,900		
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,016	1	,900		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,500
Asociación lineal por lineal	,016	1	,900		
N de casos válidos	490				

Tabla 17. Prueba de chi-cuadrado mortalidad durante el ingreso.

1.6.3.1 3 MESES.

La mortalidad al final del periodo de seguimiento (3 meses desde su ingreso en UCI) fue del 26,12 % pacientes no oncológicos (n = 64) y del 27,34% en pacientes oncológicos (n = 67), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en este periodo ($p = 0,759$).

		Pacientes		Total
		No Oncológicos UCI	Oncológicos UCI	
Estado 3 meses	Vivos	181	178	359
	Muerte	64	67	131
Total		245	245	490

Tabla 18. Tabla de contingencia estado a los 3 meses.

Pacientes	Nº total	Fallecimientos	
		Nº	Porcentaje
No oncológicos UCI	245	64	26,12%
Oncológico UCI	245	67	27,3%
Global	490	131	26,7%

Tabla 19. Mortalidad por perfiles a los 3 meses.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0,094	1	,759		
Corrección por continuidad	0,042	1	,838		
Razón de verosimilitudes	0,094	1	,759		
Estadístico exacto de Fisher				,838	,419
N de casos válidos	490				

Tabla 20. Prueba de chi-cuadrado mortalidad a los 3 meses.

1.6.1.4. 1 AÑO.

La mortalidad al año fue mayor en el grupo de pacientes oncológicos habiendo fallecido el 42,04% (n = 103), en comparación con el grupo de pacientes no oncológicos donde se registró el 32,24% (n = 79), encontrándose diferencias estadísticamente significativas en este periodo de tiempo (p = 0,025). El mayor riesgo de mortalidad al año recae en los pacientes oncológicos con un RR de 1,30 (1,03-1,64).

		Pacientes		Total
		No Oncológicos UCI	Oncológicos UCI	
Estado 12 m	Vivos	166	142	308
	Muerte	79	103	182
Total		245	245	490

Tabla 21. Tabla de contingencia estado a los 12 meses.

Pacientes	Nº total	Fallecimientos	
		Nº	Porcentaje
No oncológicos UCI	245	79	32,2%
Oncológico UCI	245	103	42%
Global	490	182	53,1%

Tabla 22. Mortalidad por perfiles a los 12 meses

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,035	1	,025		
Corrección por continuidad	4,624	1	,032		
Razón de verosimilitudes	5,046	1	,025		
Estadístico exacto de Fisher				,031	,016
Asociación lineal por lineal	5,025	1	,025		
N de casos válidos	490				

Tabla 23. Prueba de chi-cuadrado mortalidad a los 12 meses.

1.6.2. PACIENTES INGRESADOS EN UCI (ONCOLÓGICOS Y NO ONCOLÓGICOS) Y ONCOLÓGICOS NO INGRESADOS EN UCI:

El grupo de pacientes que presentó mayor número de defunciones al final del periodo de estudio (1 año del ingreso) fue el grupo de pacientes oncológicos ingresados en UCI 42.04% (n = 103), seguido de los pacientes oncológicos no ingresados en UCI 32,65% (n = 80), y finalmente 32,24% (n = 79) registró el grupo de pacientes no oncológicos ingresados en UCI.

Existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las cifras de mortalidad en pacientes oncológicos ingresados en UCI frente a los pacientes no oncológicos ingresados en UCI ($p = 0,025$), y también al comparar la mortalidad con el grupo de pacientes oncológicos no ingresados en UCI ($p = 0,032$). En el primer caso el RR es de 1,30 (1,03-1,64) siendo de 1,28 (1,02-1,62) en el segundo.

No existen diferencias significativas al comparar la mortalidad entre pacientes oncológicos no ingresados en UCI y pacientes no oncológicos ingresados en UCI ($p = 0,923$).

			Pacientes			Total
			No oncológicos UCI	Oncológicos No UCI	Oncológicos UCI	
Estado1año	Vivos	Recuento % dentro de Estado1año	166 35,1%	165 34,9%	142 30,0%	473 100,0%
	Muerte	Recuento % dentro de Estado1año	79 30,2%	80 30,5%	103 39,3%	262 100,0%
Total		Recuento % dentro de Estado1año	245 33,3%	245 33,3%	245 33,3%	735 100,0%

Tabla 24. Tabla de contingencia estado al año vs tipo de paciente.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,560	2	,038
Razón de verosimilitudes	6,491	2	,039
Asociación lineal por lineal	5,117	1	,024
N de casos válidos	735		

Tabla25. Prueba de chi-cuadrado estado al año.

Pacientes	Nº total	Nº de eventos	Fallecimientos	
			Nº	Porcentaje
No oncológicos UCI	245	79	79	32,2%
Oncológicos No UCI	245	80	80	32,7%
Oncológico UCI	245	103	103	42%
Global	735	262	262	35,6%

Tabla 26. Mortalidad por perfiles.

1.7. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.

1.7.1. PACIENTES ONCOLOGICOS Y NO ONCOLOGICOS INGRESADOS EN UCI:

De forma desglosada, el análisis de supervivencia se expone a continuación.

1.7.1.1. 72 HORAS.

Al final del periodo de seguimiento (72 horas de ingreso en UCI), existía una mayor supervivencia en el grupo de pacientes no oncológicos, obteniendo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.024$).

Analizando el riesgo, con un intervalo de confianza al 95%, se objetivó un RR de 1,54 (0,99-2,39) de los pacientes oncológicos con respecto a los no oncológicos a las 72 horas de ingreso en UCI.

		Pacientes		Total
		No Oncológicos UCI	Oncológicos UCI	
Estado 72h	Vivos	231	217	448
	Muerte	14	28	42
Total		245	245	490

Tabla 27. Tabla de contingencia estado a las 72 horas.

Pacientes	Nº total	Fallecimientos	Vivos	
			Nº	Porcentaje
No oncológicos UCI	245	14	231	94,3%
Oncológico UCI	245	28	217	88,6%
Global	490	42	448	91,4%

Tabla 28. Supervivencia por perfiles a las 72 horas.

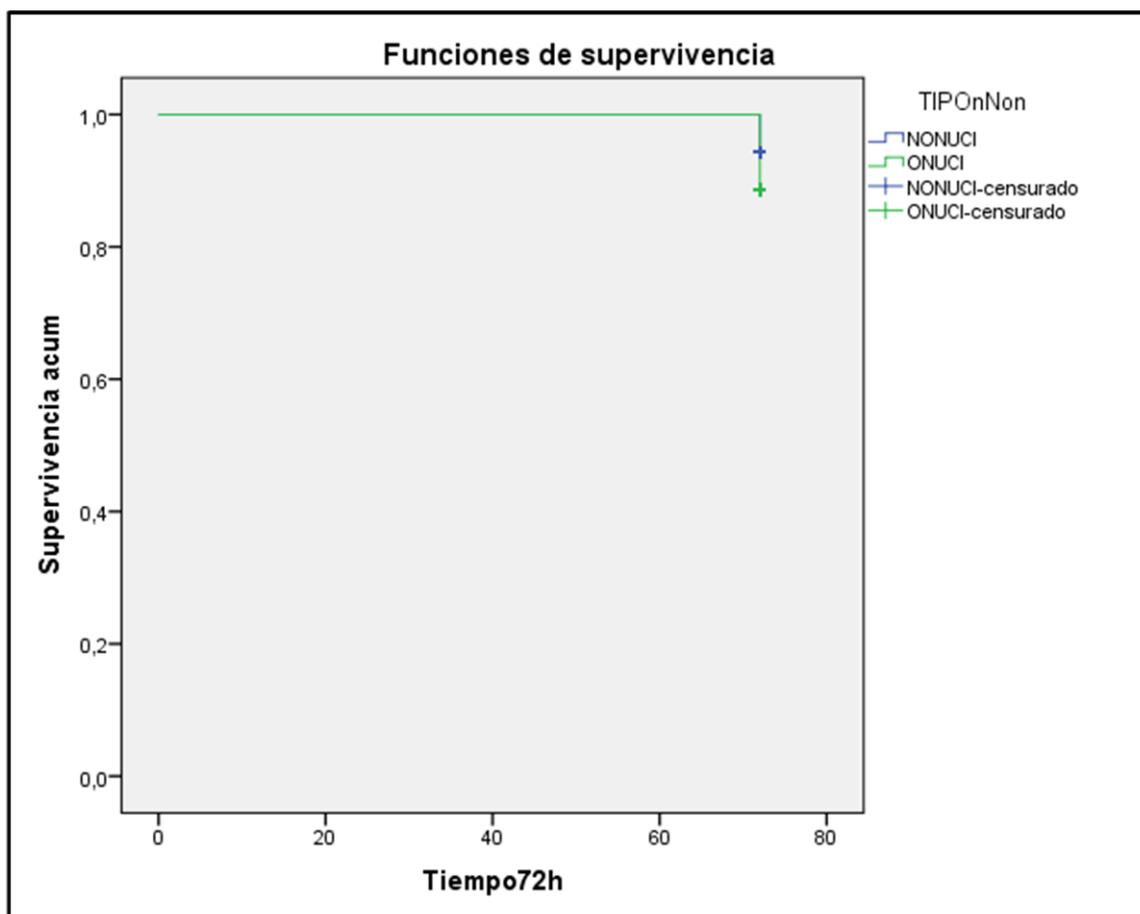


Figura 74. Curva de Supervivencia por perfiles a las 72 horas.

1.7.1.2. 3 MESES.

Analizando el periodo de seguimiento (3 meses), observamos que no existen diferencias en cuanto a la supervivencia en ambos grupos de estudio, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,9$).

		Pacientes		Total
		No Oncológicos UCI	Oncológicos UCI	
Estado 3 m	Vivos	181	178	359
	Muerte	64	67	141
Total		245	245	490

Tabla 29. Tabla de contingencia estado a los 3 meses.

Pacientes	Nº total	Fallecimientos	Vivos	
			Nº	Porcentaje
No oncológicos UCI	245	64	181	73,9%
Oncológico UCI	245	67	178	72,7%
Global	490	141	359	73,3%

Tabla 30. Supervivencia por perfiles a los 3 meses.

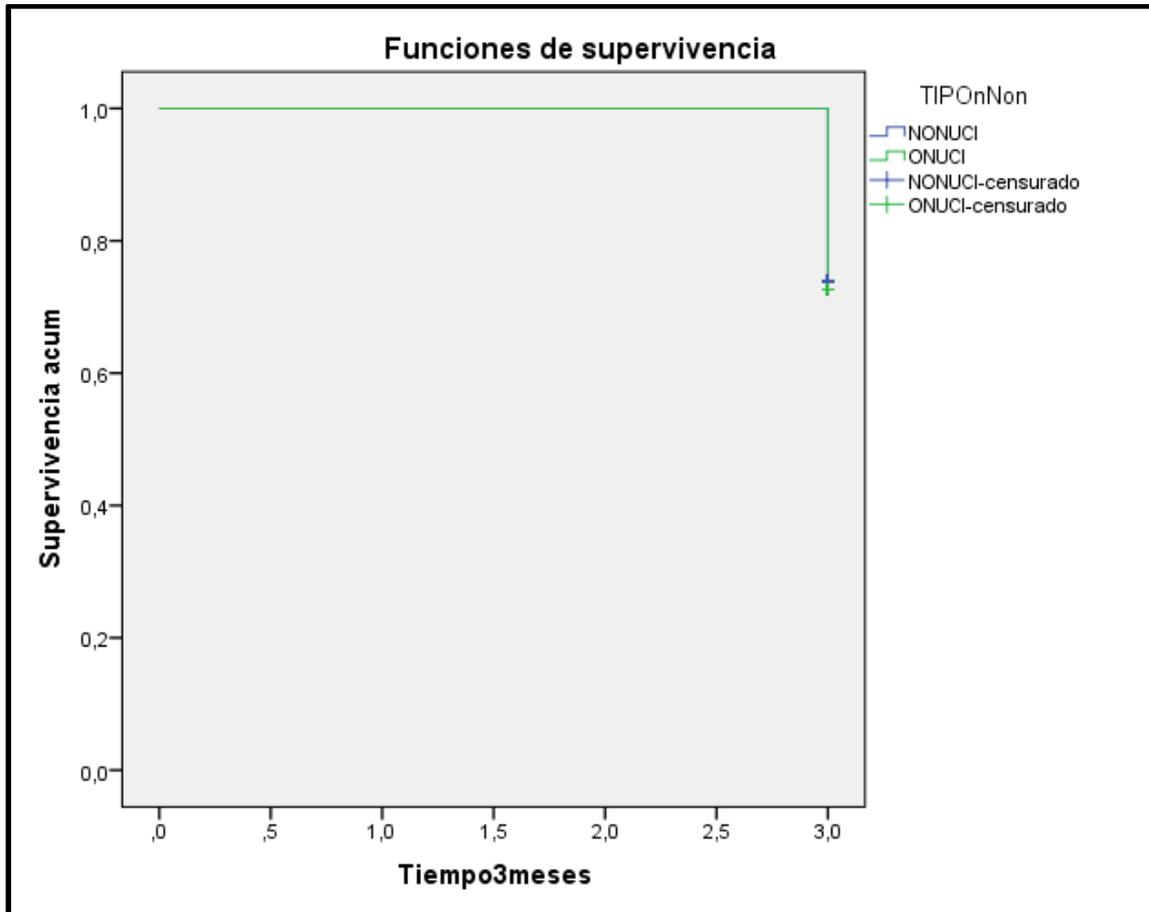


Figura 75. Curva de Supervivencia por perfiles a los 3 meses.

1.7.1.3. 1 AÑO.

Al final del seguimiento, existía una mayor supervivencia en el grupo de pacientes no oncológicos, obteniendo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,025$), con un RR de 1,24 (1,02-1,51), analizando la estimación de riesgo, con un intervalo de confianza al 95%.

		Pacientes		Total
		No Oncológicos UCI	Oncológicos UCI	
Estado 12 m	Vivos	166	142	308
	Muerte	79	103	182
Total		245	245	490

Tabla 31. Tabla de contingencia estado a los 12 meses.

Pacientes	Nº total	Fallecimientos	Vivos	
			Nº	Porcentaje
No oncológicos UCI	245	79	166	67,7%
Oncológico UCI	245	103	142	57,9%
Global	490	182	308	62,8%

Tabla 32. Supervivencia por perfiles a los 12 meses

1.7.2 PACIENTES ONCOLÓGICOS INGRESADOS EN UCI, NO ONCOLOGICOS INGRESADO EN UCI Y ONCOLOGICOS NO INGRESADOS EN UCI.

Las variables utilizadas son 1) tiempo de seguimiento, 2) el estado del paciente, donde consta el momento de seguimiento en el que tiene o no el evento a estudio (muerte), 3) factor (variable que se va a utilizar para comparar las supervivencias de pacientes no oncológicos en UCI, pacientes oncológicos en UCI y pacientes oncológicos no ingresados en UCI).

Se observan diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia al año de los pacientes oncológicos ingresados en UCI (58% supervivencia al año) respecto a los paciente oncológicos no ingresados en UCI (67,3% supervivencia al año) y los pacientes no oncológicos ingresados en UCI (67,8%

supervivencia al año), no existiendo diferencias significativas entre estos dos últimos grupos.

			Pacientes			Total
			No oncológicos UCI	Oncológicos No UCI	Oncológicos UCI	
Estado 1 año	Vivos	Recuento	166	165	142	473
		% dentro de Estado 1 año	35,1%	34,9%	30,0%	100,0%
	Muerte	Recuento	79	80	103	262
		% dentro de Estado 1 año	30,2%	30,5%	39,3%	100,0%
Total		Recuento	245	245	245	735
		% dentro de Estado 1 año	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%

Tabla 33. Tabla de contingencia estado al año vs tipo de paciente.

Pacientes	Nº total	Nº de eventos	Vivos	
			Nº	Porcentaje
No oncológicos UCI	245	79	166	67,8%
Oncológicos No UCI	245	80	165	67,3%
Oncológico UCI	245	103	142	58,0%
Global	735	262	473	64,4%

Tablas 34. Supervivencia por perfiles.

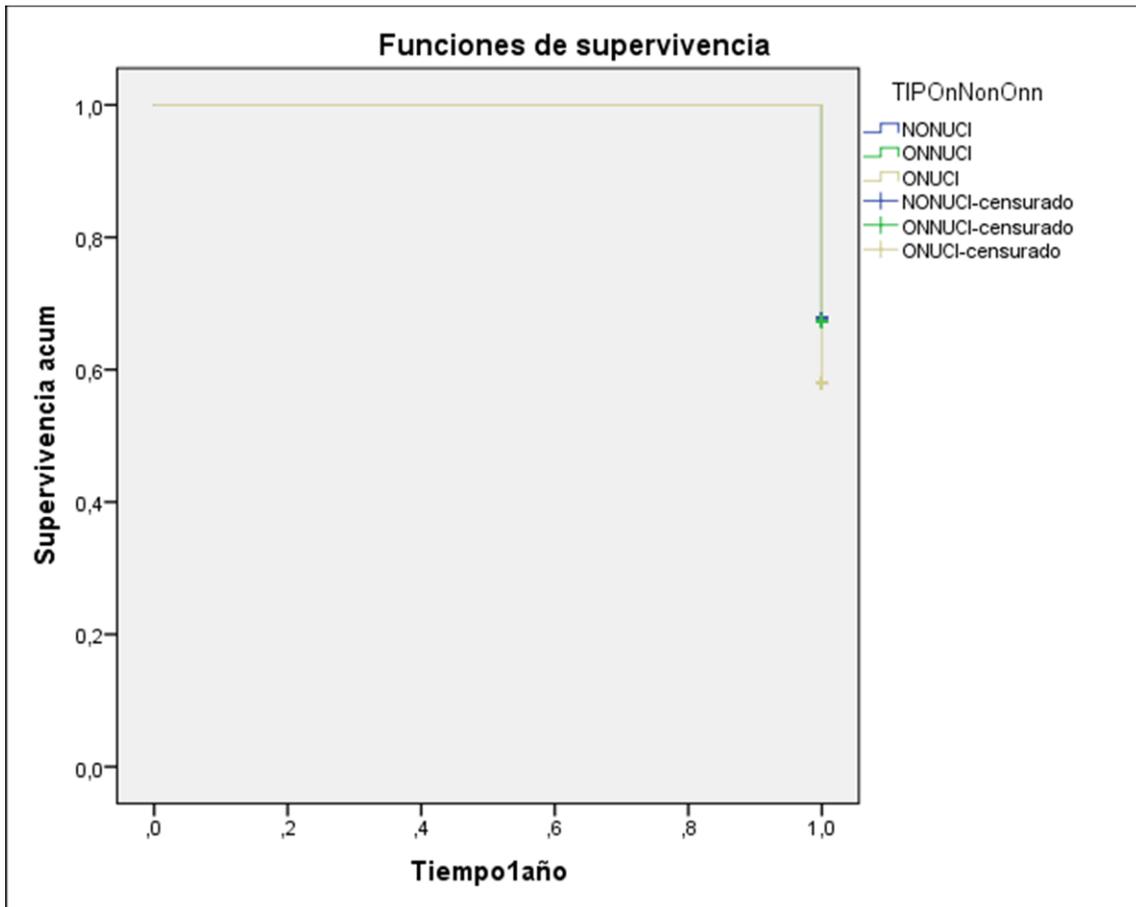


Figura 76. Curva de Supervivencia por perfiles.

	Pacientes	No oncológicos UCI		Oncológicos No UCI		Oncológicos UCI	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	No oncológicos UCI			,009	,923	5,025	,025
	Oncológicos No UCI	,009	,923			4,604	,032
	Oncológicos UCI	5,025	,025	4,604	,032		

Tabla 35. Comparación por pares.

1.8. AJUSTE DE TASAS DE LA INCIDENCIA ANUAL Y POR SEXO, DE PACIENTES ONCOLÓGICOS ADULTOS INGRESADOS EN UCI, A LA DISTRIBUCIÓN ETARIA DE LA POBLACIÓN EUROPEA.

1.8.1. 2013:

La tasa bruta de incidencia anual de pacientes oncológicos adultos ingresados en UCI calculada para la población de Soria en el año 2013, fue de 59,89 casos por cada 100.000 habitantes. La tasa ajustada a la población europea con un nivel de confianza del 95% fue de 36,08 casos por cada 100.000 habitantes (25,57-46,60).

En el caso de los hombres, la tasa bruta de incidencia anual de pacientes oncológicos adultos ingresados en UCI para la población de Soria en el año 2013, fue de 82,63 casos por cada 100.000 habitantes. La tasa ajustada a la población europea con un nivel de confianza del 95% fue de 45,24 casos por cada 100.000 habitantes (29,51-60,97).

Las tasa bruta de incidencia anual de pacientes oncológicos adultos ingresados en UCI para la población femenina en el año 2013, fue de 36,60 casos por cada 100.000 habitantes. La tasa ajustada a la población europea con un nivel de confianza del 95% fue 21,50 casos por cada 100.000 habitantes (9,69-33,32).

1.8.2. 2014:

La tasa bruta de incidencia anual de pacientes oncológicos adultos ingresados en UCI calculada para la población de Soria en el año 2014 fue de 58,76 casos por cada 100.000 habitantes. La tasa ajustada a la población europea con un nivel de confianza del 95% fue de 39,15 casos por cada 100.000 habitantes (27,95-50,36).

En el caso de los hombres, la tasa bruta calculada para la población de Soria en el año 2014 fue de 73,69 casos por cada 100.000 habitantes. La tasa ajustada a la población europea con un nivel de confianza del 95% fue de 42,08 casos por cada 100.000 habitantes (27,02-57,14).

Las tasa bruta calculada para la población femenina en el año 2014 fue de 43,46 casos por cada 100.000 habitantes. La tasa ajustada a la población europea con un nivel de confianza del 95% fue 32,27 casos por cada 100.000 habitantes (16,88-47,65).

1.8.3. 2015:

La tasa bruta de incidencia anual de pacientes oncológicos adultos ingresados en UCI calculada para la población de Soria en el año 2015 fue de 41,81 casos por cada 100.000 habitantes. La tasa ajustada a la población europea con un nivel de confianza del 95% fue de 25,84 casos por cada 100.000 habitantes (16,98-34,69).

En el caso de los hombres, la tasa bruta calculada para la población de Soria en el año 2015 fue de 51,36 casos por cada 100.000 habitantes. La tasa ajustada a la población europea con un nivel de confianza del 95% fue de 30,95 casos por cada 100.000 habitantes (17,80-44,09).

Las tasa bruta calculada para la población femenina en el año 2015 fue de 32,02 casos por cada 100.000 habitantes. La tasa ajustada a la población europea con un nivel de confianza del 95% fue 17,62 casos por cada 100.000 habitantes (7,38-27,86).

1.8.4. 2016:

La tasa bruta de incidencia anual de pacientes oncológicos adultos ingresados en UCI calculada para la población de Soria en el año 2016 fue de 59,89 casos por cada 100.000 habitantes. La tasa ajustada a la población europea con un nivel de confianza del 95% fue de 46,33 casos por cada 100.000 habitantes (21,55-41,41).

En el caso de los hombres, la tasa bruta calculada para la población de Soria en el año 2016 fue de 55,83 casos por cada 100.000 habitantes. La tasa ajustada a la población europea con un nivel de confianza del 95% fue de 32,41 casos por cada 100.000 habitantes (19,14-45,69).

Las tasa bruta calculada para la población femenina en el año 2016 fue de 36,60 casos por cada 100.000 habitantes. La tasa ajustada a la población europea con un nivel de confianza del 95% fue 28,71 casos por cada 100.000 habitantes (14,40-43,03).

1.8.5. 2017:

La tasa bruta de incidencia anual de pacientes oncológicos adultos ingresados en UCI calculada para la población de Soria en el año 2017 fue de 70,06 casos por cada 100.000 habitantes. La tasa ajustada a la población europea con un nivel de confianza del 95% fue de 44,06 casos por cada 100.000 habitantes (32,41-55,71).

En el caso de los hombres, la tasa bruta calculada para la población de Soria en el año 2017 fue de 89,33 casos por cada 100.000 habitantes. La tasa ajustada a la población europea con un nivel de confianza del 95% fue de 48,91 casos por cada 100.000 habitantes (32,64-65,18).

Las tasa bruta calculada para la población femenina en el año 2017 fue de 50,32 casos por cada 100.000 habitantes. La tasa ajustada a la población europea con un nivel de confianza del 95% fue 35,29 casos por cada 100.000 habitantes (19,70-50,88).

DISCUSIÓN

12

1. INTRODUCCIÓN A LA DISCUSIÓN:

El proyecto de investigación académico realizado para desarrollar el estudio de tesis doctoral presentado incluye los componentes, normas y procedimientos, estructurados y sistemáticos que configuran el método científico, con el propósito de realizar una investigación válida, precisa y reproducible. Las cohortes seleccionadas son representativas y definidas con su seguimiento que se consideró suficiente, habiendo obtenido el cumplimiento de los objetivos pretendidos en el tiempo especificado.

El presente estudio se ha realizado con la determinación de conocer la efectividad de los resultados obtenidos en los pacientes oncológicos ingresados en la UCI del Hospital Santa Bárbara de Soria, en el ejercicio de la práctica clínica habitual.

Varios estudios que comparan dos períodos de tiempo en subgrupos de pacientes con cáncer revelan una mejoría en la supervivencia hospitalaria durante la última década^{6,7}. Los estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos recientes han documentado tasas de mortalidad más bajas en comparación con las tasas de mortalidad informadas previamente. Se informan mejores tasas de supervivencia en pacientes con cáncer que requieren ventilación mecánica, terapia de reemplazo renal y vasopresores, así como en aquellos con complicaciones neurológicas.

La iniciativa surge cuando estando indicado el ingreso en estos pacientes en UCI, se cuestiona el mismo por la presencia de patología oncológica. Se observa que la patología aguda que precipitaba el ingreso y las comorbilidades presentadas, como se ha descrito en este estudio, eran en muchas ocasiones las mismas que los pacientes sin antecedentes oncológicos y se plantea la posibilidad de realizar un estudio donde evaluar este hecho de forma objetiva¹⁵⁸. Teniendo en cuenta la escasez de trabajos realizados sobre estos problemas, el objetivo fue realizar un análisis de estos pacientes para verificar si existen diferencias clínicas durante el ingreso capaces de perfilar limitación de ingreso en UCI a pacientes oncológicos.

Resumiendo, para el comienzo de la discusión, cabe destacar ciertos aspectos relevantes y concluyentes de los resultados:

- No hay diferencias significativas en las características sociosanitarias y demográficas entre el paciente que ingresa en UCI, ya sea oncológico o no.
- Prácticamente la utilización de procedimientos invasivos es similar en ambos grupos de pacientes.
- No hay discrepancias en las actitudes terapéuticas médicas y complicaciones durante el ingreso en UCI entre ambos tipos de pacientes. La estancia en días es menor en pacientes oncológicos.
- La mortalidad durante el ingreso en UCI y a los 3 meses tras ingreso es similar en pacientes oncológicos y no oncológicos estudiados.
- En el paciente oncológico ingresado en UCI no se objetiva un perfil singular limitante del ingreso.

2. DISCUSIÓN:

El tratamiento en la UCI se considera generalmente apropiado para los pacientes que pueden beneficiarse de los cuidados intensivos, es decir, los pacientes que sufren de enfermedades potencialmente reversibles¹¹.

Los pacientes oncológicos, especialmente los pacientes con cáncer avanzado son, por definición, irreversiblemente enfermos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que varios pacientes con otras enfermedades irreversibles como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la insuficiencia cardíaca se tratan comúnmente en las unidades de cuidados intensivos¹⁵⁸.

También se reconoce cada vez más que los pacientes y sus familias sufren secuelas a largo plazo incluso después de un tratamiento exitoso en UCI.

En este contexto, es necesario abordar críticamente la cuestión de la admisión en la UCI de los pacientes con cáncer y el alcance de las medidas intensivas aplicadas.

En nuestra unidad se registró el ingreso de 245 pacientes con antecedentes oncológicos en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de Diciembre de 2019, considerando una cifra importante para el volumen de pacientes de nuestro hospital y la población referencia de atención, la provincia de Soria.

Pronóstico mejorado de pacientes con cáncer.

En la última década, las terapias oncológicas han hecho enormes progresos, cambiando significativamente el pronóstico de los pacientes con cáncer, incluso aquellos en etapas avanzadas. Los pacientes se benefician de mejoras en los esquemas y protocolos terapéuticos, así como de terapias novedosas y dirigidas, que mejoran la supervivencia general y la calidad de vida. El progreso en inmunoterapia ha superado las expectativas, lo que ha llevado a un manejo exitoso con agentes inmunoterapéuticos solos y en combinación. Los efectos secundarios, que influyen fuertemente en la calidad de vida, se han reducido notablemente. Se están obteniendo nuevos conocimientos moleculares

rápidamente y el progreso científico traducido a la clínica es enorme. Las entidades oncológicas que se consideraban con un pronóstico muy pobre se encuentran ahora en una nueva era de grandes resultados terapéuticos con un perfil de seguridad manejable. Además, el manejo de los síntomas del cáncer avanzado también ha mejorado, permitiendo a los pacientes reducir sus estancias hospitalarias, control ambulatorio y disminuir la carga psicosomática. Muchas complicaciones de la enfermedad y efectos secundarios de los fármacos se pueden manejar con éxito con una variedad de métodos, desde terapias farmacológicas hasta enfoques invasivos¹⁻³.

Avances terapéuticos y diagnósticos para pacientes con cáncer en la UCI.

Los avances generales en el manejo de la UCI, los enfoques diagnósticos y terapéuticos, así como las mejoras en el control de las infecciones, contribuyen a la mejora del pronóstico de los pacientes. Un tratamiento antiinfeccioso más agresivo y precoz beneficia a los individuos inmunodeprimidos¹⁵⁸.

Con la creciente incidencia y prevalencia de las tasas de cáncer, los equipos de medicina intensiva cada vez tienen más conocimientos y ganan más experiencia en el manejo de estos pacientes, y un alto volumen de casos se asocia con una mejor supervivencia. Esto ha sido validado en un estudio de Lecuyer et al.^{158,159}, que confirmó que los pacientes en unidades con un gran volumen de pacientes tenían una mortalidad menor, y que un aumento del volumen de casos de tan solo una admisión por año condujo a una reducción significativa de la mortalidad. Sin embargo, es relevante que, en la mayoría de los centros, los intensivistas también puedan consultar regularmente con oncólogos y hematólogos.

Se dispone de pocos datos sobre las tasas de supervivencia en poblaciones vulnerables, como los pacientes con neoplasias malignas. En el pasado, la mortalidad de los pacientes con ventilación mecánica se estimaba en un 80%, y era del 90-95% en pacientes con insuficiencia orgánica múltiple. Sin embargo, informes recientes muestran una mortalidad significativamente menor (27–30%) en pacientes de cáncer no seleccionados ingresados en una UCI, encontrando incluso tasas inferiores en nuestro hospital con una mortalidad del

15,5% durante su estancia en UCI y del 42% al año. Esto se demostró en un estudio más grande, que incluyó una población mixta de pacientes en estado crítico con cáncer y tasas de mortalidad hospitalaria, de 3 meses y 1 año de 39, 47 y 57%, respectivamente. Las tasas más altas fueron en pacientes con ventilación mecánica, en soporte vasopresor o que recibieron terapia de reemplazo renal (aproximadamente 60% cada uno). Los estudios de subpoblación proporcionaron cifras similares: por ejemplo, varios estudios han notificado una mortalidad del 39% y el 43,1% en la UCI en comparación con la mortalidad hospitalaria del 55%, el 47% y el 59,2% de los pacientes con cáncer hematológico. También se demostró una disminución de la mortalidad en pacientes con cáncer que desarrollaron sepsis grave o shock séptico. Incluso la quimioterapia actual o la neutropenia no están asociadas con un aumento de la mortalidad. Esto sugiere que la mortalidad de pacientes con cáncer en estado crítico se está acercando gradualmente a la de los pacientes no cancerosos, como se ha objetivado en la presente tesis, sin diferencias estadísticamente significativas. Obviamente, algunas neoplasias específicas, como la leucemia aguda o el cáncer de páncreas, así como las enfermedades metastásicas y avanzadas, se asocian con un aumento de la mortalidad. La mayor mortalidad en pacientes con neoplasias malignas hematológicas ingresadas en la UCI también se asocia con mayor inestabilidad hemodinámica^{11,13,158-160}.

Al igual que en la población general, la intervención temprana antes del ingreso en la UCI se asocia de forma independiente con una disminución de la mortalidad hospitalaria en pacientes con cáncer en estado crítico, mientras que los retrasos en la transferencia a una UCI se asocian con una supervivencia más pobre y prolongan la estancia hospitalaria^{1,3}.

Admisión en UCI raramente relacionada con la neoplasia maligna subyacente.

Contra suposiciones intuitivas, las principales razones para que los pacientes con cáncer sean admitidos en las unidades de medicina intensiva son la hipotensión (shock) y la insuficiencia respiratoria aguda, de naturaleza no infecciosa. Estos son seguidos por sepsis, disfunción renal aguda, hemorragia,

emergencias oncológicas y atención postoperatoria después de una resección tumoral compleja o grande.

Incluso para los pacientes que reciben cuidados paliativos, el ingreso puede ser adecuado para el tratamiento de afecciones agudas y reversibles. Las indicaciones típicas son el taponamiento cardíaco, la deshidratación grave o la insuficiencia respiratoria que se puede controlar con ventilación no invasiva¹⁵⁸.

Mejora del resultado a corto plazo de los pacientes con cáncer en la UCI.

Los estudios sobre el pronóstico a largo plazo de pacientes oncológicos después del ingreso son escasos y están abiertos a sesgo debido a su naturaleza observacional. Sin embargo, en los últimos años se han logrado mejoras perceptibles en el pronóstico de pacientes oncológicos gravemente enfermos, incluidos los pacientes pediátricos. De hecho, desde 2002 algunos informes han mencionado la admisión de la UCI como un factor pronóstico favorable independiente para los resultados a corto plazo¹⁵⁸⁻¹⁶⁰. En cuanto a los pacientes no cancerosos, el resultado del ingreso en la UCI depende de la necesidad de apoyo a los órganos, la gravedad de la enfermedad aguda y el número de sistemas de órganos fallidos. Estos hechos ya habían sido descritos hace más de 30 años. No requerir ventilación mecánica reduce la tasa de mortalidad en el hospital, la intubación aumenta inmediatamente el porcentaje, independientemente de la indicación de ventilación mecánica. El síndrome de disfunción multiorgánica tiene el peor pronóstico. El resultado del shock séptico también ha mejorado para los pacientes con cáncer, que está relacionado con la implementación de nuevas terapias adyuvantes. Los avances en el diagnóstico y el manejo de la sepsis llevaron a una reducción significativa en las tasas de mortalidad debido a la actuación precoz y campañas que lo enfatizan como “Surviving Sepsis Campaign”⁶²⁻¹⁵⁸. El estudio “SOAP” describió una mortalidad similar en pacientes con y sin cáncer (27% vs 23%), como el objetivado en esta tesis. Los estudios informan consistentemente que los peores resultados se obtienen en pacientes con ventilación mecánica, soporte vasopresor, o que reciben terapia de reemplazo renal. También se ha demostrado que el mal estado basal es un predictor de malos resultados^{13,158}.

A pesar de que los estudios varían en sus criterios de inclusión predeterminados, el número de muestra y el período de seguimiento, reflejan predominantemente que la admisión y el manejo temprano en la UCI de pacientes con cáncer en estado crítico está asociado con una mayor supervivencia.

En general, el pronóstico asociado con la etiología de la enfermedad aguda, en el contexto de la esperanza de vida de la neoplasia maligna subyacente debe discutirse antes o poco después de su ingreso en la UCI.

Por último, pero no menos importante, la mejora del resultado en pacientes con cáncer en estado crítico es también una consecuencia de una mejor selección de pacientes ingresados en la UCI^{1,3,7}.

Sistemas de puntuación disponibles y factores predictivos.

En cuanto a cualquier otra entidad de la enfermedad, las puntuaciones son confiables para las cohortes, pero no para los individuos. En el caso de los pacientes con cáncer, este problema es aún más complicado, ya que se fusiona difusamente con preguntas éticas y abiertas, combinadas con lagunas en nuestro conocimiento debido a limitaciones de ensayo y comprensión insuficiente de muchos mecanismos oncológicos. Incluso se podría preguntar provocativamente si las puntuaciones representan el cáncer. Y con una puntuación dada, ¿importa el cáncer adicional? La evidencia actual sugiere que las características específicas del cáncer tienen un efecto mínimo en el pronóstico a corto plazo durante una enfermedad crítica aguda. Las escalas de puntuación tradicionales, como APACHE, SAPS y los modelos de probabilidad de mortalidad (MPM) son de asistencia limitada para el triaje de la UCI. En los pacientes con cáncer, la evaluación de la enfermedad crítica y la estratificación del riesgo es aún más difícil, especialmente a la luz de la dificultad para predecir con precisión el resultado. Sin embargo, varios estudios han abordado este problema y han informado de que el número de sistemas de órganos fallidos es el principal factor de pronóstico. Las puntuaciones más altas de APACHE II y SOFA también se asociaron con un aumento de la mortalidad de la UCI. Sin embargo, hay algunos datos que indican que tres modelos

generales, APACHE II, SAPS II y SOFA son predictores bastante precisos de la mortalidad en pacientes con cáncer en estado crítico. Pueden predecir resultados clínicamente significativos para pacientes adultos ingresados en UCI y pueden utilizarse con fines de investigación.

Groeger y sus colaboradores¹² propusieron un sistema de siete variables para estimar la mortalidad. Incluye intubación después de 24 horas, leucemia, progresión o recurrencia del cáncer, trasplante alogénico de médula ósea, arritmias cardíacas, coagulación intravascular diseminada y necesidad de terapia vasopresora. La cirugía previa con intención curativa fue un factor protector. Se informó que la necesidad de vasopresores y la puntuación de APACHE II eran factores de pronóstico independientes para la mortalidad en la UCI, mientras que la duración de la estancia en la UCI, la puntuación del índice de comorbilidad de Charlson superior a 2 y la necesidad de vasopresores eran predictores independientes de muerte después del alta de la UCI.

La evaluación básica a pie de cama por parte de los médicos se ha considerado una herramienta deficiente para predecir el resultado en pacientes con cáncer ingresados en UCI. La sepsis aumenta el riesgo de mortalidad, pero el pronóstico está fuertemente influenciado por el momento de la admisión e inició de los antibióticos. La insuficiencia orgánica múltiple (>3 órganos) tiene una mayor mortalidad en pacientes oncológicos que en aquellos sin cáncer (75 vs 50%). La puntuación SOFA incluye este factor en el cálculo. La sepsis debida a una infección pulmonar se asoció con una tasa de mortalidad del 56 al 62% y se describió en un estudio retrospectivo como un predictor independiente de la muerte a los 28 días. Análogamente, un predictor independiente de la muerte era la sepsis de origen fúngico, especialmente la aspergilosis invasiva, con tasas particularmente altas de mortalidad (hasta el 80%).

Mala respuesta a la quimioterapia, recaída del cáncer después de una respuesta inicial, enfermedad progresiva o recurrente, infiltración maligna de órganos vitales o las vías respiratorias, mala recuperación de la médula después del trasplante de células hematopoyéticas, enfermedad activa de injerto contra huésped, la admisión tardía de la UCI y la necesidad de un

protocolo avanzado de soporte vital cardíaco se han identificado como factores predictivos relacionados con la enfermedad para la mortalidad, mientras que los procedimientos diagnósticos y terapéuticos (por ejemplo, broncoscopia con biopsia y biopsia quirúrgica de pulmón) son factores predictivos relacionados con el procedimiento^{13-15,158}.

Malignidad, estado de reanimación y curso de enfermedad crítica.

Los datos sobre si la enfermedad oncológica subyacente interfiere con el tratamiento aplicado en la UCI sobre la enfermedad crítica son sólo deductivos y se basan en los resultados. Se puede suponer que los tumores sólidos no metastásicos no interfieren tan significativamente con el tratamiento intensivo como lo hacen los tumores malignos hematológicos.

Una de las decisiones más sensibles para los pacientes y para el equipo de la UCI se refiere a la reanimación. Los servicios de cuidados paliativos probablemente están infrautilizados en la UCI y, sin embargo, a menudo se prosiguen directivas anticipadas. El compromiso de la calidad de vida de un paciente, la invalidez permanente y la utilización no beneficiosa de recursos médicos limitados son razones para desfavorecer la terapia intensiva para los pacientes oncológicos. La literatura no proporciona datos suficientes sobre los resultados de los pacientes oncológicos después de un paro cardíaco. Sin embargo, al igual que con la mejora de las tendencias de resultados generales, la decisión de triaje sobre el ingreso en la UCI después de la restitución de la circulación espontánea en pacientes con cáncer es presumiblemente tan apropiada como para los individuos no oncológicos^{2,3,158}.

Lecuyer y sus colaboradores¹⁵⁹ llevaron a cabo un ensayo en un esfuerzo por identificar a los pacientes que se benefician de la admisión en la UCI. Bajo una amplia política de admisión, los pacientes de cáncer fueron ingresados en la UCI durante 5 días para recibir tratamiento completo. La recomendación resultante fue que los médicos deberían considerar la transición a la atención al final de la vida sólo después de 5 a 6 días de ingreso en UCI. Parece innegable que las reevaluaciones frecuentes y una estrecha colaboración con los oncólogos son una parte crucial del plan de gestión. La discusión sobre el

pronóstico de los pacientes con cáncer en el entorno de una enfermedad crítica es un factor clave para tomar decisiones clínicas en la UCI.

Problemas y consideraciones para establecer recomendaciones claras.

Varias consideraciones podrían limitar el establecimiento de recomendaciones y directrices claras para los pacientes con cáncer en la UCI. En primer lugar, la gravedad de la enfermedad crítica podría comprometer el tratamiento oncológico ("demasiado enfermo para la terapia"), lo que en consecuencia reduce la vida útil y la calidad. Las estancias de larga duración en la UCI, que requieren rehabilitación posterior, son un temor común para los médicos responsables, los pacientes y las familias. Es obvio que una vida útil limitada per se por el cáncer subyacente no debería ser "devorada" por las terapias y rehabilitación de la UCI, ya que esto no sería beneficioso para el paciente. Otro aspecto crucial es la muerte debido a una enfermedad crítica. Es comprensible que este ámbito toque de cerca un debate ético. Sin embargo, racionalmente, hay dos caras de la moneda: la muerte en la UCI puede prevenir el sufrimiento prolongado causado por la enfermedad oncológica; el tratamiento exitoso de la UCI (especialmente si se produce la recuperación) puede dar a los pacientes la esperanza de vida completa que habrían tenido sin la estancia de la UCI. En nuestro estudio, la mortalidad tras el ingreso en UCI y a los 3 meses tras ingresar es similar en pacientes oncológicos y no oncológicos estudiados.

Las largas estancias en la UCI no sólo consumen muchos recursos, sino que también se asocian con un mayor número de complicaciones potencialmente mortales que podrían afectar negativamente al pronóstico de los pacientes. El impacto de la duración de la estancia en la UCI en la supervivencia de los pacientes con cáncer en estado crítico no está bien establecido. Una visión retrospectiva de más de 1000 pacientes oncológicos con una estancia en la UCI de 21 días mostró que sus tasas de supervivencia a corto y largo plazo eran similares a las de los pacientes con una estancia en la UCI de 21 días y el pronóstico fue mejor de lo esperado a priori. Otro estudio de Brasil concluyó que las tasas de mortalidad de pacientes con cáncer con admisiones prolongadas de la UCI eran comparables a las objetivadas anteriormente para

pacientes sin antecedentes oncológicos en estado crítico. Además, las tasas de mortalidad hospitalaria y a los 6 meses fueron similares, independientemente de la duración de la estancia en la UCI. La edad avanzada, la desnutrición, el número de fallos de los órganos y el mal estado se confirmaron como predictores de mortalidad¹⁶¹.

Cuidados paliativos de pacientes con cáncer en la UCI.

Muy a menudo, a los pacientes con enfermedad maligna se les ofrecen cuidados paliativos en dichas unidades en lugar de ser referidos a la UCI pensando que puede aplicarse un soporte vital prolongado y no paliativo. Se prevé que el envejecimiento y el auge de las poblaciones harán de los cuidados paliativos un problema mundial creciente.

Innegablemente, el apoyo psicológico ha ganado importancia y se ha desarrollado a un nivel en el que es una parte consistente de casi todos los departamentos que cuidan a pacientes críticos y/o oncológicos. Especialmente en condiciones críticas, es necesario un sistema de apoyo en funcionamiento para los pacientes vulnerables y sus familias. La carga mental, a menudo combinada con el miedo a la muerte de los seres queridos, que con frecuencia siguen hospitalizados sin una mejora visible, puede conducir a tensiones y malentendidos si no se garantiza una comunicación^{3,13,158}.

En el contexto del deterioro de la enfermedad, las situaciones tensas pueden estimular las disputas con el personal médico y afectar la situación del paciente. La mejora de la calidad de la atención a través de la educación y la sensibilización de las familias para ayudar a las familias a comprender la UCI y el alcance de las opciones de la UCI es la clave para limitar los conflictos y las percepciones erróneas.

La admisión a una UCI es un evento traumático para los pacientes oncológicos y sus familiares. El equipo de la UCI utiliza sus habilidades profesionales y técnicas para tratar a los pacientes, pero también es esencial para aliviar el sufrimiento mental de sus familias. Una mejor cooperación permite un proceso

de tratamiento más suave e integra a las familias como cuidadores reconocidos, ya que desempeñan un papel importante en la atención general.

En varios países, como China, con una población que envejece rápidamente y donde el cáncer se ha informado oficialmente como epidemia, los equipos de la UCI tienen el desafío de tener más opciones para adoptar los cuidados paliativos en la UCI. La preconcepción de que sólo los pacientes moribundos necesitan cuidados paliativos afecta tanto a los pacientes como a sus familias, causando desesperación y rechazo emocional de la paliación. En segundo lugar, varios proveedores nacionales de seguros de salud no apoyan los cuidados paliativos puros en el hospital. Esto compromete la calidad de la atención y conduce a la escasez de personal profesional de cuidados paliativos. Para China, esta cuestión se ha considerado muy seriamente y se están haciendo esfuerzos para aplicar medidas de mejora, incluida la educación, la formulación de políticas y el aumento de los fondos destinado a ello¹⁵⁸.

Aunque no se ha demostrado que los cuidados paliativos afecten a la mortalidad de pacientes adultos en estado crítico en la UCI, mejora la supervivencia y la calidad de vida en pacientes adultos con cáncer.

Las decisiones de limitación de terapias al final de la vida son una práctica común en la UCI para los pacientes con neoplasias malignas. En el estudio realizado en los pacientes de nuestra unidad no se encontraron diferencias entre los dos grupos a los que se aplicó, oncológicos y no oncológicos. En pacientes oncológicos la limitación se aplicó fundamentalmente durante las primeras 72 horas del ingreso. El pronóstico debe reevaluarse a intervalos frecuentes con especial atención al desarrollo de disfunción multiorgánica. Para aquellos en quienes se objetiva que el pronóstico es pobre durante su admisión en la UCI (por ejemplo, receptores de células hematopoyéticas con insuficiencia orgánica múltiple), la discusión temprana del resultado probable con los cuidadores y la familia es esencial, a menudo provocando la aplicación de limitación de terapias de soporte vital. Además, los estudios en esta población describen consistentemente una disminución continua de la esperanza de vida una vez que los pacientes son dados de alta de la UCI.

Cuando sea apropiado, se debe informar a los pacientes o familiares de que una neoplasia maligna incurable podría progresar a lo largo de la duración de una enfermedad crítica, de manera que en el punto de alta de la UCI se pueda esperar la muerte por su enfermedad subyacente. Para aquellos en los que se prevé que la supervivencia sea pobre después del alta, las discusiones paliativas tempranas y al final de la vida pueden provocar el deseo de evitar la readmisión y o redirigir la atención a la paliación en caso de que surja otra enfermedad aguda que ponga en peligro la vida^{4,9,14}.

Equilibrar los beneficios y perjuicios al asesorar y tratar a pacientes de cáncer de edad es un desafío, porque con el aumento de la edad varios cambios en el estado funcional, la comorbilidad y la cognición pueden influir en la comprensión de los diagnósticos de cáncer, la esperanza de vida, riesgos, pronóstico y, en consecuencia, la decisión terapéutica.

La sociedad envejecida es un tema que domina los debates académicos y públicos en torno a la atención sanitaria. El cáncer es una de las principales enfermedades de los pacientes de edad avanzada. Sin embargo, la edad sigue siendo una barrera para la acumulación en los ensayos, lo que dificulta el desarrollo de enfoques terapéuticos para pacientes de edad avanzada. Por otro lado, la edad sigue siendo un factor de pronóstico controvertido para los pacientes con cáncer y una enfermedad crítica. A pesar de las preocupaciones sobre la idoneidad y la calidad de la atención prestada, el número de pacientes de edad avanzada en la UCI está aumentando. Estudios más recientes han evaluado la edad como un factor de pronóstico independiente e indicaron una tasa de mortalidad más alta en pacientes mayores de 60 años con comorbilidades graves, mal estado funcional y fallo multiorgánico. En particular, la comorbilidad es un factor pronóstico importante e independiente en los pacientes con cáncer de larga evolución. Se sugiere que, en los pacientes con cáncer de edad avanzada, la comorbilidad es un sustituto más adecuado que la "edad cronológica". Sin embargo, es necesario subrayar que, en pacientes de UCI no seleccionados, ya se había demostrado que el aumento de la edad estaba asociado con el aumento de la mortalidad en estudios de la última década, por ejemplo, SAPS II y APACHE II. Por lo tanto, las alternativas para la

admisión a la UCI deben considerarse en pacientes geriátricos con enfermedades críticas graves ^{13,158}.

Los hospitales varían en su umbral para admitir pacientes oncológicos en la UCI. No existen directrices vinculantes sobre cómo seleccionar a los pacientes para ser admitidos en las unidades de medicina intensiva y sobre qué decisiones finales se toman y en qué momento.

No hay datos suficientes sobre los resultados de la UCI en pacientes con cáncer y, por lo tanto, la falta de directrices específicas sobre las admisiones de la UCI de esta población especial. Por lo tanto, hasta ahora, las decisiones son en su mayoría individuales.

En este trabajo tampoco se ha identificado en el paciente oncológico ingresado en UCI un perfil singular limitante del ingreso.

3. CRÍTICA Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

El estudio tiene varias limitaciones que es necesario reconocer. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo analítico observacional, por lo que no se puede excluir un sesgo de selección, ya que solo se ha considerado para realizar el análisis completo de los pacientes que fueron admitidos en la UCI. En segundo lugar, el número de pacientes incluidos en el estudio es bajo, lo que limita la fiabilidad del análisis estadístico, ya que los datos han sido recogidos en un hospital de segundo nivel. En tercer lugar, el tipo de pacientes atendidos en nuestro centro puede no corresponder al de otros hospitales, por lo que los hallazgos pueden no ser generalizables a otros ámbitos, sobre todo valorando los pacientes postoperados, ya que su curso es diferente habitualmente del paciente ingresado por una complicación médica. Sin embargo, para reforzar los resultados, se han desarrollado modelos de regresión logística que permitan identificar los factores asociados a la mortalidad de los pacientes con cáncer admitidos en UCI, con resultados similares a los publicados en series más grandes.

CONCLUSIONES

13

En la realización del presente estudio hemos llegado a las siguientes conclusiones:

1. Entre pacientes oncológicos y no oncológicos ingresados en UCI estudiados, no hay diferencias significativas en el número de ingresos durante los años de estudio, pero sí sobre la procedencia del ingreso, siendo más habitual que en los pacientes oncológicos fueran las unidades quirúrgicas y en los no oncológicos la comunidad. Las razones médicas es el motivo de ingreso fundamental en ambos grupos de estudio sobre las quirúrgicas o traumáticas. El sexo, edad, hábitos tóxicos y comorbilidades son similares.
2. En cuanto a la utilización de procedimientos invasivos en oncológicos y no oncológicos ingresados en UCI, el uso de catéter venoso central, marcapasos definitivo y transitorio fue equitativo en los grupos analizados. Se utilizó VMNI con mayor frecuencia en pacientes no oncológicos, tal como la VMI, en este último caso fue mayor el número de días de utilización en pacientes no oncológicos. La NPT se utilizó significativamente más en pacientes oncológicos, no existiendo diferencias relevantes con la traqueotomía, terapia renal sustitutiva y transfusión de hemoderivados.
3. La estancia, en días, en UCI es de forma relevante menor en los pacientes oncológicos. La limitación de soporte vital se aplicó sin diferencias. El valor obtenido en la escala de gravedad APACHE II, es de forma significativa menor en los enfermos oncológicos. No hay diferencias de relieve en el desarrollo de FMO, FRA, presencia de infección durante la estancia en UCI, la administración de sedoanalgesia y aminas.
4. La mortalidad a las 72 horas de ingreso en UCI es mayor en los pacientes oncológicos, pero sin diferencias en la mortalidad entre ambos grupos, durante el ingreso en UCI y a los 3 meses. La mortalidad al año del ingreso en UCI fue mayor, de forma notable en los pacientes oncológicos. Al año de seguimiento se registra una mortalidad del 32,6% en el grupo de pacientes oncológicos no ingresados en UCI y seguidos, que es significativamente

menor que la mortalidad al año de los pacientes oncológicos ingresados en UCI.

El análisis de supervivencia corrobora en supervivencia las diferencias significativas de mortalidad, entre los grupos estudiados a las 72 horas, 3 meses y al año entre los pacientes oncológicos y no oncológicos ingresados en UCI y los enfermos oncológicos no ingresados en UCI.

5. Específicamente en los pacientes oncológicos ingresados en UCI se aplicó con LTSV a 18 pacientes de los que fallecieron la mayoría en UCI. La mayor parte de las indicaciones se decidieron durante las primeras 72 horas de ingreso en UCI. Se utilizó con más frecuencia en pacientes oncológicos con diagnóstico de más de un año de evolución que en los que fueron diagnosticados en el último año.
6. El registro de infección durante el ingreso en UCI no aporta diferencias entre grupos, resultando similares la obtención de muestras microbiológicas y los tipos de infección. La prevalencia de microorganismos multirresistentes se obtuvo con más frecuencia, de forma significativa, en pacientes no oncológicos.
7. La tasa bruta de incidencia anual de pacientes oncológicos adultos ingresados en UCI calculada para la población de Soria en el año 2013, fue de 59,89 casos por cada 100.000 habitantes. La tasa ajustada a la población europea con un nivel de confianza del 95% fue de 36,08 casos por cada 100.000 habitantes (25,57-46,60).

La tasa bruta de incidencia anual de pacientes oncológicos adultos ingresados en UCI calculada para la población de Soria en el año 2014 fue de 58,76 casos por cada 100.000 habitantes. La tasa ajustada a la población europea con un nivel de confianza del 95% fue de 39,15 casos por cada 100.000 habitantes (27,95-50,36).

La tasa bruta de incidencia anual de pacientes oncológicos adultos ingresados en UCI calculada para la población de Soria en el año 2015 fue

de 41,81 casos por cada 100.000 habitantes. La tasa ajustada a la población europea con un nivel de confianza del 95% fue de 25,84 casos por cada 100.000 habitantes (16,98-34,69).

La tasa bruta de incidencia anual de pacientes oncológicos adultos ingresados en UCI calculada para la población de Soria en el año 2016 fue de 59,89 casos por cada 100.000 habitantes. La tasa ajustada a la población europea con un nivel de confianza del 95% fue de 46,33 casos por cada 100.000 habitantes (21,55-41,41).

La tasa bruta de incidencia anual de pacientes oncológicos adultos ingresados en UCI calculada para la población de Soria en el año 2017 fue de 70,06 casos por cada 100.000 habitantes. La tasa ajustada a la población europea con un nivel de confianza del 95% fue de 44,06 casos por cada 100.000 habitantes (32,41-55,71).

ANEXOS

14

Anexo 1.



ENRIQUE DELGADO RUIZ, Director Gerente del Área Integrada de Soria, hace constar su conformidad para que se inicie, en el Hospital Santa Bárbara de Soria, la realización del estudio titulado: **“Análisis de la práctica clínica de pacientes oncológicos complicados y graves en la Unidad de Cuidados Intensivos de Soria: Periodo 2010-2017”**, como trabajo de Tesis Doctoral, cuyo autor es Dña. Cristina Márquez Romera. MIR, R3 de Medicina Intensiva. Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Santa Bárbara (Complejo Asistencial de Soria); siendo dirigida por Valentín del Villar Sordo, Catedrático E.U.de Patología Médica de la Facultad de Fisioterapia. Campus Universitario Duques de Soria. Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Jefe de Servicio de Medicina Interna del Complejo Asistencial de Soria.

Atentamente

JUNTA CASTILLA Y LEÓN - SACYL
GERENCIA DE ASISTENCIA SANITARIA SORIA
SALIDA N 2017-42-001146
27-03-2017 10:28

Soria, a 27 de Marzo de 2017.



Fdo: Enrique Delgado Ruiz
Director Gerente
Gerencia de Asistencia Sanitaria de Soria

Anexo 2.



**GRADO DE FISIOTERAPIA
Campus Universitario Duques de Soria.
DPTO. DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA
42004 SORIA**

D. **VALENTÍN DEL VILLAR SORDO**, Catedrático de E.U. del área de Medicina en el Grado de Fisioterapia de la Facultad de Ciencias de la Salud de Soria de Soria, Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología de la Universidad de Valladolid.

Certifica que **Dña. CRISTINA MÁRQUEZ ROMERA** ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado **“ANÁLISIS Y EVOLUCIÓN DEL PACIENTE ONCOLÓGICO ADULTO INGRESADO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS EN EL ÁREA DE SALUD DE SORIA”**, como Tesis Doctoral.

Revisada la Investigación realizada, que queda plasmada en la siguiente memoria, estimo que reúne los requisitos precisos para ser presentada y defendida para optar al grado de **DOCTOR**.

Para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Soria.

25 de Febrero de 2020

A handwritten signature in blue ink, consisting of stylized, overlapping letters that appear to be "V.D.S." followed by a long horizontal stroke.

Fdo: Prof. Dr. Valentín del Villar Sordo

ABREVIATURAS

15

Establecidas por orden alfabético. Todos los términos y abreviaturas utilizados se basan en la nomenclatura aceptada y establecida por los comités de las sociedades científicas.

AaPO ₂	Gradiente alveolo-arterial de oxígeno
Apache II	Escala pronóstica UCI
APTT	Tiempo de tromboplastina parcial activada
BAL	Lavado bronco alveolar
BAS	Aspirado bronquial
CID	Coagulación intravascular diseminada
CGy	Centigrays
Cm	Centímetro
cmH ₂ O	Centímetros de agua
CMV	Citomegalovirus
CO ₂	Dióxido de carbono
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure = Presión aérea positiva continua
CPT = TLC	Capacidad pulmonar total
CVC	Catéter venoso central
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
ECG	Electrocardiograma
EEG	Electroencefalograma
EICH	Enfermedad injerto contra huésped
EMG	Electromiograma
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Etc	etcétera
Fc	Frecuencia cardíaca
FiO ₂	Fracción inspirada de oxígeno
G-CSF	Grown - Colony stimulating factor = Factor estimulante de colonias
GI	Gastrointestinal
H ⁺	Hidrógeno
H ₂ O	Agua

Hab	Habitantes
HAD	Hemorragia alveolar difusa
Hb	Hemoglobina
HbO ₂	Oxihemoglobina
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva
ICMM	Modelo mortalidad en Cuidados Intensivos
IG	Inmunoglobulina
IL	Interleucina
IMC	Índice de masa corporal
INE	Instituto nacional de estadística
INR	International normalized ratio = Ratio internacional normalizado
IRA	Insuficiencia respiratoria aguda
IV	Intravenoso
Kg	Kilogramo
Km	Kilómetro
Km ²	Kilómetro cuadrado
L / l	Litro
Lpm	Latidos por minuto
LDH	Lactato deshidrogenasa
LLC	Leucemia linfática crónica
LOD	Escala pronostica UCI
LPA	Lesión pulmonar aguda
LTSV	Limitación terapia soporte vital
M	Metro
m ²	Metro cuadrado
m ³	Metro cúbico
MEq	Miliequivalentes
Min	Minuto
ml	Mililitro

MmHg	Milímetros de mercurio
MODS	Escala pronostica UCI
MPC	Mielosis pontina central
N	Número de casos
nº	Número
NAV	Neumonía asociada a ventilación
PCR	Proteína C reactiva
PCT	Procalcitonina
PFC	Plasma fresco congelado
PIC	Presión intracraneal
PTH	Parathormona = Hormona paratiroidea
SAPS	Escala pronostica UCI
SAM	Systolic anterior movement = Movimiento sistólico anterior
SAMS	Estafilococo aureus meticilin sensible
SARM	Estafilococo aureus meticilin resistente
SDRA	Síndrome distrés respiratorio agudo
SIADH	Secreción inadecuada hormona antidiurética
SNC	Sistema nervioso central
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment = Fallo secuencial de órganos
TC	Tomografía computarizada
TACAR	Tomografía computarizada alta resolución
TBC	Tuberculosis
TCHM	Trasplante células madre hematopoyéticas
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TISS-28,76	Índice terapéutico puntuación.
TMO	Trasplante medula ósea
TNF	Tumoral necrosis factor = Factor necrosis tumoral
TRALI	Lesión pulmonar inducida por transfusión
TRR	Terapia remplazo renal
TVP	Trombosis venosa profunda
UCI	Unidad cuidados intensivos

VCS	Vena cava superior
VEB	Virus Eipstein-Barr
VGCCs	Canal calcio dependiente de volteje
VHS	Virus herpes simple
VMI	Ventilación mecánica invasiva
VMNI	Ventilación mecánica no invasiva
VRS	Virus respiratorio sincitial
VVZ	Virus varicela zoster
WM	Waldenstrom macroglobulinemia

BIBLIOGRAFÍA

16

1. Azoulay E, Soares M, Darmon M, Benoit D, Pastores S and Afessa B. Intensive care of the cancer patient: recent achievements and remaining challenges. *Annals of Intensive Care* 2011; 1:5.
2. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol* 2008; 9:730-756.
3. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol* 2017; 3(4):524–548.
4. Azoulay E, Mokart D, Pene F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium—a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *J Clin Oncol* 2013; 31(22):2810–2818.
5. Azoulay E, Fieux F, Moreau D, Thiery G, Rousselot P, Parrot A, et al. Acute monocytic leukemia presenting as acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1329-1333.
6. Kress JP, Christenson J, Pohlman AS, Linkin DR, Hall JB. Outcomes of critically ill cancer patients in a university hospital setting. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1957-1961.
7. Larche J, Azoulay E, Fieux F, Mesnard L, Moreau D, Thiery G, Darmon M, Le Gall Jr, Schlemmer B: Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2003; 29:1688-1695.
8. Pene F, Aubron C, Azoulay E, Blot F, Thiery G, Raynard B, et al. Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a reappraisal of indications for organ failure supports. *J Clin Oncol* 2006; 24:643-649.
9. Legriél S, Marijon H, Darmon M, Lemiale V, Bedos JP, Schlemmer B, Azoulay E. Central neurological complications in critically ill patients with malignancies. *Intensive Care Med* 2012; 36:232-240.

10. Soares M, Salluh JI, Ferreira CG, Luiz RR, Spector N, Rocco Jr. Impact of two different comorbidity measures on the 6-month mortality of critically ill cancer patients. *Intensive Care Med* 2005; 31:408-415.
11. Hampshire PA, Welch CA, Mccrossan LA, Francis K, Harrison DA. Admission factors associated with hospital mortality in patients with haematological malignancy admitted to UK adult, general critical care units: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care Med* 2009; 13: R137.
12. Meyer S, Gortner L, Gottschling S. Comment on "impact of recent intravenous chemotherapy on outcome in severe sepsis and septic shock patients with haematological malignancies. *Intensive Care Med* 2008; 34:1929.
13. Pastores M, Halpem N. Intensive Care of the Cancer Patient. *Critical Care Clinics* 2010; 26: 1-238.
14. Diaz D, Villanova M, Palencia E. Pacientes oncológicos ingresados en unidad de cuidados intensivos. Análisis de factores predictivos de mortalidad. *Medicina Intensiva* 2018; 347-352.
15. Hauser MJ, Tabak J, Baier H. Survival of patients with cancer in a medical critical care unit. *Arch Intern Med* 1982; 142:527-9.
16. Staudinger T, Stoiser B, Mullner M, et al. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28:1322-8.
17. Azulay E, Thiery G, Chevret S, et al. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine (Baltimore)* 2004;83: 360-70.
18. Soares M, Salluh J, Spector N, et al. Characteristics and outcomes of cancer patients requiring mechanical ventilatory support for > 24 hrs. *Crit Care Med* 2005; 33:520-6.
19. Reichner CA, Thompson JA, O'Brien S et al. Outcome and code status of lung cancer patients admitted to the medical ICU. *Chest* 2006; 130: 719-23.
20. Vento S, Cainelli F, Temesgen Z. Lung infections after cancer chemotherapy (review). *Lancet Oncol* 2008; 9(10):982-92.
21. Safdar A, Rolston KV. *Stenotrophomonas maltophilia*: changing spectrum of a serious bacterial pathogen in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2007; 45(12):1602-9.

22. Luhr OR, Antonsen K, et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory Distress síndrome. The ARF Study Group. *AM J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1849-81.
23. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1685-93.
24. Vahid B, Marik PE. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumor. *Chest* 2008; 133(2):528-38.
25. Sahs S, Norby FL, et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. *Blood Adv* 2018; 13 (3):200-209.
26. DeSancho MT, Rand JH. Bleeding and thrombotic complications in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin* 2001; 17(3): 599-622.
27. Ficker JH, Brückl WM, Suc J, Geise A. Haemoptysis: Intensive care management of pulmonary hemorrhage. *Internist (Berl)*. 2017; 58(3):218-225.
28. Jawa RS, Anillo S, Kulaylat MN. Transfusion related acute lung injury. *J Intensive Care Med* 2008; 23(2): 109-21.
29. Ghafoori P, Marks LB et al. Radiation induced lung injury. Assessment, management and prevention. *Oncology* 2008; 22(1):37-47.
30. Menoux I, Le Fèvre C, Noël G, Antoni D. Radiation-induced lung toxicity predictors after stereotactic radiation therapy for non-small cell lung carcinoma stage I. *Cancer Radiother*. 2018;22(8):826-838.
31. Vatankulu B, Yilmaz S, Asa S, et al. Accuracy of FDG-PET/CT and paraneoplastic antibodies in diagnosing cancer in paraneoplastic neurological syndromes. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2016; 35(1):17-21.
32. Groeger JS, White P, Nieman DM et al. Outcome for cancer patients requiring mechanical ventilation. *J Clin Oncol* 1999; 17(3): 991-7.
33. Huaranga A, Francis W. Outcome of invasive mechanical ventilation in cancer patients: Intubate or not to intubate a patient with cancer. *J Crit Care* 2018; 15(50):87-91.
34. Soares M, Darmon M, Salluh J, et al. Prognosis of lung cancer patients with life threatening complications. *Chest* 2007; 131(3):840-6.
35. Taccone FS, Artigas AA, Sprung C, et al. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. *Crit Care Med* 2009; 13(1): R15.

36. Azoulay E, Mokart D, Rabbat A, et al. Diagnostic bronchoscopy in hematology and oncology patients with acute respiratory failure: prospective multicenter data. *Crit Care Med* 2008;36(1):100-7.
37. Vries V, Müller M, HEMA-ICU Study Group, et al. Long-Term Outcome of Patients With a Hematologic Malignancy and Multiple Organ Failure Admitted at the Intensive Care. *Crit Care Med*. 2019;47(2): e120-e128.
38. Cortegiani A, Madotto F, Grasselli G, et al. LUNG SAFE Investigators and the ESICM Trials Group. Immunocompromised patients with acute respiratory distress syndrome: secondary analysis of the LUNG SAFE database. *Crit Care Med* 2018; 12;22(1):157.
39. Bird G, Farquhar-Smith P, Wigmore T, et al. Outcomes and prognostic factors in patients with haematological malignancy admitted to a specialist cancer intensive care unit: a 5 yr study. *Br J Anaesth* 2012;108(3):452-9.
40. Georges Q, Azoulay E, Mokart D, et al. Influence of neutropenia on mortality of critically ill cancer patients: results of a meta-analysis on individual data. *Crit Care Med* 2018; 4;22(1):326.
41. Azoulay E, Mokart D, Kouatchet A, et al. Acute respiratory failure in immunocompromised adults. *Lancet Respir Med* 2019;7(2):173-186.
42. Soares M, Carvalho M, Salluh J, et al. Effect of age on survival of critically ill patients with cancer. *Crit Care Med* 2006; 34(3):715-21.
43. Massion P, Dive M, Doyen C, et al. Prognosis of hematologic malignancies does not predict intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2002; 30(10):2260-70.
44. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, et al. Effect of High-Flow Nasal Oxygen vs Standard Oxygen on 28-Day Mortality in Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: The HIGH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 320(20):2099-2107.
45. Darmon M, Thiery G, Crioldi M, et al. Intensive Care in patients with newly diagnosed malignancies and a need for cancer chemotherapy. *Crit Care Med* 2005; 33(11):2488-93.
46. Rajan T, Hil N. Noninvasive positive Pressure ventilation. En: Fink M, Abraham E, Vincent J, et al editors. *Textbook of critical care*. 5 th edición. Filadelfia. Elsevier Saunders; 2005. P519-26.

47. Dumas G, Chevret S, Azulay E, et al. Oxygenation/non-invasive ventilation strategy and risk for intubation in immunocompromised patients with hypoxemic acute respiratory failure. *Oncotarget* 2018; 9(72):33682-33693.
48. Jaber S, Quintard H, Azulay E, et al. Risk factors and outcomes for airway failure versus non-airway failure in the intensive care unit: a multicenter observational study of 1514 extubation procedures. *Crit Care Med.* 2018; 22(1):236.
49. Soares M, Salluh J, Azulay E, et al. Noninvasive ventilation in patients with malignancies and hypoxemic acute respiratory failure: a still pending question. *Crit Care Med* 2010; 25(1):37-8.
50. Darmon M, Azoulay E. Critical care management of cancer patients: cause for optimism and need for objectivity. *Curr Opin Oncol* 2009; 21:318-26.
51. Soares M, Salluh J, Torres V, et al. Short and long term outcomes of critically ill patients with cancer and prolonged ICU length of stay. *Chest* 2008; 134:520-6.
52. Benoit D, Soares M, Azoulay E. Has survival increased in cancer patients admitted to the ICU? We are not sure. *Intensive Care Med* 2014 ;40(10):1576-9.
53. Nouruzi P, Schumann M, Groeben H. Laryngoscopy via Macintosh blade versus Glidescope: success rate and time for endotracheal intubation in untrained medical personnel. *Anesthesiology* 2009; 110:32-7.
54. Lemiale V, Lambert J, Azoulay E, et al. Identifying cancer subjects with acute respiratory failure at high risk for intubation and mechanical ventilation. *Respir Care* 2014; 59(10):1517-23.
55. Lascarrou J, Boisrame-Helms J, Bailly A, et al. Video Laryngoscopy vs Direct Laryngoscopy on Successful First-Pass Orotracheal Intubation Among ICU Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;317(5):483-493.
56. Doelken P, Abreu R, Sahn S, et al. Effect of toracentesis on respiratory mechanics and gas Exchange in the patient receiving mechanical ventilation. *Chest* 2006; 130:1354-61.
57. Mayo P, Beaulieu Y, Doelken P, et al. American College of Chest Physicians/La Societe de Reanimation de langue Francaise statement of competence in critical care ultrasonography. *Chest* 2009; 135:1050-60.

58. Otto M, Schwaegler B, Freeman M. Guía práctica de ecocardiografía. Barcelona: Elsevier España; 2012.
59. Evangelista A. Manual de Ecocardiografía clínica. Barcelona: Aureografic; 2009.
60. Schmidt C, Moritz S, Rath S, et al. Perioperative management of patients with cytoreductive Surgery for peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol* 2009; 100:297-301.
61. Chimot L, Legrand M, Canet E, Azoulay E, et al. Echocardiography in hemodynamic monitoring. *Chest*. 2010;137(2):501-2.
62. Shehata M, Chu F, Saunders V, et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer and small bowel cancer treated with peritonectomy. *ANZ J Surg* 2006; 76:467-471.
63. Steinhagen F, Kanthak M, Kukuk G. Electrocardiography-controlled central venous catheter tip positioning in patients with atrial fibrillation. *J Vasc Access* 2018;19(6):528-534.
64. Lv X, Yu H, Gao P, et al. A nomogram for predicting bowel obstruction in preoperative colorectal cancer patients with clinical characteristics. *World J Surg Oncol*. 2019;17(1):21.
65. August D, Huhmann M. American Society for parenteral and enteral nutrition. Clinical guidelines: nutrition support Therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33:472-500.
66. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: Surgery. *Clin Nutr* 2009; 28:378-386.
67. Danai P, Moss M, Marinino D, et al. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest* 2006; 129:1432-40.
68. Son J, Lee J, Jung J, et al. Risk factors for septic adverse events and their impact on survival in advanced ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and interval debulking Surgery. *Gynecol Oncol* 2018;151(1):32-38.
69. Calik S, Ari A, Bilgir O, et al. The relationship between mortality and microbiological parameters in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Saudi Med J*. 2018;39(9):878-885.

70. Marshall J, Charbonney E, Gonzalez P. The immune system in critical illness. *Chest* 2008; 29:605-616.
71. Calame D, Mueller-Ortiz S, Wetsel R. Innate and adaptive immunologic functions of complement in the host response to *Listeria monocytogenes* infection. *Immunobiology* 2016;221(12):1407-1417.
72. Frank M, Joiner K, Hammer C. The function of antibody and complement in the lysis of bacteria. *Rev Infect Dis* 1987;9 Suppl 5: S 537-45.
73. Cantwell L, Perkins J. Infectious Disease Emergencies in Oncology Patients. *Emerg Med Clin North Am* 2018;36(4):795-810.
74. Calik S, Ari A, Bilgir O, et al. The relationship between mortality and microbiological parameters in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Saudi Med J*. 2018;39(9):878-885.
75. Schwartzberg L, Lal L, Balu S, et al. Clinical Outcomes of Treatment with Filgrastim Versus a Filgrastim Biosimilar and Febrile Neutropenia-Associated Costs Among Patients with Nonmyeloid Cancer Undergoing Chemotherapy. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(10):976-98.
76. Leoni D, Encina B, Rello J. Managing the oncologic patient with suspected pneumonia in the intensive care unit. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016;14(10):943-60.
77. Vakil E, Sheshadri A, Faiz S, et al. Risk factors for mortality after respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in adults with hematologic malignancies. *Transpl Infect Dis* 2018;20(6):e12994.
78. Matt P, Bernet F, Habicht J, et al. Predicting outcome after lung resection for invasive pulmonary aspergillosis in patients with neutropenia. *Chest* 2004;126(6):1783-8.
79. Wu G, Khojabekyan M, Wang J, et al. Survival following lung resection in immunocompromised patients with pulmonary invasive fungal infection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 ;49(1):314-20.
80. Wojarski J, Ochman M, Latos M, et al. Immunosuppressive treatment and its effect on the occurrence of *Pneumocystis jirovecii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Legionella pneumophila* infections/colonizations among lung transplant recipients. *Transplant Proc*. 2018;50(7):2053-2058.

81. Davila M. Neutropenic enterocolitis: current issues in diagnosis and management. *Curr Infect Dis Rep* 2007; 9:116-20.
82. Rodrigues F, Dasilva G, Wexner S. Neutropenic enterocolitis. *World J Gastroenterol.* 2017;23(1):42-47.
83. Daniels L, Kufel W. Clinical review of *Clostridium difficile* infection: an update on treatment and prevention. *Expert Opin Pharmacother* 2018 ;19(16):1759-1769.
84. Leffler D, Lamont J. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Gastroenterology* 2009; 136:1899-912.
85. Simon G. Hepatosplenic candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2016 ;63(2):287.
86. Pappas P. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20:485-506.
87. Safdieh J, Mead P, Sepkowitz K, et al. Bacterial and fungal meningitis in patients with cancer. *Neurology* 2008; 70:943-7.
88. DeAngelis L, Posner J. Central nervous system infections. En: DeAngelis L, Posner J, editores. *Neurologic complications of cancer.* 2nd edition. Oxford (UK)/New York: Osxford University press; 2009. p.369-416.
89. Ben Abid F, Abukhattab M, Ghazouani H, et al. Epidemiology and clinical outcomes of viral central nervous system infections. *Int J Infect Dis* 2018; 73:85-90.
90. Ferrara P, Albano L. The adherence to guidelines for preventing CVC-related infections: a survey among Italian health-care workers. *BMC Infect Dis* 2018;18(1):606.
91. Raad I, Hanna H. Long-term central venous catheters. En: Seifert H, Jansen B, Farr B, editores. *Catheter-related infections (infections disease and Therapy).* 2nd edition. New York: Marcel Dekker; 2005. p. 425-444.
92. Koutzavekiaris I, Vouloumanou E, Gourni M, et al. Knowledge and practices regarding prevention of infections associated with central venous catheters: a survey of intensive care unit medical and nursing staff. *Am J Infect Control* 2011; 39:542–7.
93. Bayne C, Farah D, Herbst K, et al. Role of urinary tract infection in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol* 2018;36(8):1181-1190.

- 94.Nambirajan T, O'Sullivan J. Genitourinary tract infection in cancer patients. En: Spence R, Hay R, Johnson P, editores. Infection in the cancer patient a practical guide. 1st edition. Oxford (Uk)/New York: Oxford University Press;2006. P. 101-12.
- 95.Breyre A, Frazee B. Skin and Soft Tissue Infections in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am* 2018;36(4):723-750.
- 96.Garcia N, Cai J. Aggressive Soft Tissue Infections. *Surg Clin North Am* 2018; 98(5):1097-1108.
- 97.Sprung C, Annane D, Singer M, et al; CORTICUS Study Group. Glucocorticoids in sepsis: dissecting facts from fiction. *Crit Care Med* 2011;15(5):446.
- 98.Finfer S, Chittock D, Su S, et al. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1283–97.
- 99.Maria T, Desancho J. Coagulopathic complications of cancer patients. En: Kufe D, editor. Cancer medicine. 7th edición. Hamilton (ON) Canada: BC Decker;2006.
- 100.Marks P. Coagulation disorders in the ICU. *Chest* 2009;30(1):123-9.
- 101.Crochemore T, Savioli F, Pessoa C, et al. Compensatory effect of fibrinogen in a patient with bone marrow aplasia, septic shock, and severe thrombocytopenia guided by thromboelastometry: a case report. *Rev Bras Ter Intensiva* 2018;30(3):394-397.
- 102.Mazurov A, Khaspekova S, Vasiliev S. Diagnostics of thrombocytopenias. *Ter Arkh* 2018;90(7):4-13.
- 103.Azoulay É, Ardisson F, Mariotte E, et al. Blue nose syndrome in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Intensive Care Med* 2017;43(7):1059.
- 104.Leebeek F, Eikenboom J. Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 2016;375(21):2067-2080.
- 105.Arellano E, Alvarez A, Reverter J, et al. Platelet turnover, coagulation factors, and soluble markers of platelet and endotelial activation in essential thrombocythemia: relationship with thrombosis occurrence and JAK 2 V617F allele burden. *J Hematol* 2009;84(2):102-8.

106. Chapin J, Hajjar K. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev* 2015;29(1):17-24.
107. Azoulay E, Knoebl P, Garnacho-Montero J, et al. Expert statements on the standard of care in critically ill adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Chest* 2017 ;152(2):424-434.
108. Toh C, Hoots W. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on disseminated intravascular coagulation of the international Society on Thrombosis and Hemostasis: a 5 year overview. *J Thromb Haemost* 2007;5(3):604-6.
109. Levi M. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* 2016;140.
110. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21(4):589-607.
111. Arepally G. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2017;129(21):2864-2872.
112. Benoit D, Depuydt P, Decruyenaere J. Should we remain reluctant to admit critically ill cancer patients to the intensive care unit? En: Vincent J-L, editor. *Year-book of intensive care in emergency medicine*. Berlin/Heidelberg/New York: Springer-Verlag; 2009.p.845-855.
113. Darmon M, Ciroidi M, Thiery G, et al. Clinical review: specific aspect of acute renal Failure in cancer patients. *Crit Care* 2006;10(2):211.
114. Kim M, Koh S, Kim E et al. Incidence and outcome of contrast-associated acute kidney injury assessed with Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage kidney disease (RIFLE) criteria in critically ill patients of medical and surgical intensive care units: a retrospective study. *BMC Anesthesiol*. 2015; (3):15:23.
115. Radojevic-Skodric S, Bogdanovic L, Jovanovic M, et al. Acute renal failure in different malignant tumors. *Curr Med Chem*. 2016;23(19):2041-6.
116. Soares M, Salluh J, Carvalho M, et al. Prognosis of critically ill patients with cancer and acute renal dysfunction. *J Clin Oncol* 2006; 24(24):4003-10.
117. Keir I, Kellum J. Acute kidney injury in severe sepsis: pathophysiology, diagnosis, and treatment recommendations. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2015;25(2):200-9.

118. Dhaunaut J, Shorr A, Macias W, et al. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and Organ failure. *Crit Care Med* 2005;33(2):341-8.
119. Roberts D, Roberts J, Roberts M, et al. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a multicentre pharmacokinetic study. *Crit Care Med* 2012;40(5):1523-8.
120. Jamal J, Udy A, Lipman J, et al. The impact of variation in renal replacement therapy settings on piperacillin, meropenem, and vancomycin drug clearance in the critically ill: an analysis of published literature and dosing regimens. *Crit Care Med* 2014;42(7):1640-50.
121. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer J, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66(1):82-98.
122. Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled. *BMJ* 2001;322(7286):579.
123. Valette X, Parienti J, Plaud B, et al. Incidence, morbidity, and mortality of contrast-induced acute kidney injury in a surgical intensive care unit: a prospective cohort study. *J Crit Care*. 2012 ;27(3):322.
124. Howard S, McCormick J, Pui C, et al. Preventing and managing toxicities of High-dose Methotrexate. *Oncologist* 2016;21(12):1471-1482.
125. Widemann B, Adamson P. Understanding and managing Methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist* 2006;11(6):694-703.
126. Caravaca-Fontán F, Martínez-Sáez O, Pampa-Saico S, et al. Tumor lysis syndrome in solid tumors: Clinical characteristics and prognosis. *Med Clin (Barc)*. 2017; 148(3):121-124.
127. Kouba E, Wallen E, Pruthi R. Management of ureteral obstruction due to advance malignancy: optimizing therapeutic and paliative outcomes. *J Urol* 2008; 180(2):444-450.

128. Kyle R, Getz M, Witzig T, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78(1):21-23.
129. Berni A, Martín M, Dourdil V, et al. Thirteen treated of acute renal failure secondary to multiple myeloma with high cut off filters. *Nefrologia* 2016; 36(4):418-26.
130. Levey A, James M. Acute Kidney Injury. *Ann Intern Med* 2017;167(9):66-80.
131. Stewart A. Clinical practice: Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005; 352(4):373-9.
132. Goldner W. Cancer-Related Hypercalcemia. *J Oncol Pract* 2016;12(5):426-432.
133. Verbalis J, Goldsmith S, Greenberg A, et al. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 2007;120(11):1-21.
134. Hoorn E, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(5):1340-1349.
135. Cheng S. Superior vena cava syndrome: a contemporary review of a historic disease. *Cardiol Rev* 2009;17(1):16-23.
136. Mazio M, Gaido L, Battaglia A, et al. Contemporary management of pericardial effusion: practical aspects for clinical practice. *Postgrad Med* 2017 Mar; 129(2):178-186.
137. Jeha S, Pui C. Recombinant urate oxidase (rasburicase) in the prophylaxis and treatment of tumor lysis syndrome. *Contrib Nephrol* 2005; 147:69-79.
138. Abraham J, Banfly M, Hams M. Spinal cord compression in patients with advanced metastatic cancer "all i care about is walking and living my life". *JAMA* 2008; 299(8):93-146.
139. Cole J, Patchell R. Metastatic epidural spinal cord compression. *Lancet Neurol* 2008; 7:459-466.
140. Bollen L, Dijkstra S, Bartels M, et al. Clinical management of spinal metastases-The Dutch national guideline. *Eur J Cancer* 2018;104:81-90.
141. Lowery F, Yu D. Brain metastasis: Unique challenges and open opportunities. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2017;1867(1):49-57.

142. Peacock K, Lesser G. Current therapeutic approaches in patients with brain metastases: a comprehensive review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 55:199-215.
143. Vitolo U, Ferreri A, Montolo S. Lymphoplasmacytic lymphoma-Waldenstroms macroglobulinemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67:172-85.
144. Gertz M. Waldenström macroglobulinemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2017 ;92(2):209-217.
145. Giammarco S, Chiusolo P, Piccirillo N. Hyperleukocytosis and leukostasis: management of a medical emergency. *Expert Rev Hematol* 2017 ;10(2):147-154.
146. Inaba H, Fan Y, Pounds S, et al. Clinical and biologic features and treatment outcome of children with newly diagnosed acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis. *Cancer* 2008;113(3):522-529.
147. Halfdanarson T, Hogan W, Moynihan T. Oncologic emergencies: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(6):835-848.
148. Lemaire A, Burfeind W, Toloza E, et al. Outcomes of tracheobronchial stents in patients with malignant airway disease. *Ann Thorac Surg* 2005;80(2):434-438.
149. Conforti S, Durkovic S, Rinaldo A, et al. Self-expanding y stent for the treatment of malignant tracheobronchial stenosis. Retrospective study. *Arch Bronconeumol*. 2016; 52(11): e5-e7.
150. Han C, Prasetyo D, Wright G. Endobronchial palliation using Nd:YAG laser is associated with improved survival when combined with multimodal adjuvant treatments *J Thorac Oncol* 2007;2(1):59-64.
151. Ostermann M, Ferrando V, Paloma B, et al. Characteristics and outcome of cancer patients admitted to the ICU in England, Wales, and Northern Ireland and National Trends between 1997 and 2013. *Crit Care Med* 2017;45(10):1666-1678.
152. Thiery G, Azoulay E, Damon M, et al. Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission: a hospital-wide prospective study. *J Clin Oncol* 2005; 23:4406.
153. Prendergast T. Advance care planning: pitfalls, progress, promise. *Crit Care Med* 2001;29: N34.

154. Mularski R, Bascom P, Osborne M. Educational agendas for interdisciplinary end of life curricula. *Crit Care Med* 2001;29: N16.
155. Mularski R, Puntillo K, Varkey B, et al. Pain management within the palliative and end of life care experience in ICU. *Chest* 2009; 135:1360.
156. Hamric A, Blackhall L. Nurse-physician perspectives on the care of dying patients in the intensive care units: collaboration, moral Distress, and ethical climate. *Crit Care Med* 2007; 35:422.
157. Straus SE, Glaszion P, Richarson WS, Haynes RB, editors. Evidence-based Medicine. How to practice and teach it. 4th ed. Toronto: Churchill Livingstone Elsevier; 2011.
158. Biskup E, Cai F, Vetter M, et al. Oncological patients in the intensive care unit: prognosis, decision-making, therapies and end-of-life care. *Swiss Med Wkly* 2017; 147: w14481.
159. Lecuyer L, Chevret S, Azoulay E, et al. The ICU trial: a new admission policy for cancer patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2007;35(3):808–14.
160. Yeo CD, Kim JW, Kim SC, et al. Prognostic factors in critically ill patients with hematologic malignancies admitted to the intensive care unit. *J Crit Care* 2012;27(6):739.
161. Kopterides P, Liberopoulos P, Ilias I, et al. General prognostic scores in outcome prediction for cancer patients admitted to the intensive care unit. *Am J Crit Care* 2011;20(1):56–66.

