



Medicina Paliativa

www.elsevier.es/medicinapaliativa



REVISIÓN

Predicción de supervivencia en el paciente con cáncer avanzado



Mercedes Forcano García*, Nuria Quilez Salas, Raquel Vial Escolano,
Sofía Solsona Fernández y Paloma González García

Unidad de Geriátrica, Hospital San José, Teruel, España

Recibido el 13 de febrero de 2013; aceptado el 7 de junio de 2013

Disponible en Internet el 14 de noviembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Pronóstico;
Cáncer avanzado;
Supervivencia

Resumen

Introducción: Con el desarrollo de los Cuidados Paliativos resurge la preocupación por predecir el pronóstico del paciente con la mayor exactitud posible. Muchas decisiones terapéuticas y de cuidados del paciente, dependen de la estimación de su supervivencia.

Material y método: Se ha realizado una revisión de los trabajos publicados durante los últimos 20 años (desde 1993 al 2013) referentes a pronóstico de supervivencia en cáncer avanzado.

Resultados: La estimación clínica de supervivencia, tiende a sobreestimar el pronóstico y debería utilizarse de forma conjunta con otros factores. Se recomienda la opinión de otro médico y repetir las valoraciones en el enfermo. Un estado funcional (Karnofsky, PPS...) bajo, se considera un factor pronóstico fiable para predecir corto tiempo de supervivencia. Algunos signos y síntomas clínicos han demostrado asociación con la esperanza de vida en esta población de pacientes: síndrome anorexia-caquexia, disnea, deterioro cognitivo o delirium. Se han estudiado muchas variables de laboratorio asociadas con la esperanza de vida, resultando factores pronósticos independientes: leucocitosis, linfopenia, y proteína C reactiva.

Entre las escalas multidimensionales, por el momento, la palliative prognostic (PaP) score que incluye varios factores pronósticos, es la escala recomendada por las guías europeas y españolas, indicando probabilidades de supervivencia a los 30 días. También han mostrado precisión: palliative prognostic index (PPI) y cancer prognostic scale (CPS). Otras escalas más nuevas están pendientes de validación en estudios más amplios. Existen nuevos métodos de estimación estadística de supervivencia accesibles desde internet (prognostigram, prognostat...).

Discusión: La tendencia actual va en la línea de utilizar escalas multidimensionales pronósticas, donde se aúnan diversos parámetros pronósticos. Interesaría comparar entre sí las diferentes escalas y utilizarlas en poblaciones más amplias.

Conclusiones: Lo recomendable sería formular un pronóstico individualizado para el paciente, comenzando con un pronóstico generalizado y modificándolo según las observaciones clínicas, valoración funcional, síntomas, analítica y conocimiento de la trayectoria de la enfermedad.

© 2013 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: merforcano@gmail.com, mforcano@yahoo.es (M. Forcano García).

KEYWORDS

Prognosis;
Advanced cancer;
Survival

Prediction of survival in patients with advanced cancer**Abstract**

Introduction: With the development in palliative care, there is a resurgence of concern about predicting the patient's prognosis with the best possible accuracy. Many treatment decisions and patient care depends on the prognosis estimation.

Materials and methods: A review was performed on the literature related to the main prognosis factors in advanced cancer published within the last 20 years (from 1993 to 2013).

Results: The clinical estimation of survival tends to overestimate the prognosis and should be used together with other factors. A second opinion from another doctor and repeated assessments of the patient are recommended. A poor functional state (Karnofsky, PPS.) is considered an accurate prognosis factor to predicting a short survival time. Some signs and clinical symptoms have been associated with life expectancy in these types of patients: anorexia-cachexia syndrome, dyspnea, cognitive impairment, or delirium. Many variables associated with life expectancy have undergone laboratory studies, resulting in independent prognostic factors: leukocytosis, lymphopenia, and C reactive protein.

For the time being, palliative prognostic (PaP) score, which includes several prognostic factors, is the most recommended system among the multidimensional scales in European and Spanish guidelines indicating the probability of survival within 30 days. Other scales which have also showed precision are: palliative prognostic index (PPI) and cancer prognostic scale (CPS). There are other newer scales awaiting validation in wider studies. New methods of statistical estimation of survival are available on the Internet (prognostigram, prognostat.).

Discussion: The current tendency is to use prognostic multidimensional scales where several prognostic parameters are combined. It would be of interest to compare the different scales, and use them in a wider population.

Conclusions: The best option would be to formulate an individual prognosis for each patient, starting with a generalised prognosis, and modifying it according to clinical observations, functional assessments, symptoms, laboratory tests, and knowledge of the course of the illness.

© 2013 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El diagnóstico, tratamiento y pronóstico son las habilidades clínicas fundamentales para la buena práctica clínica, aunque en la primera mitad del siglo 20 el tratamiento desplazó al pronóstico como habilidad. La llegada de la medicina paliativa y el desarrollo de cuidados especializados para pacientes con enfermedades incurables, ha llevado a un nuevo interés en el pronóstico¹.

La exactitud en la predicción del pronóstico es necesaria en el seguimiento y tratamiento del enfermo terminal por razones clínicas, organizativas, de recursos y éticas, especialmente para impedir la utilización de terapias inadecuadas en estos pacientes y planificar sus cuidados. Muchas decisiones terapéuticas dependen de la estimación de la supervivencia². Los pronósticos sobre tiempo de supervivencia erróneos pueden tener consecuencias negativas tanto para el enfermo como para los familiares, dificultando además la adecuada planificación de recursos sanitarios. La precisión del pronóstico y el modo de comunicarlo al paciente van a influenciar en el ejercicio de su autonomía y la toma de decisiones importantes^{3,4}.

Se ha demostrado que pacientes que hablan abiertamente de sus pronósticos tienen unas expectativas más realistas, requieren con menor frecuencia métodos diagnósticos invasivos o terapias agresivas, y se centran más en la calidad de vida⁵.

Algunos médicos se sienten incómodos en la estimación y comunicación del pronóstico, porque temen que sus estimaciones sean imprecisas⁶. Un estudio refleja que los médicos carecen de las estrategias adecuadas para manejar sus propias emociones, las del paciente o las reacciones de los familiares ante las malas noticias⁷.

Tradicionalmente los factores pronósticos en el cáncer (estadío, histología...) sirven para predecir pronóstico en estadios precoces de la enfermedad, pero no proporcionan un adecuado pronóstico en pacientes con cáncer avanzado⁸, en los que la expectativa de vida es inferior a 3 meses.

¿Qué tipo de parámetros son mejores en pronóstico de supervivencia: las medidas biológicas, funcionales, psicológicas o los síntomas? Los médicos tenemos tendencia a inclinarnos más a variables medibles cuantitativamente (linfocitos...), -aunque éstas puedan presentar mayor variabilidad-, que a medidas más cualitativas como son la astenia o la depresión⁹. Entre los diferentes instrumentos en la evaluación del pronóstico se encuentran: la impresión clínica subjetiva, el estado funcional del paciente, síntomas y signos, algunas pruebas de laboratorio y recientes escalas multidimensionales que incluyen varios de éstos parámetros¹⁰. Con todo esto, el problema radica en la falta de discriminación sobre qué parámetros utilizar, aunque parece que las nuevas escalas multidimensionales se muestran como las referencias más fiables, surgiendo muy diversas y aplicadas en diferentes poblaciones. ¿Podemos

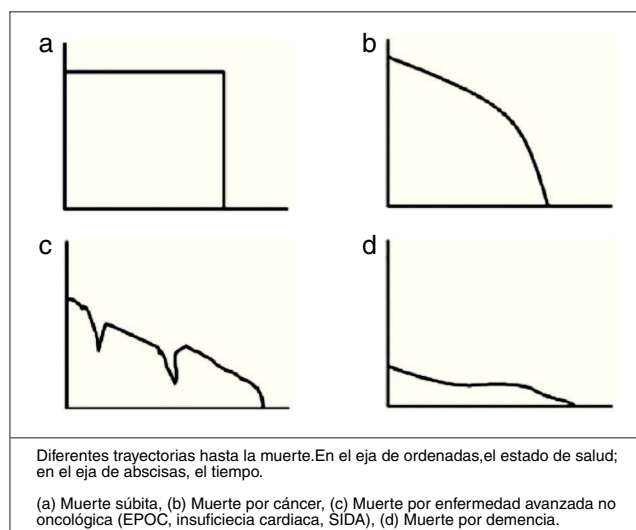


Figura 1 Trayectorias hasta la muerte.

utilizar cualquier factor pronóstico aislado, es más recomendable alguno de ellos o necesitamos un conjunto de factores para mejorar la predicción? Las recomendaciones de la Asociación Europea de Cuidados Paliativos definen algunos parámetros a la luz de los estudios actuales¹¹.

Es importante conocer los parámetros desarrollados y validados específicamente para cáncer en estadio avanzado, igual que se definen otros para enfermedades no oncológicas en situación de terminalidad.

El moderno concepto de «trayectoria de la muerte» hace más fácil de conceptualizar la predicción de supervivencia en cáncer avanzado. La trayectoria típica del cáncer comprende un declinar gradual en el estado de salud durante un periodo de meses o años, con una caída acelerada en las últimas semanas hasta meses (fig. 1). La oportunidad para los paliativistas es identificar cuándo ocurre la aceleración en el declinar irreversible, más que en acontecimientos agudos y reversibles¹².

Material y método

Se ha realizado una revisión de los trabajos publicados durante los últimos 20 años (desde 1993 al 2013) referentes a pronóstico de supervivencia en cáncer avanzado. Los términos de la búsqueda han incluido combinaciones distintas de los siguientes términos: advanced cancer/terminally ill/palliative care, prognosis/prognostic factor/prognostic tool, y survival/survival estimates.

La búsqueda se ha realizado en las bases de datos de Medline, Embase, Cochrane Library, y Guías de Práctica Clínica, limitándose a estudios en humanos y trabajos en inglés o castellano con resumen disponible. Se seleccionaron los estudios sobre cáncer terminal, descartándose aquellos instrumentos de valoración pronóstica diseñados para tipos específicos de cáncer y para enfermedades terminales no oncológicas. También se han añadido los principales estudios mencionados en los artículos más relevantes. A partir de los principales factores pronósticos citados, se realizó una búsqueda más específica sobre ellos. Se han incluido

revisiones sistémicas, revisiones, estudios originales, guías de consenso y guías de práctica clínica.

Resultados

En la búsqueda inicial se encontraron 121 publicaciones, 59 de las cuales se consideraron relevantes y se revisaron con el artículo completo. De estas 58, 19 hacían referencia a la predicción clínica, 14 incluían factores pronósticos en pacientes no oncológicos o poblaciones heterogéneas (cáncer y no cáncer), y 3 fueron diseñadas para algún tipo de cáncer específico. Otras 16 publicaciones se obtuvieron de citas en los principales artículos.

Se han incluido 5 revisiones sistémicas y se evaluaron 3 guías de práctica clínica (europa, española y de la SECPAL). En castellano se revisaron 13 publicaciones significativas.

De especial relevancia han sido varias revisiones sistémicas, entre ellas las de Viganò et al. (2000), Chow et al. (2001), Maltoni et al. con sus recomendaciones (2005), Lau et al. (2007) y el metaanálisis de Glare et al. (2003). Se han analizado 2 revisiones actualizadas en UpToDate a fecha 1 Marzo del 2013.

De todo ello se extrajeron 12 instrumentos pronósticos, que se analizaron más en profundidad y se revisaron. A continuación se presenta un resumen elaborado sobre las evidencias disponibles hasta el momento.

Impresión clínica

El primer instrumento para definir el pronóstico es el juicio clínico, que no debe subestimarse, aunque es verdad que tiene algunas limitaciones¹³.

Los médicos somos inexactos en pronósticos de vida aplicados a pacientes terminales y el error es sistemáticamente optimista, como mostró Parkes en su estudio con 168 pacientes de cáncer publicado en 1972¹⁴.

Estas observaciones se han confirmado en ulteriores trabajos. En un estudio de cohortes de Christakis, un total de 343 médicos estimaron la supervivencia de 468 pacientes terminales en hospitales de crónicos de Chicago. En conjunto, los médicos sobreestimaron la supervivencia 5,3 veces. Los médicos con más experiencia fueron los más exactos. La implicación médico-paciente parece aumentar el riesgo de error (cuando la duración de la relación médico-paciente era más prolongada y el tiempo transcurrido desde la última visita disminuía, la precisión pronóstica también empeoraba). De ello se deduce que puede ser oportuno requerir la colaboración de otro médico que colabore en una segunda opinión sobre el pronóstico. Las predicciones más optimistas corresponden a las realizadas sobre enfermos con cáncer, frente al sida u otras patologías¹⁵.

En otro estudio de Loprinzi, incluso experimentados oncólogos reconocieron su incertidumbre en la predicción clínica del pronóstico¹⁶.

Según el trabajo de Oxeham y Cornbleet¹⁷ de 1998, incluyendo diferentes miembros del equipo asistencial sobre 30 pacientes, parece sugerirse que la proximidad al enfermo, y no tanto la cualificación profesional, mejoran la capacidad de predecir la muerte cuando esta es próxima.

En un estudio de Gripp et al., los médicos tenían más dificultades en identificar pacientes con pronóstico de vida

muy corto. Especialmente en pacientes con mal estado funcional (KPS) y cercanos a la muerte, el fallecimiento era inesperado para los médicos¹⁸.

Glare et al., en un reciente metaanálisis, encontraron que la estimación de supervivencia clínica realizada por los médicos era más exacta en momentos más cercanos a la muerte del paciente y que las estimaciones por encima de los 6 meses se correlacionaban más con la actual supervivencia¹⁹. En este mismo análisis se demostró que la supervivencia de los pacientes era un 30% más corta que lo esperado por los médicos.

En un estudio de cohortes realizado sobre 233 enfermos, publicado por Vígano et al. en 1999, se concluye que la estimación clínica de la supervivencia no es por sí sola un parámetro exacto a la hora de cuantificar el pronóstico, pero que puede completar la información en el caso de modelos que introduzcan otras variables como el estado funcional, parámetros nutricionales, etc.²⁰.

Maltoni et al. analizaron la predicción de supervivencia según el juicio clínico, que fue superior al índice de Karnofsky²¹.

En una revisión sistemática de 24 estudios, Vígano et al. analizaron el papel de la predicción clínica de supervivencia, y observaron que aunque puede considerarse un factor pronóstico independiente, la magnitud de su asociación con la supervivencia era pequeña²².

Según Tassinari et al., basándose en los estudios de Vígano, la predicción clínica, aun considerándose un factor pronóstico independiente, presenta una asociación con la supervivencia pequeña y debería utilizarse como uno de los principales criterios pero no el único²³. Lo mismo es apoyado por Christakis.

En una revisión sistemática de Maltoni et al.¹¹ que llevó a cabo la Comisión de Dirección de la Asociación Europea de Cuidados Paliativos, se establecieron las siguientes recomendaciones con sus niveles de evidencia respectivos:

- 1 En el manejo del cáncer avanzado, los médicos deberían basar sus decisiones sobre intervenciones terapéuticas y tipos de cuidados, teniendo en cuenta la calidad de vida y la esperanza de vida (grado D).
- 2 Un pronóstico exacto de la esperanza de vida facilitará la toma de decisiones tanto para los profesionales sanitarios como para los pacientes y sus familias (grado D)
- 3 La predicción clínica de supervivencia es una medida válida para obtener una evaluación general del pronóstico de los pacientes (grado A) pero está sujeta a una serie de factores que limitan su precisión. La impresión clínica no debería utilizarse sola, sino junto a otros factores pronósticos (grado A)
- 4 La impresión clínica tiende a sobreestimar la supervivencia con un factor de 3 a 5 veces (grado A). Es conveniente realizar evaluaciones repetidas en intervalos fijos (grado A). El considerar la impresión clínica como una probabilidad más que un valor temporal, mejoraría su precisión (grado A). La falta de experiencia en oncología y cuidados paliativos reduce la precisión y sería útil una segunda opinión por un profesional experimentado (grado A). Valdría la pena obtener una segunda opinión por el médico cuando tiene una relación estrecha con el paciente (grado

B). El entrenamiento en el pronóstico podría mejorar la precisión de la impresión clínica (grado D).

Debido a la dificultad de establecer el pronóstico solo mediante el juicio clínico, es preciso recurrir a otros parámetros más objetivos que apoyen y mejoren la capacidad predictora de los clínicos.

Estado funcional

El estado funcional, conocido en el mundo anglosajón como *Performance Status*, ha sido valorado ampliamente mediante distintas escalas utilizadas en geriatría y en el mundo de los cuidados paliativos. Se ha intentado establecer a través de distintos trabajos el grado de relación entre el deterioro funcional y disminución en la supervivencia.

La herramienta más utilizada en los pacientes oncológicos ha sido el índice de Karnofsky. En 1948 Karnofsky y Burchenal²⁴ diseñaron una escala numérica para cuantificar la situación funcional de pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia, el Karnofsky performance status (KPS). Es una escala numérica con descriptores que clasifican el estado funcional de 100 (máxima independencia y vida normal) a 0 (defunción). Los pacientes se clasifican según la puntuación en 3 niveles: a) vida normal, no necesita cuidados especiales (80-100); b) incapacidad laboral pero capacidad de autocuidado (50-70) y c) incapacidad para el autocuidado (0-40).

Otra herramienta utilizada en la Oncología es el índice elaborado por Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), medida de 0 a 5, desde actividad normal (0) a defunción⁵.

Un equipo de la Universidad de Alberta desarrolló una escala funcional para el paciente subsidiario de tratamiento paliativo: Edmonton functional assessment tool (EFAT), que recoge nivel de alerta y comunicación, estado sensorial, movilidad, balance muscular, actividad y ABVD, y presencia de dolor.

En el paciente geriátrico se utilizan escalas de ABVD, como el Barthel e índice de Katz, y de AIVD como el índice de Lawton y Brody, entre otras.

La escala de Karnofsky fue diseñada para la evaluación de la capacidad funcional y de autonomía de los pacientes con cáncer. Verger et al. han demostrado una precisión de la valoración del pronóstico de vida en el intervalo de menos de 6 meses del 84%²⁵.

Aunque para valores intermedios (KPS 60-70) la fiabilidad es baja, tiene un valor significativo para valores de 50 ó inferiores²⁶. Estos resultados se correlacionan con los de otros autores²⁷.

Para Lamont et al., puntuaciones inferiores a 50 se correlacionan con supervivencias menores de 8 semanas¹⁰. En el trabajo de Gripp et al., un KPS menor ó igual de 50 predecía una supervivencia media de 95 días, frente a la supervivencia menor de 8 semanas encontrada en el estudio de Lamont. Cuando el KPS es bajo, la predicción clínica de supervivencia puede ser un predictor más exacto de supervivencia¹⁹. La situación inversa no se produce, es decir, puntuaciones altas no garantizan una larga supervivencia, ya que es frecuente que se produzca de forma brusca un deterioro funcional acusado, lo cual suele indicar el inicio de la fase final, de uno ó dos meses²⁸.

También Maltoni et al.¹¹ encontraron que la valoración funcional y varios índices de actividad y autonomía funcional son significativos en el pronóstico. De modo particular, un mal estado funcional se considera un factor pronóstico fiable para predecir corto tiempo de supervivencia. Sin embargo, las puntuaciones altas no son necesariamente predictoras de larga supervivencia, mientras que su deterioro a menudo indica un serio empeoramiento del pronóstico.

Según un estudio de Vígano et al.²⁹, donde se evaluaron KPS, ECOG y EFAT, no se encontraron diferencias significativas en el estado funcional para las distintas neoplasias. Destacan que el 75% presentan en el momento de iniciar la fase terminal un deterioro funcional medido por el KPS y EFAT, que el ECOG no detecta.

El rápido declinar del estado funcional predice una supervivencia más corta, objetivando la necesidad de repetidas valoraciones funcionales a lo largo del tiempo²⁷.

La palliative performancem scale (PPS), desarrollada en Canadá en 1999, es una modificación del KPS, que utiliza la deambulación, nivel de actividad, ausencia de enfermedad, capacidad de autocuidado, ingesta oral y nivel de conciencia para valorar funcionalidad. Está diseñada específicamente para medir el estado físico en cuidados paliativos, pero se ha demostrado su valor pronóstico³⁰. Se ha encontrado correlación de la puntuación del PPS con supervivencia³¹ cuando es igual o menor del 50%. El PPS ha sido validado en poblaciones de cuidados paliativos y en hospitales de agudos³². También ha demostrado según el estudio de Harrold et al. su validez para utilizarse en residencias y en poblaciones sin cáncer³³.

Como la predicción clínica, la valoración funcional es más efectiva cuando se emplea unida a otros factores pronósticos.

Síntomas físicos

En una revisión sistemática realizada en 2000 por Viganó, este encuentra que: KPS, y la presencia de deterioro cognitivo, pérdida de peso, disfagia, anorexia y disnea aparecen como predictores independientes de supervivencia en el paciente oncológico terminal. La estimación clínica de supervivencia también se muestra como un factor independiente de supervivencia aunque la magnitud de la asociación es pequeña²².

Reuben et al. analizaron si el KPS era mejorado en su capacidad predictiva por la evaluación de síntomas. Se demostró valor pronóstico independiente para los siguientes síntomas: xerostomía, disnea, anorexia, adelgazamiento y/o disfagia³⁴.

En una serie, Bruera et al.⁸ encontraron que la disfagia, el deterioro cognitivo, y el adelgazamiento > 10% demostraron tener carácter pronóstico independiente. Marcaban una supervivencia < 4 semanas con una exactitud del 74%, aunque se trataba de una muestra muy pequeña (47 pacientes).

Existe evidencia significativa de la importancia en el pronóstico de 2 síntomas: disnea y delirium o deterioro cognitivo³⁵.

Gripp¹⁸ encontró asociación del empleo de analgésicos fuertes y peor supervivencia. También demostró asociación entre trastornos psicológicos (depresión y ansiedad) medidos mediante la escala HADS y peor supervivencia, aunque

en el análisis multivariante no resultaron ser factores independientes. Hay evidencias de una relación bidireccional entre cáncer y depresión.

La anorexia, disnea, transfusión sanguínea, uso de esteroides paliativos, y el cambio diario del KPS fueron estadísticamente significativas con la supervivencia.

Otros síntomas: náusea, estreñimiento, mareos, ansiedad, depresión, fiebre, dolor, diarrea, hemorragia, pulso y frecuencia respiratoria, polimorbilidad, terapia con opioides, intervenciones terapéuticas y diagnósticas han demostrado ser significativos en estadios menos avanzados de la enfermedad. Sin embargo, estos síntomas, no se han confirmado en el análisis multivariante especialmente en la población de pacientes en fase más avanzada.

En el estudio de Glare, no tuvieron relación con el pronóstico las náuseas, el dolor ni el recibir tratamiento con opioides³⁶.

Según la revisión sistemática de Maltoni et al.¹¹, se establecieron las siguientes recomendaciones con sus niveles de evidencia respectivos:

«Los clínicos pueden usar un n° de signos y síntomas clínicos que han demostrado asociación con la esperanza de vida en esta población de pacientes: el estado funcional (grado B), signos y síntomas del síndrome anorexia-caquexia asociado a cáncer (grado B), disnea (grado B), y deterioro cognitivo o delirium (grado B)».

Parámetros bioquímicos

Los parámetros que han demostrado relación con la supervivencia en varios estudios han sido la leucocitosis, la linfopenia y la elevación de la proteína C reactiva¹¹.

Otros factores citados ocasionalmente han sido la hiperbilirrubinemia, la hiponatremia, la hipercalcemia, la proteinuria, la elevación de la lactato deshidrogenasa (LDH) y los niveles bajos de pseudocolinesterasa, albúmina y prealbúmina³⁷.

Porta et al. encontraron que niveles plasmáticos de sodio, albúmina y proteínas totales eran capaces de clasificar adecuadamente (84%) pacientes que vivirían más o menos de 4 semanas³⁸.

Se ha descrito en estudios más recientes la utilidad de la Vitamina B 12C - Proteína C reactiva (BCI) como factor pronóstico³⁹, sugiriéndose que se debería incluir en el desarrollo de futuras escalas.

La recomendación del Comité Europeo¹¹ es que los clínicos pueden usar algunas variables de laboratorio asociadas con la esperanza de vida: leucocitosis (grado B), linfopenia (grado B) y proteína C reactiva (grado B). La necesidad de una muestra de sangre en estos pacientes, debería valorarse solo si se prevé algún beneficio clínico y no tomarse a la ligera (grado D).

Escalas pronósticas multidimensionales

Palliative prognostic (PaP) score, Italia, 1999

Recientemente, la predicción clínica de supervivencia (CPS), KPS, anorexia, disnea, recuento leucocitario y porcentaje de linfocitos, han sido combinados en una escala de pronóstico paliativo para predecir supervivencia a los 30 días: the

Grupo de riesgo	Probabilidad de supervivencia a 30 días	Puntos
A	> 70%	0 - 5,5
B	30 - 70%	5,6 - 11
C	< 30%	11,1 - 17,5

Figura 2 The palliative prognosis (PaP) score.

palliative prognosis (PaP) score. Estas 6 variables resultaron predictores independientes de supervivencia⁴⁰.

La puntuación total varía de 0 a 17,5 y divide a los pacientes en 3 categorías pronósticas, según la probabilidad de supervivencia a los 30 días sea < 30%, entre el 30-70% o >70% (fig. 2).

El PaP score en un estudio de Maltoni⁴¹ sobre 451 pacientes incluidos en un programa de cuidados paliativos, los clasificó en 3 grupos de riesgo: el grupo A tenía una probabilidad del 86% de sobrevivir a los 30 días, el grupo B un 51,6% y el grupo C 16,9%.

Estos resultados son similares a los del estudio original de Pirovano.

Otro significativo estudio lo desarrolló Glare en Australia, con 100 pacientes terminales hospitalizados. El porcentaje de supervivencia para los 3 grupos fue del 66%, 54% y 5% respectivamente⁴². Esto indicaba que aunque el PaP score fuera un buen índice predictivo para los pacientes con peor supervivencia, era menos bueno para distinguir entre pacientes con pronóstico bueno e intermedio.

La escala ha sido validada para valoraciones pronósticas en pacientes hospitalizados con cáncer avanzado atendidos por un oncólogo. La escala dividía los pacientes en 3 grupos: el grupo A tenía un 98% de probabilidad de supervivencia al mes, el grupo B un 61% y el grupo C un 25%, a pesar de tratarse de una población bastante distinta de la del estudio original⁴³.

Aunque el PaP score mejora la predicción clínica, una de las limitaciones que se le achaca es el elevado peso que da a la estimación clínica, que puntúa cerca del 50% del total del resultado de la escala. La escala no está diseñada para utilizarse en carcinoma renal, mieloma múltiple u otras enfermedades hematológicas malignas, y no se puede utilizar en estos grupos.

El delirium o confusión no era uno de los factores incluidos, aunque la alteración cognitiva es reconocida como factor de peor pronóstico. Según Caraceni et al.⁴⁴ el delirium y el PaP score son predictores independientes de supervivencia en pacientes con cáncer avanzado, señalando que el PaP score mejoraría si incorporara información clínica sobre el estado mental.

Más recientemente se desarrolla y valida la D-PaP score (2011), con inclusión del delirium, mejorándose la capacidad discriminativa de la PaP score inicial⁴⁵.

Entre las recomendaciones del Comité Europeo recogidas en el trabajo de Maltoni et al.²⁴: → «Los clínicos pueden usar algunas escalas pronósticas fácilmente aplicables, para hacer una predicción rápida capaz de identificar clases de pacientes con diferencias significativas en la esperanza de vida (grado A). Por el momento la PaP, Palliative Prognostic Score es el sistema más fácil de utilizar incluyendo muchos de los factores pronósticos (grado A)».

Palliative prognostic index (PPI), Japón, 1999

El palliative prognosis index (PPI) es útil para predecir supervivencia corta en pacientes con cáncer avanzado en cuidados paliativos⁴⁶. Utiliza el PPS modificado de Karnofsky, la presencia de edema, disnea de reposo, delirium, e ingesta oral, 5 variables que resultaron predictores independientes de supervivencia, para crear la escala PPI. La escala predice supervivencias < 3 semanas, < 6 semanas o > 6 semanas.

Los pacientes fueron clasificados en 3 grupos según la puntuación del PPI (grupo A, PPI ≤ 2,0; grupo B, 2,0 < PPI ≤ 4,0; grupo C, PPI > 4,0). Para un PPI > 4,0, el valor predictivo positivo de supervivencia a las 6 semanas era de 0,86 y el valor predictivo negativo de 0,70.

En otro estudio posterior, Morita et al.⁴⁷ compararon 2 series independientes para ver si el PPI podía mejorar la estimación clínica de supervivencia. Los errores pronósticos cometidos fueron significativamente menores en la serie que combinaba la estimación clínica con el PPI.

A primera vista, debido a que el PPI no hace referencia explícita a la estimación clínica de supervivencia, parece ser más objetivo que el PaP score. Sin embargo, se requiere el juicio clínico para valorar si el delirium es producido por un fármaco y es potencialmente reversible, excluyéndose este caso de la puntuación de delirium. No queda claro por qué otras causas de delirium reversible no son excluidas. Otra limitación del PPI es que es más adecuado para predicción de supervivencia de 3 semanas y menos útil para pacientes con pronósticos más prolongados. En muchas situaciones clínicas, es de más utilidad conocer si el paciente sobrevivirá durante semanas o meses, que saber si será entre 3 o 6 semanas⁴⁷.

Chuang prognostic score (CPS), Taiwán, 2004

Chuang et al.⁴⁸ realizaron un estudio sobre 356 pacientes consecutivos en su unidad de cuidados paliativos. Recogieron datos demográficos, presencia de síntomas y la valoración funcional mediante ECOG. Construyeron una escala pronóstica con 8 variables: metástasis pulmonar, metástasis hepáticas, astenia, ascitis, edema, deterioro cognitivo, pérdida de peso y ECOG.

Esta escala fue validada en un estudio prospectivo sobre 184 pacientes⁴⁷. La puntuación de la escala resulta de sumar los pesos parciales atribuidos a cada una de las variables, oscilando entre 0 (el mejor pronóstico) y 8,5 (el peor pronóstico). Los pacientes con una puntuación > 3,5 tenían una predicción de supervivencia <2 semanas con una precisión de 0,61.

Hay que señalar que se realizó el estudio inicial con unos pacientes de media de supervivencia bajísima, cerca de 13 días. No está claro, además, la utilidad de distinguir pacientes con un pronóstico de 1 o 2 semanas y si sería igual de válida en poblaciones menos cercanas a la muerte.

Terminal cancer prognostic (TCP) score, Corea, 2001

Yun et al.⁴⁹ realizaron un estudio sobre 91 pacientes con cáncer terminal hospitalizados. Recogieron información sobre varios síntomas, encontrando en un análisis multivariante

que solo 3 variables eran predictores independientes de supervivencia: anorexia, diarrea y confusión. Estas variables se combinaron para construir una escala que clasificaba los pacientes en grupos pronósticos, donde la puntuación de 0 correspondía a una media de supervivencia de 101 días, y >4 correspondía a 25,5 días.

Se trata de un grupo muy pequeño de pacientes, la escala no ha sido probada en una cohorte independiente de pacientes y el n.º de variables incluido en el análisis de regresión múltiple fue excesivo, por lo que no está adecuadamente validada.

Bruera poor prognostic indicator

Bruera et al.⁵⁰ estudiaron 47 pacientes recogiendo varios síntomas, de los cuales resultaron ser estadísticamente significativos: disfagia para sólidos o líquidos, deterioro cognitivo y pérdida de peso > 10 kg en los últimos 6 meses. Estas 3 variables se combinaron en una escala con un valor predictivo positivo de 0,76 y un valor predictivo negativo de 0,71 para estimar supervivencia a las 4 semanas. El estudio tiene un número muy pequeño de pacientes y demasiadas variables analizadas. La validez de esta escala no ha sido demostrada en una cohorte independiente de pacientes.

Investigaciones recientes

Chow et al.⁵¹ desarrollaron en el 2008 un nuevo modelo simplificado de pronóstico para cáncer avanzado referido a radioterapia paliativa, con 3 factores de riesgo consistentes en: cáncer que no sea de mama, metástasis extraóseas y KPS menor o igual a 60. El autor valida este modelo pronóstico en 2 diferentes series de cohortes, apoyando su uso en diferentes situaciones clínicas, aunque no se ha utilizado en otras poblaciones de pacientes ni fuera de Canadá.

Bruera y Hui⁵² establecieron recientemente la utilidad de nuevos factores para el pronóstico, siendo especialmente significativa la «autoevaluación». Este factor ha ido ganando importancia como factor independiente y se debería incluir en las escalas para mejorar su efectividad. La autoevaluación incluye varios factores, algunos de los cuales son muy subjetivos y difíciles de evaluar por un observador externo, como son la religiosidad, soporte familiar y social... para determinar las « ganas de vivir » o « espíritu de lucha ».

Bozcuk et al.⁵³ en Turquía, 2004, estudiaron qué pacientes con cáncer avanzado tienen probabilidad de fallecer durante la hospitalización en un hospital clínico universitario. Las variables que resultaron ser predictores independientes y significativos de muerte en el hospital fueron: ECOG de 4, duración corta de la enfermedad, ingreso de forma urgente, hemoglobina baja y LDH elevada. No ha sido validado en otras situaciones (intrahospital cancer mortality risk model).

Feliu et al.⁵⁴, en el Hospital La Paz de Madrid, 2011, han desarrollado y validado recientemente un normograma de pronóstico en un estudio sobre 406 pacientes, donde las variables: ECOG, LDH, linfocitos, albúmina y tiempo desde el diagnóstico inicial estiman la probabilidad de supervivencia de los pacientes a los 15, 30 y 60 días en pacientes con cáncer en fase terminal.

Gwilliam et al.⁵⁵ realizan en 2011 un estudio prospectivo observacional de cohortes multicéntrico, sobre 1.018 pacientes de 18 servicios de cuidados paliativos del Reino Unido, desarrollando unos modelos de pronóstico (PiPs) capaces de identificar adecuadamente a los pacientes con pronósticos de «días», «semanas» o «meses/años». El PiPs A (incluye: diagnóstico, metástasis, síntomas, valoración mental, situación funcional y estado general de salud) proporciona una estimación del pronóstico que es, al menos, tan buena como una valoración multi-profesional de supervivencia. El PiPs B (añade parámetros analíticos) proporciona una estimación más fiable, que es incluso más precisa que la predicción de supervivencia aislada (uni-profesional) por un médico o enfermera y tan precisa como la valoración multi-profesional. Aunque se han validado internamente, aún no se ha realizado la validación en datos independientes, pero puede accederse por internet a calcular su puntuación, como un dato más a contrastar con la impresión clínica (<http://www.pips.sgul.ac.uk/>).

Otros índices o escalas que estiman supervivencia, comparando datos con normogramas de varios grupos de pacientes, y a los que puede accederse desde internet son:

- «Prognostigram»: es un instrumento interactivo multimedia para pacientes adultos con cáncer desarrollado por Washington University School of Medicine desde 1999. Crea curvas individualizadas de supervivencia basadas en los datos del registro de tumores del hospital Barnes-Jewish.
- «Prognostat»: es una página web interactiva para estimar la supervivencia de pacientes en cuidados paliativos, basándose en un número pequeño de variables (sexo, edad, diagnóstico, puntuación PPS). Ha sido desarrollada por el Victoria Palliative Research Network en British Columbia, Canadá. Las estimaciones de supervivencia se derivan de una base de datos de pacientes en cuidados paliativos del Victoria Hospice desde 1994. Predice la probabilidad de estar vivo en un número de días
- «Adjuvant! Online»: es una página web para médicos orientado a discutir tratamientos óptimos respecto a cáncer de mama, pulmón y colon. Proporciona gráficas útiles de supervivencia según el tratamiento elegido, y es de ayuda sobre todo para oncólogos, más que para médicos de cuidados paliativos.

Existen más recursos disponibles en la red, a los cuales se puede acceder desde la siguiente dirección: <http://prognosis.pallimed.org>

Calidad de vida

En los primeros estudios, la calidad de vida se evaluaba con escalas que medían áreas individuales, como el *performance status* (nivel de funcionamiento general) o el bienestar. Hoy hay un acuerdo en que la CV es un concepto multidimensional⁵⁶.

La relación entre calidad de vida y supervivencia es controvertida. Se han realizado estudios con al menos 7 escalas diferentes, y los resultados han sido dispares. Se han hecho generalmente en poblaciones con un solo tipo de tumor y con enfermedad no muy avanzada, y no dejan claro si hay

una relación entre supervivencia y calidad de vida, o bien esta es un mero reflejo de la evolución de la enfermedad³⁶.

Entre las escalas de calidad de vida empleadas se incluyen las siguientes:

- Functional living index-cancer (FLIC), caracterizado por 22 escalas analógicas visuales que recogen aspectos físicos, emocionales, funcionales y sociofamiliares⁵⁷.
- El índice de calidad de vida de Spitzer (QLI) es realizado por el propio paciente o cuidador, donde se cuantifica: actividad en la última semana, grado de autonomía, percepción de salud, apoyo familiar y apariencia⁵⁸.
- La Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) cuenta con un grupo de estudio dedicado a la calidad de vida. Este grupo decidió crear un sistema modular de medida de la CV formado por un cuestionario general, el cual recoge las áreas comunes del cáncer y sus tratamientos, (que se complementa con módulos para cada tumor o tratamiento que miden aspectos más específicos) y otras dimensiones de la CV adicionales afectadas por el tumor o los tratamientos que no se recogen en el cuestionario general. La versión tercera de este cuestionario (EORTC QLQ-C30 versión 3.0) es la que está actualmente en uso⁵⁹ y ha sido validado en una muestra española de cáncer de páncreas en el 2008⁶⁰.
- El cuestionario de salud SF-36 consta de 36 ítems que cubren las siguientes escalas: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental⁶¹. Adicionalmente, el SF-36 incluye un ítem de transición que pregunta sobre el cambio en el estado de salud general respecto al año anterior (aspecto que no es recogido por otras escalas). Se ha realizado una versión española por Alonso et al.⁶², siendo uno de los instrumentos más utilizados en el ámbito nacional.

Guías de práctica clínica y recomendaciones

Según la guía de cuidados paliativos de la SECPAL en enfermedad oncológica avanzada, basándose en los estudios de Nabal M publicados en Medicina Paliativa⁶³, en la predicción del pronóstico recomienda tener en cuenta: el índice de Karnofsky (<40, menor supervivencia), ECOG (< 2, peor supervivencia); síntomas como debilidad, anorexia, disnea de reposo, edema y delirium; percepción subjetiva del paciente de peor calidad de vida y deterioro cognitivo, tienen pronóstico < 2 semanas; algunos parámetros analíticos relacionados con mortalidad precoz (hiponatremia, hipercalemia, hipoproteinemia, hipoalbuminemia, leucocitosis, neutropenia y linfopenia)

En su guía del 2005 la Asociación Europea de Cuidados Paliativos¹¹ señala que la evidencia más fuerte se tiene con el empleo de la predicción clínica y escalas pronósticas. Además, algunas evidencias apoyan el empleo de la valoración funcional, síndrome anorexia-caquexia asociado al cáncer (CACS), disnea, delirium y datos de laboratorio como leucocitosis, linfopenia, y niveles altos de proteína C reactiva (PCR) para mejorar el pronóstico.

Entre los parámetros que Tassinari⁶⁴ clasifica según su nivel de evidencia en valores pronósticos con significación importante son:

- Valor pronóstico demostrado: predicción clínica, KPS, estado nutricional y síntomas relacionados con caquexia (pérdida de peso, anorexia), disnea, deterioro cognitivo, escalas pronósticas multidimensionales.
- Valor pronóstico probable: leucocitosis, linfopenia, otros signos o síntomas de desnutrición (xerostomía, disfagia, hipoalbuminemia), astenia.

Más de 150 factores se han estudiado como determinantes independientes del pronóstico. Entre los elementos clínicos han demostrado su eficacia⁶⁵: delirium, disnea y anorexia. Otros factores analíticos: leucocitosis, linfopenia, proteína C reactiva, LDH, vitamina B12C-proteína C reactiva (BCI). Algunos de estos factores añaden objetividad al pronóstico que aumenta su nivel de efectividad.

Según la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos del Ministerio de Sanidad y Consumo de España⁶⁶, publicada en el 2008 y disponible en internet:

Recomendaciones (grado C): «Para la estimación de la supervivencia en enfermos con cáncer avanzado, además de la impresión clínica, se recomienda tener en cuenta otros elementos, como la presencia de factores pronósticos, el estado funcional (Karnofsky) o la escala pronóstica PaP (Palliative Prognostic Score). Esta última se recomienda en el contexto de unidades especializadas de Cuidados Paliativos o en Oncología, ya que no ha sido validada en otros ámbitos».

Discusión

Para establecer comparaciones entre los diferentes estudios sería necesario primero, unificar criterios. Un ejemplo interesante de estandarización y unificación de un instrumento de unión es el trabajo del European Palliative Care Research Collaborative, que obtuvo una medida internacional para evaluar dolor, depresión y caquexia⁶⁷. Aunque no cubre pronóstico, constituye un ejemplo claro de cooperación multicéntrica internacional, que se debería considerar para las escalas pronósticas.

La impresión clínica se nos muestra como un parámetro fiable, pero cargado de subjetividad e irreproducible, que tiende a sobreestimar supervivencia. La predicción mejora cuando menor es el tiempo de supervivencia. Es preciso no utilizarla de forma aislada, sino junto a otros factores pronósticos, recomendándose evaluaciones repetidas y una 2.ª opinión. El entrenamiento puede mejorar su fiabilidad.

El estado funcional, evaluado con KPS, EFAT, ECOG y PPS, tiene capacidad en la predicción de pronóstico. Valores bajos del Karnofsky se correlacionan con supervivencias menores, mientras que puntuaciones altas no predicen supervivencias largas. El PPS, que añade la ingesta oral y nivel de conciencia a las variables del KPS, permite su utilización en poblaciones más extensas, mostrando dificultades también en las puntuaciones altas. Discrimina hasta el 40-60% de los pacientes que son difíciles de encuadrar.

Los síntomas físicos que se mostraron como factores independientes de supervivencia son: deterioro cognitivo o delirium, síndrome anorexia-caquexia y disnea, aunque muchos otros han mostrado asociación.

La realización de pruebas de laboratorio en este tipo de enfermos debe ser relegada solo a aquellos casos en los que

se espere encontrar un claro beneficio clínico. La leucocitosis, linfopenia y elevación de proteína C reactiva son los parámetros que han mostrado relación con la supervivencia.

Los cuestionarios de calidad de vida siguen mostrando datos controvertidos.

Tanto la impresión clínica, síntomas o signos y test de laboratorio, utilizados de forma aislada, no resultan exactos en la cuantificación del pronóstico. Parece que la tendencia actual va más en la línea de utilizar escalas multidimensionales pronósticas, donde se aúnan diversos parámetros.

La PaP score indica probabilidades de supervivencia a los 30 días. Entre sus limitaciones se señala el elevado peso que asigna a la impresión clínica, la no inclusión de la alteración mental y la necesidad de pruebas analíticas. Está validada para unidades de cuidados paliativos y de oncología. Pese a sus limitaciones, se recomienda por la Asociación Europea de Cuidados Paliativos, y las Guías españolas del MSC y de la SECPAL, por su precisión, facilidad y rapidez de aplicación. Más recientemente se desarrolla la D-PaP score, con inclusión de delirium.

PPI predice supervivencias menores de 3 y 6 semanas, no incluye la impresión clínica (por lo que a priori parece más objetivo que el PaP score) ni pruebas de laboratorio, aunque requiere valorar que el delirium no sea debido a un fármaco. Está validado en unidades de paliativos (menos ampliamente que el PaP score), y requiere validación fuera de Asia.

CPS predice supervivencias muy cortas, de 1-2 semanas e incluye síntomas subjetivos. Está validado en unidades de paliativos y únicamente en Asia.

En investigaciones más recientes⁶⁸, se están incluyendo factores subjetivos del paciente (espíritu de lucha, ganas de vivir...). Aparecen nuevos modelos pronósticos, con buenas perspectivas, como PIPS (A y B) pendientes de validación con datos independientes. En España se desarrolla un nomograma pronóstico para 15, 30 y 60 días, por Feliu..., con 5 factores independientes que predicen supervivencia.

Otros recursos disponibles on-line permiten calcular curvas pronósticas individualizadas.

Quedaría pendiente para futuras investigaciones validar las diferentes escalas multidimensionales en poblaciones más extensas y compararlas entre sí. Stiel et al. comparando recientemente (2010) PPI y PaP concluyen que ambas escalas muestran similares resultados, con mejor rendimiento en la predicción de pronósticos cortos⁶⁹. Maltoni et al. en un trabajo del 2012⁷⁰ realizan un estudio comparativo entre PaP score, D-PaP score, PPS y PPI. Los resultados muestran la PaP y su variante D-PaP como las escalas más validadas, exactas y reproducibles, aunque PPS y PPI también tienen buenos resultados y la ventaja de poder valorarse por médicos o enfermeras.

Conclusiones

Como establece el grupo de Maltoni et al. en sus recomendaciones¹¹, definir un pronóstico es parte de la alianza terapéutica. Los pacientes tienen el derecho de ser o no informados sobre su pronóstico. La valoración y la información sobre el pronóstico deberían realizarse en el contexto de un enfoque comprensible, individualizado y centrado en el paciente. El conocimiento del pronóstico adquiere particular relevancia en el momento de decidir si

continuar o no con terapias antineoplásicas, dejando paso al control de síntomas.

Lo recomendable sería formular un pronóstico individualizado para el paciente, comenzando con un pronóstico generalizado y modificándolo según las observaciones clínicas, valoración funcional, síntomas, comorbilidad, ganas de vivir y conocimiento de la trayectoria de la enfermedad⁷¹.

Queda claro que factores importantes relacionados con el tumor en los estadios iniciales (lugar del tumor primario, tamaño, extensión, marcadores, anormalidades cromosómicas...) pierden su importancia en el cáncer avanzado⁷² donde son más importantes los factores relacionados con el paciente, que incluyen: valoración funcional (Karnofsky, PPS), signos y síntomas relacionados con el estado nutricional (anorexia, pérdida de peso), disnea, confusión mental, y algunos parámetros biológicos (leucocitos, linfopenia, proteína C reactiva).

Resultan cada vez de más interés las escalas multidimensionales, que aúnan diferentes parámetros pronósticos, destacando entre ellas la PaP score, por su facilidad de uso. Próximas comparaciones y validaciones de estas escalas y de otras más recientes, aún en estudio, nos permitirán orientar de una forma más certera la agudeza del diagnóstico.

Hipócrates escribió su «Libro de Pronósticos»⁷³ hace ya más de 2.000 años, aunque la Medicina sólo recientemente ha comenzado a reevaluar este tema tan importante para los cuidados del paciente. Él cerraba su libro con las siguientes palabras: « (...) el médico identificará correctamente aquellos que se recuperarán y los que morirán, y en qué casos la enfermedad se prolongará durante muchos días o durante corto tiempo; debe ser capaz de formar un juicio (...) y razonarlo correctamente sobre ellos.»

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Christakis NA. The ellipsis of prognosis in modern medical thought. *Soc Sci Med.* 1997;44:301-15.
2. Earle CC, Neville BA, Landrum MB, Ayanian JZ, Block SD, Weeks JC. Trends in the aggressiveness of cancer care near the end of life. *J Clin Oncol.* 2004;22:315-21.
3. Parkes CM. Commentary: Prognoses should be based on proved indices not intuition. *BMJ.* 2000;320:473.
4. Weeks JC, Cook EF, O'Day SJ, Peterson LM, Wenger N, Reding D, et al. Relationship between cancer patients'

- predictions of prognosis and their treatment preferences. *JAMA*. 1998;279:1709-14.
5. Glare PA, Sinclair CT. Palliative medicine review: prognostication. *J Pall Med*. 2008;11:84-103.
 6. Lamont EB, Christakis NA. Prognostic disclosure to patients with cancer near the end of life. *Ann Intern Med*. 2001;134:1096-105.
 7. Baile WF, Lenzi R, Parker PA, Buckman R, Cohen L. Oncologists' attitudes toward and practices in giving bad news: an exploratory study. *J Clin Oncol*. 2002;20:2189-96.
 8. Bruera E, Miller MJ, Kuehn N, Mac Eachern T, Hanson J. Estimate of survival of patients admitted to a palliative care unit: a prospective study. *J Pain Symptom Manage*. 1992;7:82-6.
 9. Tom, Reynolds. Prognostic models abound, but How useful are they? *Annals of Internal Medicine*. 2001;135:473-6.
 10. Lamont EB, Christakis NA. Complexities in prognostication in advanced cancer: to help them live their lives the way they want to. *JAMA*. 2003;290:98-104.
 11. Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C, Broeckert B, Christakis N, Eychmueller S, et al. Prognosis Factors in Advanced Cancer Patients: Evidence-Based Clinical Recommendations-A Study by the Steering Committee of the European Association for Palliative Care. *J Clin Oncol*. 2005;23:6240-8.
 12. Lunney JR, Lynn J, Foley DJ, Lipson S, Guralnik JM. Patterns of functional decline at the end of the life. *JAMA*. 2003;289:2387-92.
 13. García Yanneo E. Determining prognosis and predicting survival in end-of-life care. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2009;3:203-6.
 14. Parkes CM. Accuracy of predictions of survival in later stages of cancer. *BMJ*. 1972;2:29-31.
 15. Christakis NA, Lamont EB. Extent and determinants of error in doctor' prognoses in terminally ill patients: prospective cohort study. *BMJ*. 2000;320:469-73.
 16. Loprinzi CL, Johnson ME, Steer G. Doc, how much time do I have? *J Clin Oncol*. 2000;18:699-701.
 17. Oxeham D, Cornbleet MA. Accuracy of prediction of survival by different profesional groups in a hospice. *Palliative Medicine*. 1998;12:117-8.
 18. Gripp S, Moeller S, Bölke E, Schmitt G, Matuschek C, Asgari S, et al. Survival prediction in terminally ill cancer patients by clinical estimates, laboratory tests, and self-rated anxiety and depression. *J Clin Oncol*. 2007;25:3313-20.
 19. Glare P, Virik K, Jones M, Hudson M, Eychmuller S, Simes J. A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients. *BMJ*. 2003;327:195-200.
 20. Vígano A, Dorgan M, Bruera E, Suarez-Almazor ME. The relative accuracy of clinical estimation of duration of life for patients with end of life cancer. *Cancer*. 1999;86:170-6.
 21. Maltoni M, Nanni O, Dermi S, Innocenti MP, Fabri L, Riva N, et al. Clinical prediction of survival is more accurate than the Karnofsky performance status in estimating life span of terminally ill cancer patients. *Eur J Cancer*. 1994;764-6, 30 A:.
 22. Vígano A, Dorgan M, Buckingham J, Bruera E, Suarez-Almazor ME. Survival prediction in terminal cancer patients: a systematic review of the medical literature. *Palliat Med*. 2000;14:363-74.
 23. Tassinari D, Maltoni M, Amadori D, Reply:. prediction of survival in terminally ill patients: why we cannot avoid an evidence-based palliative medicine. *Annals of Oncology*. 2002;13:1319-23.
 24. Karnofsky DA, Abelman WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of cancer. *Cancer*. 1948;1:634-56.
 25. Verger E, Conill C, Chicote S, De Azpiazu P. Valor del Índice de Karnofsky como indicador del pronóstico de vida en pacientes oncológicos en fase terminal. *Med Clin (Barc)*. 1993;100:74.
 26. Conill C, Verger E, Garrigós A. Predicción de la supervivencia en los pacientes con cáncer avanzado. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:635.
 27. Yates JW, Chalmer B, McKegney P. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer*. 1980;45:2220-4.
 28. Murray SA, Kendall M, Boyd K, Sheik A. Illness trajectories and palliative care. *BMJ*. 2005;330:1007-11.
 29. Vígano A, Bruera E, Suarez Almazor ME. Terminal cancer syndrome: myth or reality? *J Palliative Care*. 1999;15:32-9.
 30. Anderson F, Downing GM, Hill J, Casorso L, Lerch N. Palliative Performance Scale (PPS): a new tool. *J Palliat Care*. 1996;12:5-11.
 31. Lau F, Downing GM, Lesperance M, Shaw J, Kuziemy C. Use of Palliative Performance Scale in end-of-life prognostication. *J Palliat Med*. 2006;9:1066-75.
 32. Olajide O, Hanson L, Usher BM, Quaqish BF, Schwartz R, Bernard S. Validation of the Palliative Performance Scale in the acute tertiary care hospital setting. *J Palliat Med*. 2007;10:111-7.
 33. Harrold J, Rickerson E, Carroll JT, Mc Grath J, Morales K. Is the palliative performance scale a useful predictor of mortality in a heterogeneous hospice population? *J Palliat Med*. 2005;8:503-9.
 34. Reuben DB, Mor V, Hiris J. Clinical symptoms and length of survival in patients with terminal cancer. *Arch Intern Med*. 1988;148:1586-91.
 35. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S, et al. Survival prediction of terminally ill cancer patients by clinical symptoms: development of a simple indicator. *Jpn J Clin Oncol*. 1999;29:156-9.
 36. Glare P. Clinical predictors of survival in advanced cancer. *J support Oncol*. 2005;3:331-9.
 37. Arriba Méndez JJ. Pronóstico de supervivencia en el cáncer avanzado. *Rev Clin Esp*. 2007;207:348-51.
 38. Porta J, Palomar C, March J, Naudí C, Viñas J, Nabal M. Parámetros biológicos de supervivencia en pacientes con neoplasias en situación avanzada y terminal. *Medicina Paliativa*. 1994;1:31-7.
 39. Kelly L, White S, Stone PC. The B12/CRP index as a simple prognostic indicator in patients with advanced cancer: a confirmatory study. *Ann Oncol*. 2007;18:1395-9.
 40. Pirovano M, Mantoni M, Nanni O, Marinari M, Indelli M, Zarinetta G, et al., Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. A new palliative prognostic score: a first step for the staging of terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 1999;17:231-9.
 41. Maltoni M, Nanni O, Pirovano M, Scarpi E, Indelli M, Martini C, et al., Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. Successful validation of the palliative prognostic score in terminally ill patients. *J Pain Symptom Manage*. 1999;17:240-7.
 42. Glare PA, Virik K. Independent prospective validation of the PaP score in terminally ill patients referred to a hospital-based palliative medicine consultation service. *J Pain Symptom Manage*. 2001;22:891-8.
 43. Glare PA, Eychmueller S, McMahon P. Diagnosis accuracy of the palliative prognostic score in hospitalized patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:4823-8.
 44. Caraceni A, Nanni O, Maltoni M, Piva L, Indelli M, Arnoldi E, et al., Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. Impact of delirium on the short term prognosis of advanced cancer patients. *Cancer*. 2001;89:1145-9.
 45. Scarpi E, Maltoni M, Miceli R, Mariani L, Caraceni A, Amadori D, et al. Survival Prediction for Terminally Ill Cancer Patients: Revision of the Palliative Prognostic Score with incorporation of Delirium. *The Oncologist*. 2011;1793-9, 16.

46. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Improved accuracy of physicians' survival prediction for terminally ill cancer patients using the Palliative Prognosis Index. *Palliat Med.* 2001;15:419-24.
47. Stone PC, Lund S. Predicting prognosis in patients with advanced cancer. *Annals of Oncology.* 2007;18:971-6.
48. Chuang R-B, Hu WY, Chiu TY, Chen CY. Prediction of survival in terminal patients in Taiwan: constructing a prognostic scale. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28:115-22.
49. Yun YH, Heo DS, Heo BY, Yoo TW, Bae JM, Ahn SH. Development of terminal cancer prognostic score as an index in terminally ill cancer patients. *Oncol Rep.* 2001;8:795-800.
50. Bruera E, Miller MJ, Juehn N, MacEachern T, Hanson J. Estimate of survival of patients admitted to a palliative care unit: a prospective study. *J Pain Symptom Manage.* 1992;7:82-6.
51. Chow E, Abdoell M, Panzarella T, Harris K, Bezjak A, Warde P, et al. Predictive model for survival in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:5863-9.
52. Bruera E, Hui D. Practical model for prognostication in advanced cancer patients: is less more? *J Clin Oncol.* 2008;26:5843-4.
53. Bozcuk H, Koyuncu E, Yildiz M, Samur M, Ozdogan M, Artaç M, et al. A simple and accurate prediction model to estimate the intrahospital mortality risk of hospitalised cancer patients. *Int J Clin Pract.* 2004;58:1014-9.
54. Feliu J, Jiménez-Gordo AM, Madero R, Rodríguez-Aizcorbe JR, Espinosa E, Castro J, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for terminally ill cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1613-20.
55. Gwilliam B, Keeley V, Todd C, Gittins M, Roberts C, Kelly L, et al. Development of Prognosis in Palliative care Study (PiPS) predictor models to improve prognostication in advanced cancer: prospective cohort study. *BMJ.* 2011;343:d4920, doi: 10.1136/bmj.d4920.
56. Fayers P, Machin D, editores. *Introduction En: Quality of Life: assessment, analysis and interpretation.* Wiley: Baffins Line; 2000. p. 1-26.
57. Ganz P, Lee JJ, Siau J. Quality of life assessment: an independence prognostic variable for survival in lung cancer. *Cancer.* 1991;67:3131-5.
58. Addington-Hall JM, MacDonald LD, Anderson HR. Can the Spitzer quality of life index help to reduce prognostic uncertainty in terminal care? *Cancer.* 1990;62:695-9.
59. Langendijk H, Aaronson N, de Jong J, ten Velde GP, Muller MJ, Wouters M. The prognostic impact of quality of life assessed with the EORTC QLQ C30 in inoperable non-small cell lung carcinoma treated with radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2000;55:19-25.
60. Arraras JL, Villafranca Iturre E, Arias de la Vega F, Domínguez Domínguez MA, Lainez Milagro N, Manterola Burgaleta A, et al. The Eortc Quality of Life Questionnaire QLQ-C30. Validation study for Spanish prostate cancer *Arch Esp Urol.* 2008;61:949-54.
61. Shadbolt B, Barresi J, Craft P. Self-rated health as a predictor of survival among patients with advanced cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:2514-9.
62. Alonso J, Prieto L, Anto JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc).* 1995;104:771-6.
63. Nabal M, Porta J, Naudía C, Altisent R, Tres A. Estimación de la supervivencia en cuidados paliativos: el valor de la impresión clínica'' *Med Pal.* 2002;9:10-2.
64. Tassinari D, Maltoni M, Amadori D. Reply: prediction of survival in terminally ill patients: why we cannot avoid an evidence-based palliative medicine. *Annals of Oncology.* 2002;13:1319-23.
65. Glare P, Sinclair C, Downing M, Stone P, Maltoni M, Vigano A. Predicting survival in patients with advanced disease. *Eur J Cancer.* 2008;44:1146-56.
66. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. *Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos.* Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N° 2006/08.
67. Kaasa S, Loge JH, Fayers P, Caraceni A, Strasser F, Hjermstad MJ, et al. Symptom assessment in palliative care: a need for international Collaboration. *J Clin Oncol.* 2008;26:3867-73.
68. Tataryn D, Chochinov HM. Predicting the trajectory of will to live in terminally ill patients. *Psychosomatics.* 2002;43:370-7.
69. Stiel S, Bertram L, Neushaus S, Nauck F, Ostgathe C, Elsner F, et al. Evaluation and comparison of two prognostic scores and the physicians' estimate of survival in terminally ill patients. *Support Care Cancer.* 2010;18:43-9.
70. Maltoni M, Scarpi E, Pittureri C, Martini F, Montanari L, Amaducci E, et al. Prospective Comparison of Prognostic Scores in palliative Care Cancer Populations. *The Oncologist.* 2012;17:446-54.
71. Cassaret D. The median is not the (only) message. *Ann Intern Med.* 2006;145:700-1.
72. Hauser CA, Stockler MR, Tattersall MH. Prognostic factors in patients with recently diagnosed incurable cancer: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2006;14:999-1011.
73. Hipocrates A. *Book of Prognosis.* Digireads com. 2004.