



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Máster

Antibióterapia al final de la vida

Autor/es

Andrea Sesma Goñi

Director/es

Patricia Iranzo Gómez

Pilar Bueso Inglés

Facultad de Medicina de Zaragoza

Máster en iniciación a la Investigación en Medicina

Curso 2017-2018

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	5
1.INTRODUCCIÓN.....	7
1.1 EPIDEMIOLOGÍA.....	7
1.2 DESARROLLO DE LOS CUIDADOS PALIATIVOS.....	9
1.3 ENFERMEDAD TERMINAL.....	10
1.4 INFECCIÓN EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO.....	11
1.5 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO AL FINAL DE LA VIDA.....	13
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	16
3. MATERIAL Y MÉTODOS	17
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	17
3.2 POBLACIÓN	17
3.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	17
3.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	18
3.3 RECOGIDA DE DATOS.....	18
3.3.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS.....	18
3.3.2 VARIABLES RELACIONADAS CON LA SITUACIÓN CLÍNICA	18
3.3.3 VARIABLES RELACIONADAS CON EL USO DE ANTIBIÓTICOS.....	20
3.3.4 VARIABLES RELACIONADAS CON EL PROCESO INFECCIOSO	20
3.4 ENTORNO.....	21
3.5 ANÁLISIS.....	21
3.5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO E INFERENCIAL.....	21
4. RESULTADOS	22
4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO	22
4.2 ANÁLISIS INFERENCIAL.....	35
5. DISCUSIÓN.....	42
6. CONCLUSIONES.....	47
7. ANEXOS.....	48
8. BIBLIOGRAFÍA	50

RESUMEN DEL TRABAJO

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Las infecciones son las complicaciones agudas más comunes en los enfermos terminales y las indicaciones de antibioterapia en este contexto no están claras. Queremos describir el uso de antibióticos en la etapa final de la vida en pacientes hospitalizados con cáncer y analizar su relación con las características de la enfermedad oncológica, el estado funcional y la probabilidad de alta al ingreso.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de 101 pacientes consecutivos fallecidos en una planta de Oncología médica entre 1 de mayo y 31 de diciembre de 2017. Se evaluó el porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento antibiótico durante el ingreso y el tiempo transcurrido entre la última dosis y el exitus. Se analizaron las características demográficas, clínicas y microbiológicas. Se dividió a los pacientes en dos grupos: los que habían recibido tratamiento antibiótico y los que no. Se analizó la relación entre el uso de antibióticos y la edad de los pacientes, el estado funcional (ECOG), el estadio de enfermedad, la situación oncológica según criterios RECIST, el tratamiento con quimioterapia paliativa o no, la probabilidad de alta al ingreso y la inestabilidad hemodinámica. Se utilizó el test estadístico Chi cuadrado de Pearson.

RESULTADOS

La edad media fue de 65'32 años y el 54'5% eran hombres. El 23'76% de los pacientes presentaban un ECOG menor de 2, el 63'37% igual o mayor de 2. La localización más frecuente de tumor primario fue el pulmón (38'6%) seguido de los digestivos no colorrectales (14'9%). El foco infeccioso de sospecha principal fue el respiratorio (27'72%) seguido del abdominal (18'8%). El 58'42% recibieron tratamiento antibiótico. El antimicrobiano usado con mayor frecuencia fue la amoxicilina-clavulánico (36'21%), seguido de piperacilina-tazobactam (13'79%). Los gérmenes más frecuentemente aislados en los cultivos positivos fueron: *Escherichia coli* (4), *Pseudomona aeruginosa* (2) y *Clostridium perfringens* (2). El 53% de los pacientes recibían tratamiento oncológico con quimioterapia paliativa. En cuanto a la situación oncológica, el 66'34 % presentaban progresión de la enfermedad mientras que el 11'88% tenía enfermedad controlada (respuesta parcial/completa o estabilidad); en el 21'78% de los casos no se había realizado reevaluación. En el 72'28% de los pacientes la probabilidad de alta al ingreso era baja.

CONCLUSIÓN

La población de pacientes que recibe antimicrobianos al final de la vida es bastante homogénea en cuanto a sus características clínicas, presentan una alta incidencia de infecciones con alta frecuencia de empleo de antimicrobianos. Se trata de un estudio retrospectivo con una muestra de pacientes pequeña y son necesarios estudios prospectivos posteriores.

ABSTRACT

INTRODUCTION AND OBJECTIVES

Infections are the most common acute complications in the terminal patients and indications for antibiotic therapy in this context are unclear. We want to describe the use of antibiotics in the final stage of life in patients hospitalized with cancer and analyze their relationship with the characteristics of the oncological disease, the functional status and the probability of discharge upon admission.

MATERIAL AND METHODS

Retrospective study of 101 consecutive patients died in a medical Oncology plant between May 1 and December 31, 2017. The percentage of patients who received antibiotic treatment during admission and the time elapsed between the last dose and death was evaluated. The demographic, clinical and microbiological characteristics were analyzed. The patients were divided into two groups: those who had received antibiotic treatment and those who had not. The relationship between the use of antibiotics and the age of the patients, the functional status (ECOG), the stage of the disease, the oncological situation according to RECIST criteria, the treatment with palliative chemotherapy or not, the probability of discharge upon admission and the hemodynamic instability were analyzed. The Pearson Chi square statistical test was used.

RESULTS

The average age was 65'32 years and 54'5% were men. 23.7% of the patients had an ECOG < 2 and 63.37% ≥ 2. The most frequent location of the primary tumor was the lung (38.6%) followed by the non-colorectal digestive (14 '9%). The main infectious focus of suspicion was respiratory (27'72%) followed by abdominal (18'8%). 58.42% received antibiotic treatment. The most commonly used antimicrobial was amoxicillin-clavulanate (36.21%), followed by piperacillin-tazobactam (13.79%). The germs most frequently isolated in the positive cultures were: Escherichia coli (4), Pseudomonas aeruginosa (2) and Clostridium perfringens (2). 53% of patients received cancer treatment with palliative chemotherapy. Regarding the oncological situation, 66'34% had progression of the disease while 11'88% had controlled disease (partial / complete response or stability); in 21.7% of the cases, no reassessment had been carried out. In 72.28% of patients, the probability of discharge was low.

CONCLUSIÓN

The population of patients receiving antimicrobials at the end of life is quite homogeneous in terms of their clinical characteristics and they have a high incidence of infections with a high frequency of antimicrobial use. This is a retrospective study with a small sample of patients and further prospective studies are necessary.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbilidad del mundo, con aproximadamente 14 millones de casos nuevos en el año 2012 (últimos datos disponibles a nivel mundial estimados por los proyectos EUCAN y GLOBOCAN, de la OMS) (25). Las estimaciones poblacionales indican que el número de casos nuevos probablemente aumente en un 70 % en las próximas décadas, alcanzando los 24 millones de casos aproximadamente en el año 2035 (Tabla 1).

AÑO	NÚMERO ESTIMADO DE NUEVOS CÁNCERES	HOMBRES	MUJERES	AMBOS SEXOS
2012		7.410.376	6.657.518	14.067.894
	< 65 años	3.537.216	3.846.166	7.383.382
	≥65 años	3.873.160	2.811.352	6.684.512
2035		13.142.205	10.838.653	23.980.858
	< 65 años	50.53.994	5.246.930	10.290.924
	≥ 65 años	8.098.211	5.591.723	13.689.934
	Cambio demográfico	5.371.829	4.181.135	9.912.964
	< 65 años	1.506.778	1.400.764	2.907.542
	≥ 65 años	4.225.051	2.780.371	7.005.422

Tabla 1. Estimación del número de nuevos casos en el mundo para los años 2012 y 2035

En España, el cáncer es una de las principales causas de morbilidad, con 228.482 casos estimados en el año 2017 y una previsión de 315.413 casos para el año 2035. Los tumores más frecuentemente diagnosticados en España en el año 2017 fueron colorrectal, próstata, pulmón, mama, vejiga y estómago.

Es importante tener en cuenta que en los últimos 20 años, el número de tumores ha experimentado un crecimiento constante en España debido no sólo al aumento poblacional, sino también a las técnicas de detección precoz y al aumento de la esperanza de vida (25).

El cáncer es la segunda causa de muerte a nivel global. Los tumores responsables del mayor número de fallecimientos a nivel mundial en el año 2012 fueron el cáncer de pulmón, el cáncer de hígado, cáncer gástrico, el cáncer colorrectal y el de mama. (Figura 1).

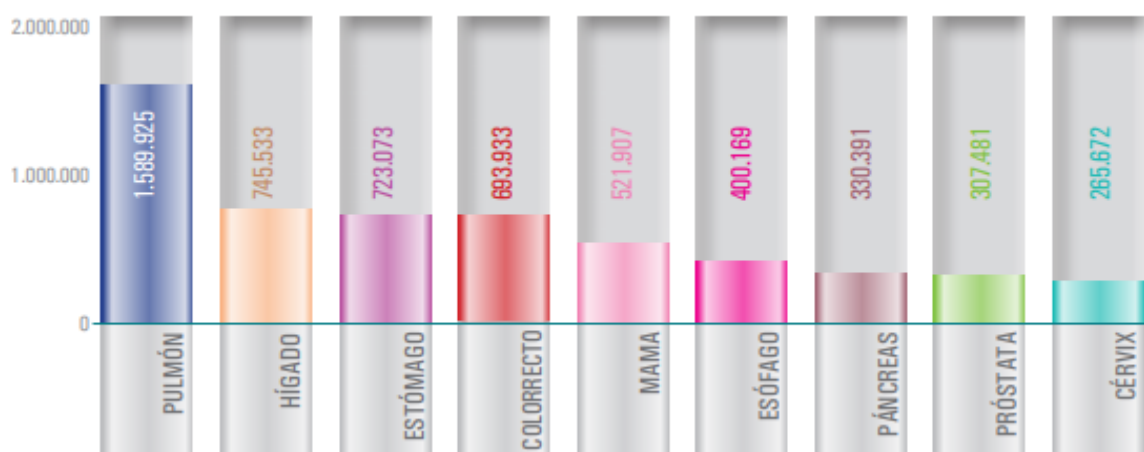


Figura 1. Estimación de la mortalidad en el mundo para el año 2012 en la población general.
Fuente: SEOM (Sociedad Española Oncología Médica).

En España el cáncer es también una causa fundamental de mortalidad, ya que de acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), en el año 2016, un 27'5 % de las muertes se debieron a tumores. Las predicciones poblacionales indican que la mortalidad asociada a tumores para el año 2035 ascenderá a 156.898. (Tabla 3). Los datos proporcionados por el INE, mantienen así a las enfermedades del sistema circulatorio como la primera causa de muerte en España en 2016 (119.778 fallecidos; un 29'2% del total), seguidas de los tumores (27'5% del total) y las enfermedades respiratorias (11% del total).

AÑO	NÚMERO ESTIMADO DE NUEVOS CÁNCERES	HOMBRES	MUJERES	AMBOS SEXOS
2012		63.579	39.183	102.762
	< 65 años	16.679	9.995	26.674
	≥ 65 años	46.900	29.188	76.088
2035		99.869	57.029	156.898
	< 65 años	22.697	11.609	34.306
	≥65 años	77.172	45.420	122.592
	Cambio demográfico	36.290	17.846	54.136
	< 65 años	6.018	1.614	7.632
	≥ 65 años	30.272	16.232	46.504

Tabla 2. Estimación de la mortalidad de tumores en España para el año 2012 y 2035 (población general).

Los tumores responsables del mayor número de fallecimientos en 2016 en España fueron el cáncer de pulmón (22.187 muertes) y el cáncer colorrectal (15.802 muertes).

En números absolutos, España es uno de los países europeos en los que se diagnostican más tumores y en los que fallecen un mayor número de personas por cáncer. Sin embargo, puesto que contamos con una de las mayores esperanzas de vida

del mundo, si comparamos la incidencia y mortalidad ajustadas por edad, la incidencia y la mortalidad en Europa se homogenizan (25).

Por otra parte, la supervivencia de los pacientes con cáncer en nuestro país es similar a la del resto de países de nuestro entorno situándose en España en un 53 % a los 5 años.

1.2 DESARROLLO DE LOS CUIDADOS PALIATIVOS

Los pacientes que se encuentran en una fase próxima a la muerte, a menudo presentan un sufrimiento físico no aliviado. Es fundamental para una planificación adecuada de la atención, reconocer a aquellas personas que están entrando en la fase terminal de su enfermedad. Una vez que un paciente ha comenzado la transición a la fase de muerte activa, los objetivos de la atención deben cambiar para mantener la comodidad física y aliviar la angustia emocional, espiritual y social del paciente y su familia (15).

Muchos pacientes en las etapas terminales de una enfermedad grave mueren en entornos donde no reciben atención diseñada para enfrentar el sufrimiento en las últimas horas de vida (23). Reconocer el posible fallecimiento de un paciente antes de su última semana de vida se asocia con menos muertes en el hospital y más muertes en un lugar preferido por el paciente.

El movimiento moderno de hospicio se estableció en parte en respuesta a la mala calidad de la atención de estos pacientes (23). El hospicio es un sistema de prestación de servicios de salud en virtud del cual se brindan apoyo y ayuda a un paciente con una enfermedad terminal cuando la terapia curativa o que prolonga la vida ya no está indicada, y la atención se centra en la comodidad en lugar de la curación. Así pues, los programas de hospicio pueden ayudar a las personas a tener una "buena muerte".

La definición de cuidados paliativos ha evolucionado con el tiempo (24). Los cuidados paliativos inicialmente se desarrollaron en Inglaterra como filosofía "hospice", y en 1990 la Organización Mundial de la Salud asume la denominación general de cuidados paliativos como "el cuidado activo y total de las enfermedades que no tienen respuesta al tratamiento curativo, con el objeto de conseguir la mejor calidad de vida posible controlando los síntomas físico-psíquicos y las necesidades espirituales y sociales de los pacientes". Hasta hace poco, se consideraba que los cuidados paliativos eran cuidados para las personas con cáncer que no recibían tratamiento activo y que, de hecho, morían por su enfermedad. Ahora se reconoce que los principios de los cuidados paliativos son aplicables en el curso de cualquier enfermedad grave, incluso si esa enfermedad es potencialmente curable, y que los cuidados paliativos pueden y deben proporcionarse junto con el tratamiento de la enfermedad (24). Por lo tanto, el hospicio puede considerarse un programa que ofrece cuidados paliativos a pacientes al

final de la vida, mientras que los cuidados paliativos se pueden ofrecer a los pacientes en cualquier momento a lo largo de la trayectoria de cualquier tipo de enfermedad grave, concurrente con curativo, restaurador y terapias para prolongar la vida.

Los objetivos de los cuidados paliativos son proporcionar bienestar, atención integral, control sintomático y apoyo emocional a los pacientes. El cuidado no termina con la muerte del paciente sino que continúa a través del pronunciamiento de la muerte, la notificación familiar de la muerte y el apoyo por duelo

Entre los problemas que es importante resolver están las preferencias por la ubicación de la atención y por los límites de las terapias de reanimación invasivas o agresivas. Se debe sopesar la retirada de tratamientos de soporte vital en función de las necesidades y posibles beneficios y perjuicios para el paciente con el fin de facilitar una muerte en paz manteniendo los medicamentos que ayuden al control de los síntomas comunes.

1.3 ENFERMEDAD TERMINAL

El concepto de paciente terminal surge de la atención a personas con cáncer en fase avanzada y posteriormente se extendió a otras enfermedades que comparten algunas características similares (25). Es un término que hace referencia a una situación del paciente más que a una patología.

La Sociedad Española de Cuidados Paliativos define la enfermedad terminal según los siguientes criterios:

- a) Presencia de enfermedad avanzada, progresiva e incurable.
- b) Falta de posibilidades razonables de respuesta a tratamiento específico.
- c) Presencia de numerosos problemas o síntomas intensos, múltiples, multifactoriales y cambiantes.
- d) Gran impacto emocional en el paciente, la familia y el equipo terapéutico muy relacionado con la presencia, explícita o no de la muerte.
- e) Pronóstico de vida inferior a 6 meses +/- 3.

En las situaciones terminales el objetivo de la atención médica no es “el curar” sino el de “cuidar” al paciente, a pesar de la persistencia y progresión irreversible de la enfermedad (25). Se trata de proporcionar la máxima calidad de vida hasta que acontezca la muerte. Con esta finalidad surgió una nueva forma de atención médica integral que se denominó cuidados paliativos.

Se define **AGONÍA** o situación de los últimos días como aquella fase caracterizada por el deterioro y la disminución gradual de las funciones físicas relacionadas asociadas a los últimos días de vida y en la que predominan el deterioro físico y funcional, y la presencia progresiva de trastornos de conciencia, relación y capacidad de

comunicación con el entorno, y frecuencias elevadas de trastornos neuropsicológicos, con o sin presencia de sintomatología previa, y con pronóstico de días.

SÍNTOMA REFRACTARIO es aquel que no puede ser adecuadamente controlado a pesar de los intensos esfuerzos para hallar un tratamiento tolerable en un plazo de tiempo razonable sin que comprometa la conciencia del paciente. Se diferencia del **SÍNTOMA DE DIFÍCIL CONTROL**, que para su adecuado control precisa de una intervención terapéutica intensiva, más allá de los medios habituales, tanto desde el punto de vista farmacológico, como instrumental y/o psicológico.

1.4 INFECCIÓN EN PACIENTE ONCOLÓGICO

Las infecciones continúan siendo una importante causa de morbimortalidad en el paciente oncológico y un motivo de consulta frecuente en los servicios de urgencias.

Los procesos infecciosos y los episodios febriles constituyen las complicaciones agudas más frecuentes en pacientes con cáncer avanzado, muchas veces acompañando a la enfermedad, otras precipitando la muerte, pero en cualquier caso anunciando el desenlace próximo (27).

Estos pacientes presentan especial vulnerabilidad a desarrollar infecciones de múltiples etiologías por las alteraciones en el sistema inmunitario, comorbilidades como mal estado funcional y nutricional o bien por el tratamiento recibido con quimioterapia o radioterapia. Todo ello compromete la resistencia inmunológica del paciente.

A pesar de los avances en la prevención y tratamiento, la infección sigue siendo una causa frecuente de morbimortalidad en pacientes oncológicos, así como el incremento del número de patógenos implicados y la resistencia a antibioterapia habitual.

El desarrollo de infecciones está condicionado por diversos factores:

1. La **LOCALIZACIÓN DEL TUMOR**: la localización de la neoplasia puede condicionar la aparición de determinadas infecciones de forma característica.

NEOPLASIA	INFECCIÓN
Sistema nervioso central	Neumonía broncoaspirativa, infección urinaria en relación con el catéter.
Cabeza y cuello	Infecciones locales, meningitis, absceso cerebral, neumonía broncoaspirativa.
Pulmón	Neumonitis obstructiva, absceso pulmonar, empiema.
Esófago, estómago	Mediastinitis, fístula traqueoesofágica, neumonía, perforación gástrica.
Mama	Celulitis, linfangitis, mastitis, absceso mamario.
Páncreas, vías biliares	Colangitis, absceso hepático, peritonitis.
Tumores intraabdominales y pélvicos	Peritonitis, abscesos abdominales y pélvicos, pielonefritis obstructiva, fístula enterovesical, fístula enterovaginal.
Genitourinario	Pielonefritis obstructiva o en relación con catéteres, prostatitis, absceso prostático.

Tabla 3. Infecciones según localización tumoral.

2. La **INMUNOSUPRESIÓN** ocasionada por el tratamiento oncológico específico, que puede condicionar tanto la reactivación de infecciones latentes como la aparición de infecciones bacterianas, víricas y fúngicas de novo.
3. Los **PROCEDIMIENTOS** a los que se ven sometidos los pacientes, tales como cirugías o implantación y uso de catéteres intravasculares y otros dispositivos (como sondas urinarias y prótesis biliares).

La infección aumenta la carga de síntomas y reduce considerablemente la calidad de vida. Especialmente relevante, resulta en el paciente terminal. El aumento en la prevalencia de microorganismos resistentes es un factor relevante a tener en cuenta en el tratamiento de infecciones en el paciente oncológico, con un impacto sustancial sobre la mortalidad. Es importante recordar que la situación más común y que supone más riesgo para los pacientes oncológicos en tratamiento activo sería la sepsis en el seno de una neutropenia post-quimioterapia (16). Los criterios para reconocer un cuadro precoz de sepsis neutropénica coinciden, básicamente con los criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Cuando además se añade hipotensión (TAS < 90 mmHg o caída de 40 mmHg sobre la TAS habitual) o síntomas o signos de hipoperfusión tisular estamos ante una sepsis severa que requiere intervención inmediata.

Los estudios realizados sobre pacientes con tumores sólidos en tratamiento paliativo y los patrones de infección y uso de antibióticos son escasos.

1.5 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO AL FINAL DE LA VIDA EN PACIENTE ONCOLÓGICO

Existe poca evidencia que apoye el uso de antimicrobianos para aliviar los síntomas de la mayoría de las infecciones al final de la vida, además su uso se asocia con efectos adversos, incremento del gasto sanitario y aumento de la resistencia a los antibióticos (6).

La administración de antibióticos al final de la vida en este tipo de pacientes, supone un dilema y un reto para los clínicos. El pensamiento general, tanto para médicos como pacientes y familiares, es que ante una infección la conducta apropiada debe ser la prescripción de antibioterapia (10). El “no tratar” es entendido erróneamente como una forma de adelantar una muerte próxima. Muchas veces las infecciones son consecuencia y síntoma del avance de la enfermedad y no una mera complicación.

Sin embargo, pueden surgir dudas sobre si el tratamiento puede producir una mejoría significativa de la sintomatología, o también de la supervivencia. Ante esta situación sólo es posible individualizar (3).

A pesar de la variabilidad entre las series, la prevalencia de administración de antibióticos al final de la vida es alta:

- Cerca del 90% de los pacientes hospitalizados con cáncer avanzado reciben antibioterapia durante la última semana previa a la muerte (1).
- 58% en la unidad de agudos hospitalaria, 52% en la unidad de cuidados paliativos y 22% en la “hospice unit” (5).
- Cerca de dos tercios de pacientes recibían antimicrobianos 24 horas antes de haber comenzado con el control sintomático (6).
- 27% de los pacientes paliativos según Albrecht JS et al. (13).
- En un estudio retrospectivo de pacientes terminales fallecidos en el hospital, de 145 pacientes, 126 recibieron antibioterapia. De promedio, los antibióticos se utilizaron hasta el último día antes de la muerte. (2).

En el proceso de decisión terapéutica es complejo, fundamentalmente en lo que respecta a la aparición de fiebre. En cuanto a la etiología de la fiebre en estos pacientes se encuentran las infecciones, tumores, fármacos, metástasis del sistema nervioso central, radioterapia, transfusión, enfermedad de injerto contra huésped o suspensión de fármacos. En el paciente oncológico entre el 5-56% de los casos de fiebre responde a un origen tumoral.

Los criterios de fiebre tumoral son (Tabla 4):

1. Temperatura superior a 37'8°C al menos una vez cada día
2. Duración de la fiebre en torno a 2 semanas
3. Ausencia de signos de infección en la exploración física, pruebas de laboratorio y de imagen
4. Ausencia de procesos alérgicos: transfusión
5. Ausencia de respuesta tras 7 días de tratamiento antibiótico empírico adecuado
6. Rápida mejoría de la fiebre tras el test del naproxeno (500mg/12 horas vía oral durante 36 horas)

Tabla 4 *Criterios fiebre tumoral.*

El uso y sobreuso de los antimicrobianos se asocia con el desarrollo de resistencias a los mismos, lo que resta oportunidades de tratamiento futuro y supone una creciente preocupación de salud pública (3).

Aunque se ha entendido el uso de antibióticos como una práctica inocua y menos invasiva que otras intervenciones (intubación, diálisis, técnicas de soporte alimentario), su utilización no está exenta de riesgos. El empleo de antimicrobianos no es una medida "inocua", ya sea por la toxicidad de los mismos en pacientes muy frágiles o por la necesidad de hacer estudios diagnósticos invasivos antes de iniciarlos. Se han descrito efectos adversos por el uso de antibióticos como las reacciones alérgicas, interacciones entre fármacos, alto riesgo de infecciones oportunistas como *Clostridium difficile*. Además, puede influir en la prolongación del proceso de muerte no deseado (1). Los medios utilizados para el diagnóstico y vía de tratamiento (intravenosa) de la infección sospechada, supone en cierto modo un encarnizamiento terapéutico (17).

Los potenciales beneficios de los antibióticos son prolongar la supervivencia y proporcionar alivio sintomático. Por lo tanto, es importante que los posibles efectos secundarios del tratamiento médico no superen los efectos beneficiosos. Las infecciones en el paciente pueden provocar dolor, malestar, astenia y sensación de angustia. Es difícil predecir si el uso de antimicrobianos proveerá alivio sintomático, influirá en la supervivencia o prolongará el proceso de muerte (14).

Un estudio prospectivo de la Universidad de Alberta (18) con 400 pacientes con cáncer avanzado seguidos durante un año valoró 3 parámetros: 1) si aparece o no infección en las últimas semanas de vida de los pacientes, 2) si en aquellos casos en que aparece los pacientes viven menos tiempo y, por último, 3) si en los pacientes que responden al tratamiento aumenta su supervivencia. Los resultados obtenidos fueron:

- 1) un 40% de los pacientes desarrolla proceso infeccioso al final de su vida.
- 2) la sepsis acorta mucho el pronóstico y disminuye la supervivencia (15 frente a 42 días).
- 3) aquellos pacientes que responden adecuadamente al tratamiento viven más tiempo (144 frente a 5 días).

Un aspecto en el que coinciden los autores de dicho estudio, es que cuando la enfermedad está muy evolucionada, los beneficios en términos de supervivencia que supone la administración de antibioterapia son escasos (18).

Otra de las cuestiones fundamentales es el sentido de su uso en etapas finales de la vida, si su administración supone una mejoría sintomática de la infección, porque de ser así sería entendible y razonable su utilización. En una revisión sistemática sobre el uso de antibióticos en el manejo de los síntomas en pacientes con cuidados paliativos se concluyó que el uso de antimicrobianos es frecuente en pacientes en cuidados paliativos, pero la investigación existente no deja claro los beneficios obtenidos con el uso de antibioterapia en la mejoría de los síntomas en esta población (14).

Otro estudio de carácter retrospectivo (8), valoró si los pacientes con cáncer paliativo se benefician del tratamiento con antibióticos en las últimas dos semanas de vida. En este estudio se demostró que los antibióticos mejoraban los síntomas en el 37% de los pacientes con cáncer terminal.

Un grupo de investigación de la Universidad de Osaka analiza qué es lo que ocurre en los 3 últimos meses de vida de 111 pacientes con cáncer avanzado (19). Durante el periodo observado aparecen 240 episodios nuevos de infección. Cuando los antibióticos se usan en la última semana, la mejoría aparece en menos del 10%. Por otro lado, el beneficio sintomático obtenido con la antibioterapia podría ser similar al conseguido mediante otras medidas terapéuticas sin antibióticos.

En la misma línea, un estudio con 255 pacientes demostró que el uso de antibióticos se asociaba a un alivio sintomático en las infecciones urinarias, pero era menos eficaz para otras infecciones incluyendo bacteriemia y sepsis (21).

Por tanto, la decisión de tratar o no la infección sospechosa en el paciente terminal es compleja y requiere un acercamiento individual y consideraciones éticas. Sería interesante valorar mediante estudios de carácter prospectivo la relación causal entre infección y mortalidad, analizar si bien la infección es un mero acompañante del proceso de morir o si bien es el agente causal y como los antibióticos pueden influir en este proceso.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

2.1 HIPÓTESIS

El perfil clínico de los pacientes con cáncer en la etapa final de la vida influye en el empleo de antibiótico.

2.2 OBJETIVO PRIMARIO

1. Identificar factores clínicos y demográficos que pueden influir en la decisión de iniciar tratamiento antibiótico en paciente terminal.

2.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Estudiar las características demográficas y clínicas de los pacientes que reciben antibioterapia al final de la vida.

2. Describir las características del tratamiento antibiótico empleado y clasificación de éste según su espectro de acción

3. Correlacionar el uso de antibióticos con la edad de los pacientes, el estado funcional (ECOG), estado de enfermedad oncológica según criterios RECIST, si llevaban en ese momento tratamiento con quimioterapia paliativa o no, la probabilidad de alta al ingreso y la inestabilidad hemodinámica.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

- Se trata de un estudio observacional, analítico, retrospectivo sobre una cohorte de 101 pacientes diagnosticados de cáncer, fallecidos en la Unidad de Oncología y Cuidados Paliativos del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza entre 1 de mayo y 31 de diciembre de 2017.
- Se obtuvo la autorización para la Investigación dentro del Sector Zaragoza III a través de la dirección del centro.
- La selección de pacientes se realizó a partir de la base de datos de pacientes oncológicos fallecidos en el último año en el Servicio de Oncología del Hospital.
- Los datos clínicos y epidemiológicos se obtuvieron de manera retrospectiva a través de los recogidos en la historia clínica electrónica de Intranet clínica y en el programa informático PCH (Puesto Clínico Hospitalario) utilizado en el Servicio de Urgencias del centro.
- Para los datos relacionados con el tratamiento se utilizó el programa informático “Dominion Gestión de Paciente Ambulantes”, en el apartado de Citostáticos del Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

3.2 POBLACIÓN

3.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes ≥ 18 años de edad.
- Ingresados en el servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza y que fallecieron entre el 1 de mayo y el 31 de diciembre de 2017.
- Se seleccionaron aquellos pacientes que ingresaban en el servicio de Oncología Médica a través del Servicio de Urgencias hospitalarias del centro o bien procedentes de otros servicios médicos/quirúrgicos o de otro hospital y que acabaron siendo trasladados a Oncología con diagnóstico anatomopatológico de tumor sólido.
- Se incluyeron aquellos pacientes con datos registrados en la red informática de Intranet.

3.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes < 18 años.
- Pacientes que fueron dados de alta por mejoría, curación o traslado a otro centro en el tiempo comprendido entre el 1 de mayo y el 31 de diciembre de 2017.
- Pacientes cuyos datos no estaban registrados en la red informática "Intranet", por recogida errónea a posteriori del nombre y apellidos del paciente y que imposibilitó su búsqueda posterior.

3.3 RECOGIDA DE DATOS

Se analizaron diferentes variables relacionadas con el paciente y con sus antecedentes personales:

3.3.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS RELACIONADAS CON EL PACIENTE:

1. Género y edad.
2. Fecha de ingreso hospitalario.
3. Fecha de exitus.
4. Edad del paciente en el momento del exitus.

3.3.2 VARIABLES RELACIONADAS CON LA SITUACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE:

1. Fecha de diagnóstico de enfermedad oncológica.
2. Situación funcional del paciente según escala de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) cuyos valores son (Tabla 5):

ECOG	
0	Asintomático. Totalmente activo.
1	Restricción actividad intensa. Capaz de trabajo ordinario
2	Ambulatorio y capaz de autocuidados. Incapaz para trabajar. Levantado más del 50% del tiempo despierto.
3	Capaz de algún autocuidado. Vida cama-sillón más del 50% del tiempo despierto.
4	Incapacidad total. Silla-cama el 100% del tiempo despierto.
5	Muerto.

Tabla 5. Estado funcional E.C.O.G.

3. Situación de enfermedad oncológica previa al ingreso: según criterios Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) es el método para monitorizar el tratamiento mediante medidas unidimensionales de los tumores, obtenidas con técnicas de imagen reproducibles como son la TC, la RM y la PET. (Tabla 6)

TIPO DE RESPUESTA	RECIST
Respuesta completa	Desaparición de cualquier realce en las lesiones objetivo.
Respuesta parcial	Disminución de por lo menos el 30% de la suma de los diámetros de las lesiones objetivo viables (realce en fase arterial).
Enfermedad estable	Cualquier caso que no se encuentre en respuesta completa ni respuesta parcial.
Progresión de la enfermedad	Aumento de al menos el 20% en la suma de los diámetros de las lesiones objetivo viables (realce en fase arterial).

Tabla 6. *Criterios RECIST.*

4. Tipo histológico de tumor primario. Se dividieron en 10 grupos: pulmón, cabeza y cuello (incluyendo senos paranasales, nasofaringe, orofaringe (amígdala, paladar blando, base de lengua), hipofaringe, laringe, cavidad oral (mucosa oral, encía, paladar duro, lengua y suelo de boca), lengua y glándulas salivares), ginecológicos (incluyendo cérvix, ovario, endometrio), colorrectal, digestivos no colorrectales (esófago, cardias, estómago, páncreas y vías biliares), sistema nervioso central, mama, melanoma, urológicos (vejiga, riñón, próstata) y sarcomas independientemente de la localización.

5. Estadaje de la enfermedad neoplásica según el sistema TNM de la 8ª edición de American Joint Committee on Cancer(AJCC)

6. Tratamiento quimioterápico en el momento del ingreso. Se crearon 3 grupos:

- Pacientes con tratamiento oncológico activo con intención radical
- Pacientes con tratamiento oncológico activo con intención paliativa
- Pacientes sin tratamiento oncológico activo

7. Fecha de administración de última dosis de tratamiento quimioterápico.

8. Probabilidad de alta al ingreso: valorada de manera subjetiva según el juicio clínico, tomando en consideración las comorbilidades, características clínicas generales y capacidad funcional, junto con factores psicosociales, organizativos y logísticos, fue el criterio principal elegido para la estratificación del riesgo y decisión del alta hospitalaria. Esta variable fue codificada como de baja o alta probabilidad de alta en el momento del ingreso.

3.3.3 VARIABLES RELACIONADAS CON EL USO DE ANTIBIÓTICOS:

Se incluyó en la base de datos hasta un máximo de seis antimicrobianos ya fueran antibióticos, antifúngicos o antivirales. Entre las variables estudiadas se encuentran:

1. Utilización de antibioterapia durante el ingreso.
2. Fecha en la que se inicia el antibiótico.
3. Fecha en la que recibió la última dosis de antibiótico.
4. Días entre la última dosis y el fallecimiento del paciente.

-Clasificación de los antimicrobianos empleados y agrupados de la siguiente forma:

ANTIBIÓTICO DE ESPECTRO REDUCIDO	- <u>Aminoglucósidos</u> : Estreptomina, Neomicina, Gentamicina, Tobramicina, Amikacina - <u>Espectinomina</u> - <u>Polipéptidos</u> : Polimixina, Colistina, Bacitracina, Tirotricina - <u>Rifamicinas</u> : Rifampicina, Rifabutina
ANTIBIÓTICOS ANTIPSEUDOMONA	- <u>Penicilinas</u> : Piperacilina- Tazobactam, Ticarolina- clavulánico. - <u>Cefalosporinas</u> : Ceftazidima, Cefepime, Ceftazidima- avibactam, Ceftarolina. - <u>Monobactámicos</u> : Aztreonam - <u>Fluoroquinolonas</u> : Ciprofloxacino, Levofloxacino - <u>Carbapenemes</u> : Meropenem, Doripenem - <u>Colistina</u> - <u>Aminoglucósidos</u> : Amikacina, Gentamicina
ANTIBIÓTICOS ANTISARM	- Teicoplanina, Vancomicina, Cloxacilina, Daptomicina, Linezolid, Ceftarolina, Telavancina, Dalbavancina, Tedizolid.
ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO EMPÍRICO EN INFECCIONES COMUNITARIAS	- Amoxicilina, amoxicilina-clavulánico. - Carbapenemes: imipenem, meropenem, ertapenem. - Levofloxacino, ciprofloxacino. - Estreptomina - Tetraciclina - Fosfomicina

Tabla 7. Clasificación de antibióticos

3.3.4 VARIABLES RELACIONADAS CON EL PROCESO INFECCIOSO:

1. Foco infeccioso de sospecha (respiratorio, urinario, abdominal, catéter, piel, otros)
2. Se recogieron resultados de estudios microbiológicos realizados durante el ingreso (hemocultivo, coprocultivo, urocultivo y cultivo esputo)
3. Presencia de inestabilidad hemodinámica definida atendiendo a la escala QUICKSOFA: 1) Estado mental alterado o empeorado (Glasgow \leq 13). 2) Frec. respiratoria mayor o igual que 22/m. 3) Tensión Arterial sistólica menor o igual a 100 mm Hg. Cuando al menos dos de los tres criterios están presentes, se registra alto sospecha de infección y probabilidad de presentar una evolución desfavorable.

3.4 ENTORNO

El estudio se lleva a cabo en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa situado en Zaragoza que cuenta con 805 camas. Se trata de un centro de Atención Especializada y Hospital de referencia para el Sector III en algunos procesos para Aragón.

3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo usando el programa Excel y SPSS Statistics versión 22.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA.

3.5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO E INFERENCIAL:

Se realizó un análisis descriptivo de las variables recogidas. Las variables categóricas se expresaron mediante frecuencias relativas y valores absolutos correspondientes a cada categoría. Para su representación se han utilizado diagramas de barras y gráficos.

La normalidad de la distribución se verificó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

La correlación entre cada parámetro clínico y el uso de antibiótico se llevó a cabo mediante la realización de tablas de contingencia y empleando test Chi-Cuadrado o Test exacto de Fisher cuando las frecuencias esperadas lo exigían. Valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos de manera que si el valor “p” era inferior al nivel de significación, entonces la hipótesis nula entendiéndose ésta como la ausencia de diferencias entre las frecuencias observadas y las frecuencias esperadas, era rechazada.

4. RESULTADOS

4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

4.1.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

EDAD Y SEXO

Un total de 101 pacientes con edad ≥ 18 años fallecidos entre 1 de mayo y 31 de diciembre del 2017 en la planta de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa fueron estudiados.

La edad media de los pacientes incluidos era de 65'32 años. La mayoría de los pacientes tenían edad igual o mayor a 65 años (54'5%). 55 de ellos (54'5%) eran hombres y 46 eran mujeres (45'5%). (Tabla 8).

CARACTERÍSTICA	N=101(%)
EDAD, media	65'32
EDAD, mediana	68
EDAD (años)	
<65	46(45'5%)
≥ 65	55(54'5%)
SEXO	
Hombre	55(54'5%)
Mujer	46(45'5%)

Tabla 8. Características demográficas.

4.1.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

TIPO HISTOLÓGICO DE TUMOR PRIMARIO

Los tipos histológicos de tumor primario más frecuentes fueron: pulmón con 39 casos (38'6%) y tumores digestivos no colorrectales con 15 casos (14'9%). Otras localizaciones de neoplasia primaria fueron mama (10'9%), carcinoma colorrectal (9'9%), urológico (8'9%), seguidos de ginecológicos (7'9%), sistema nervioso central (5%) y cabeza y cuello (2%). Los tumores menos frecuentes fueron melanoma (1%) y sarcomas independientemente de su localización (1%). (Figura 2).

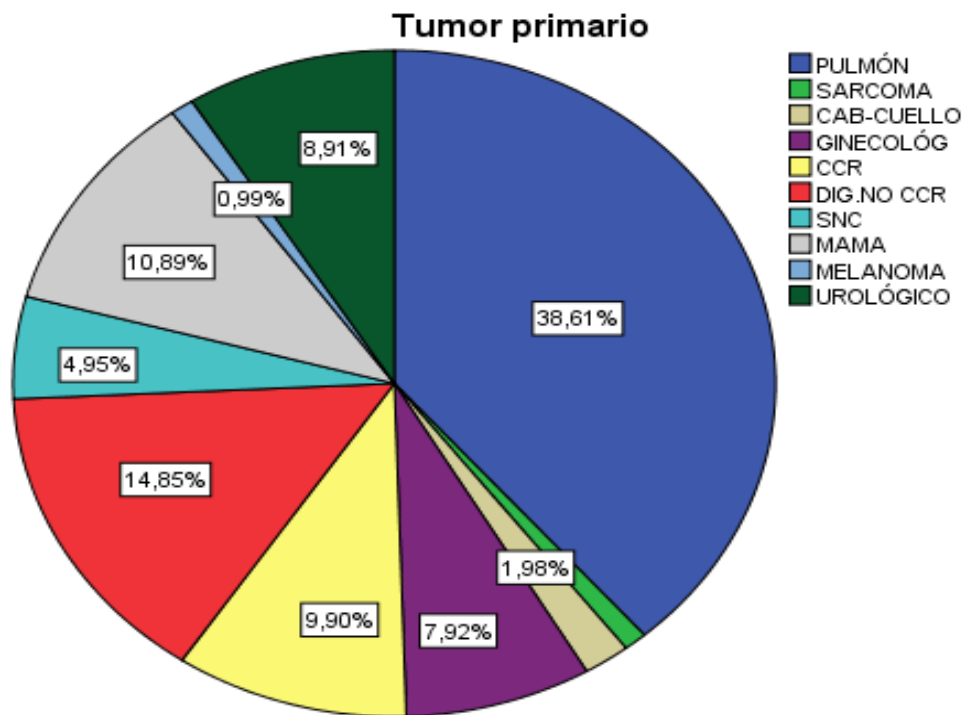


Figura 2. Tumor primario.

ESTADO FUNCIONAL ECOG

En cuanto al estado funcional (ECOG) de los pacientes, la mayoría de ellos, 64 pacientes (63'4%), tenían ECOG ≥ 2 . Se aprecia en la figura 3:

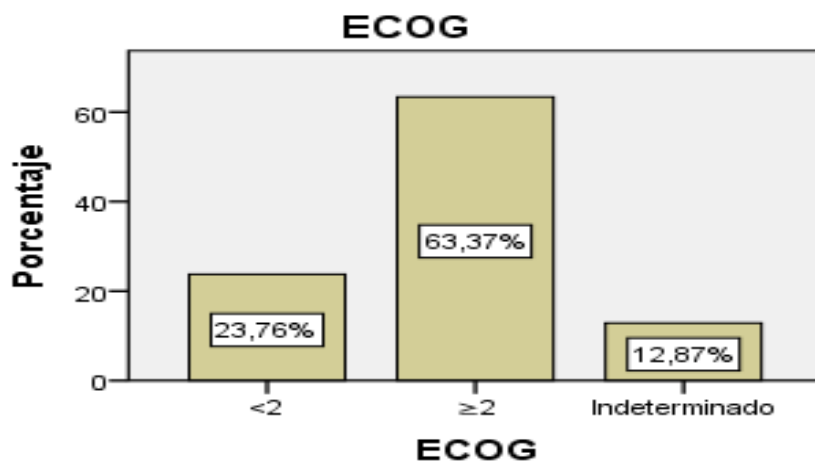


Figura 3. Estado funcional ECOG

Separando por edad, se muestra en la tabla 8 que entre los pacientes con edad menor de 65 años; el 60'9% presentaban ECOG ≥ 2 y que entre aquellos con edad mayor o igual a 65 años; el 65'5% presentaban ECOG ≥ 2 .

		EDAD	
		<65 AÑOS	≥ 65 AÑOS
ECOG	<2	14 (30'4%)	10 (18'2%)
	≥ 2	28 (60'9%)	36 (65'5%)
	Indeterminado	4 (8'7%)	9 (16'4%)
Total		n=46 100%	n=55 100%

Tabla 9. ECOG según edad.

Separando por sexo, se muestra que hombres y mujeres presentaban similar estado funcional, entre los hombres el 61'8% presentaban ECOG ≥ 2 y entre las mujeres el 65'2% presentaban ECOG ≥ 2 .

		SEXO	
		HOMBRE	MUJER
ECOG	<2	15 (27'30%)	9 (19'60%)
	≥ 2	34 (61'80%)	30 (65'20%)
	Indeterminado	6 (10'90%)	7 (15'20%)
Total		n=55 100%	n=46 100%

Tabla 10. ECOG según sexo.

ESTADIO AL INGRESO

Se clasificó el estadio de enfermedad oncológica al ingreso en dos grupos. Aquellos con estadio I-III representaron el grupo minoritario (3'96%), siendo la mayoría estadio IV al ingreso (96'04%) (Figura 4)

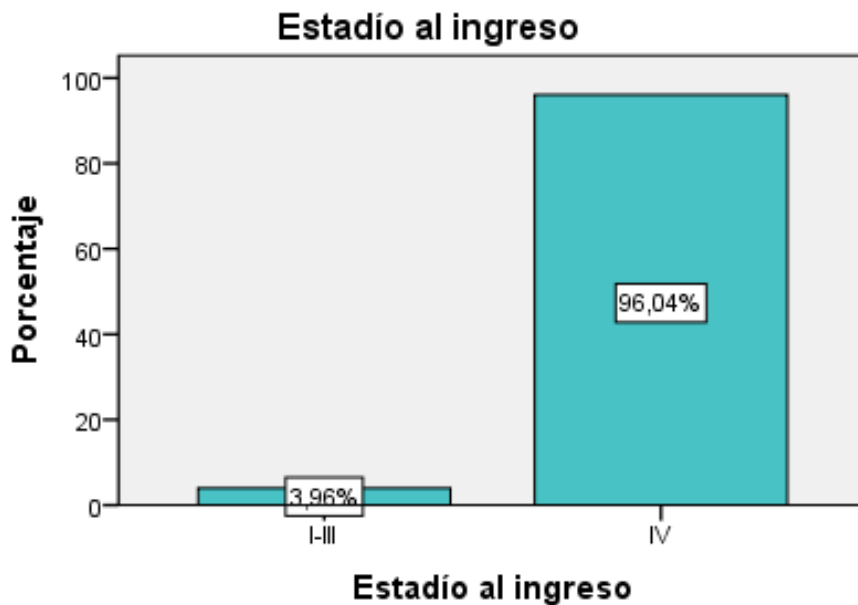


Figura 4. Estadio de enfermedad oncológica al ingreso

En la tabla 11 se puede observar la relación entre el tumor primario y el estadio de enfermedad oncológica en el momento del ingreso.

		ESTADÍO AL INGRESO		Total
		I-III	IV	
TUMOR PRIMARIO	PULMÓN	2 (5'1%)	37(94'4%)	39(100%)
	SARCOMA	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
	CAB-CUELLO	0 (0%)	2(100%)	2 (100%)
	GINECOLÓG	0 (0%)	8 (100%)	8 (100%)
	CCR	0 (0%)	10 (100%)	10 (100%)
	DIG.NO CCR	1 (6'7%)	14(93'3%)	15 (100%)
	SNC	0(0%)	5 (100%)	5 (100%)
	MAMA	0 (0%)	11 (100%)	11 (100%)
	MELANOMA	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
	UROLÓGICO	0 (0%)	9 (100%)	9 (100%)
Total		4 (4%)	97 (96%)	101(100%)

Tabla 11. *Estadio de enfermedad oncológica en relación con tumor primario.*

La figura 5 muestra como el estadio IV es el más frecuente en pacientes con ECOG ≥ 2 . Del total de 64 pacientes con ECOG ≥ 2 , 62 presentaban tumores en estadio IV.

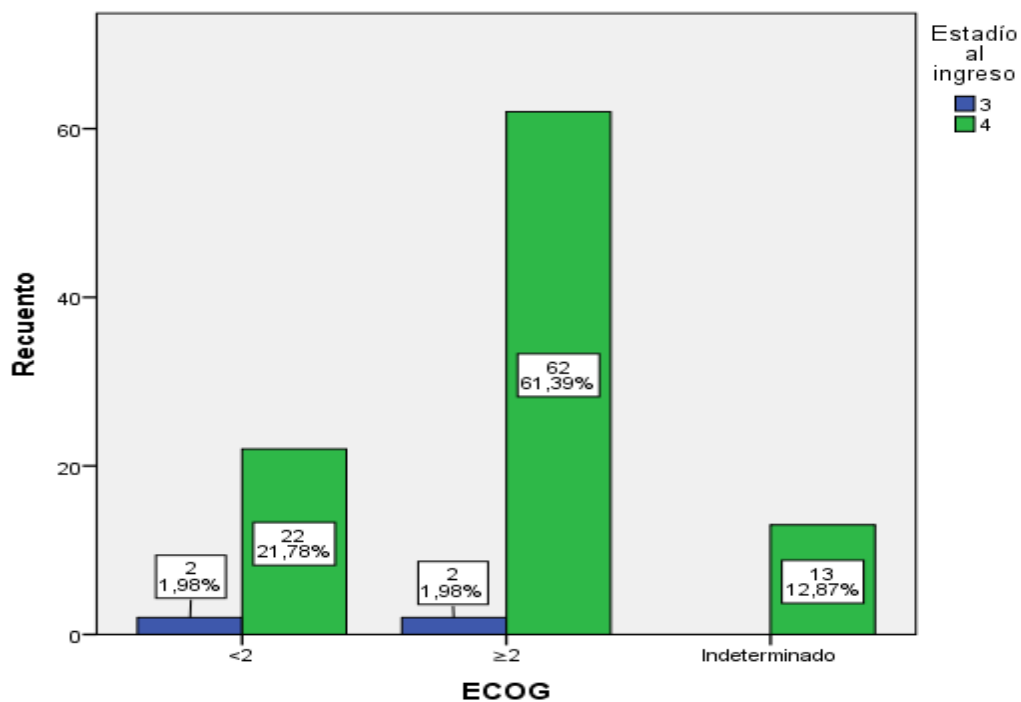


Figura 5. *Estadio de enfermedad oncológica en relación al ECOG.*

SITUACIÓN ONCOLÓGICA:

La figura 6 muestra la situación oncológica atendiendo a los criterios RECIST de los pacientes que ingresaron en planta. Se objetiva que el 66'34% presentaban progresión de la enfermedad oncológica y que solo un 7'92% se encontraban en enfermedad estable.

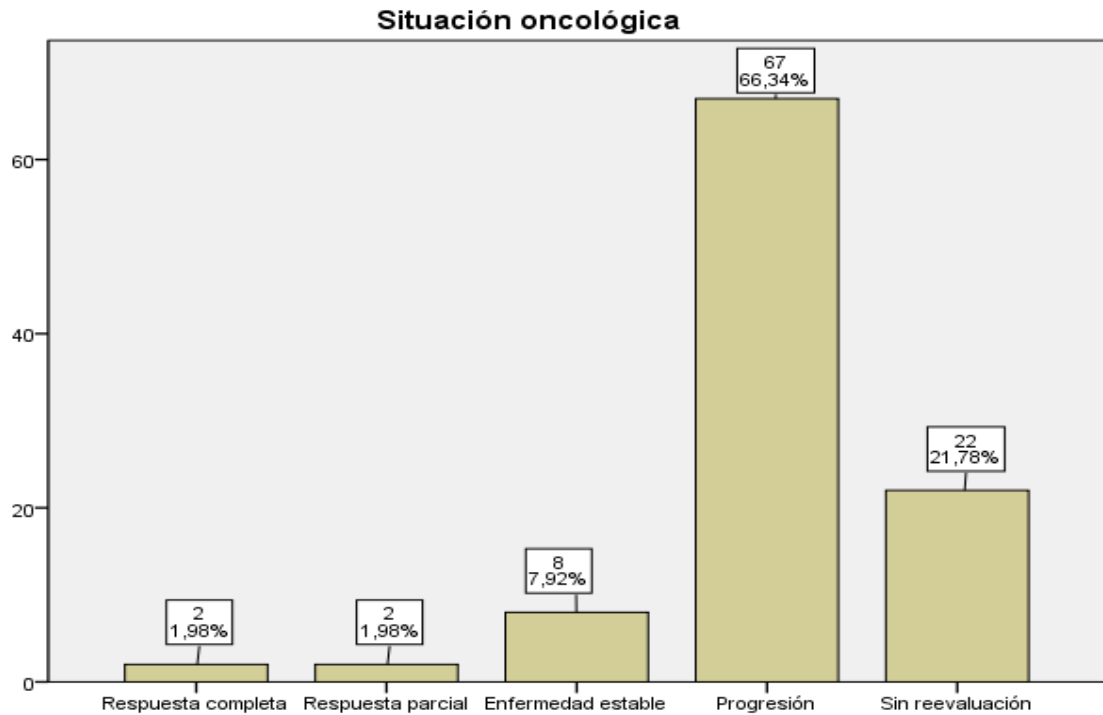


Figura 6. Situación oncológica pacientes.

En relación con el ECOG, se observa que en aquellos pacientes con ECOG ≥ 2 , el 42'57% estaban en progresión de su enfermedad oncológica.

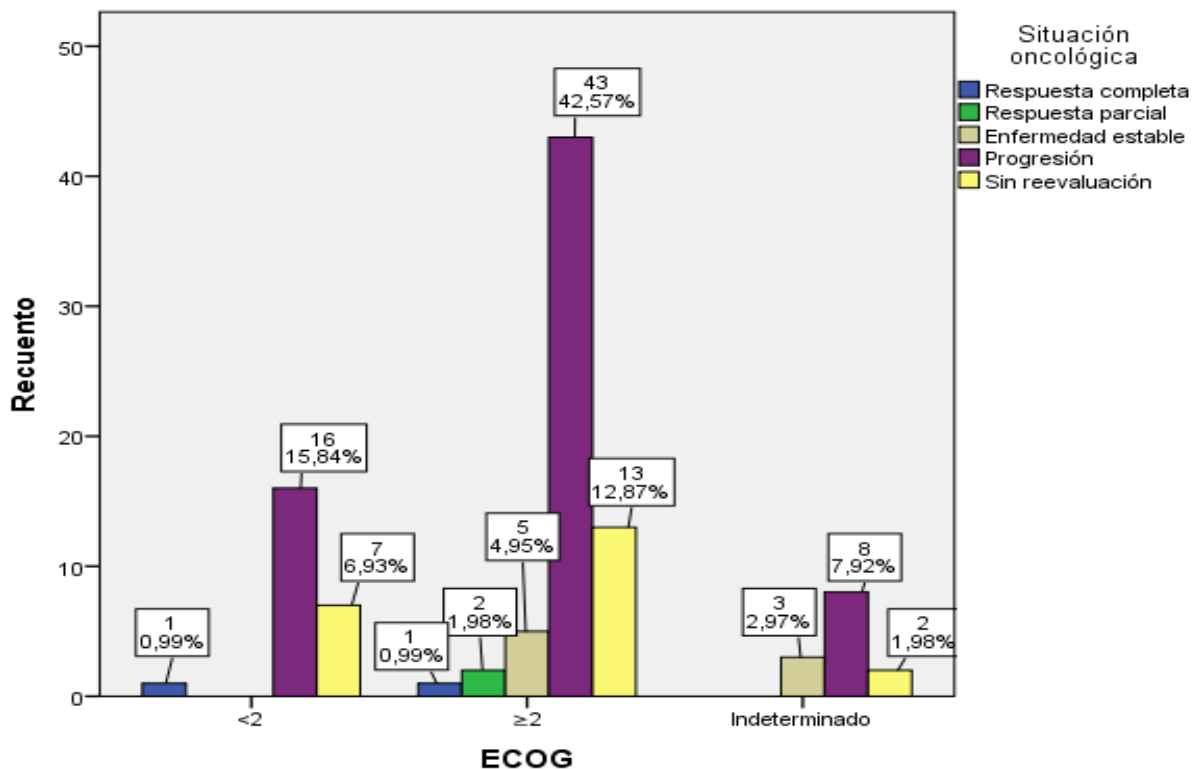


Figura 7. Relación situación oncológica pacientes y ECOG.

TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

El siguiente gráfico (figura 8) muestra que, en el momento del ingreso en planta, el 51'49% de los pacientes se encontraba en tratamiento con quimioterapia paliativa.

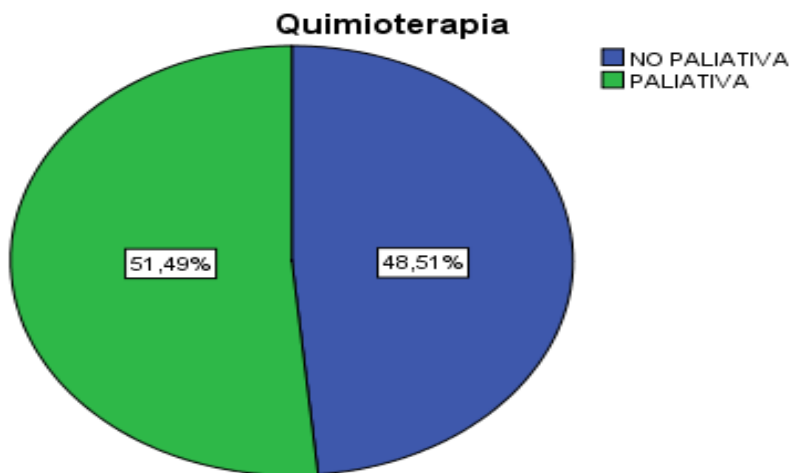


Figura 8. Tratamiento quimioterápico.

SÍNTOMAS DE INESTABILIDAD HEMODINÁMICA

Durante su estancia en planta, únicamente 27 pacientes presentaron síntomas de inestabilidad hemodinámica (26,73 % de los pacientes). De ellos, la mayoría (96'3%) se encontraban en estadio IV de enfermedad. Se aprecia en la figura 9 y tabla 12.

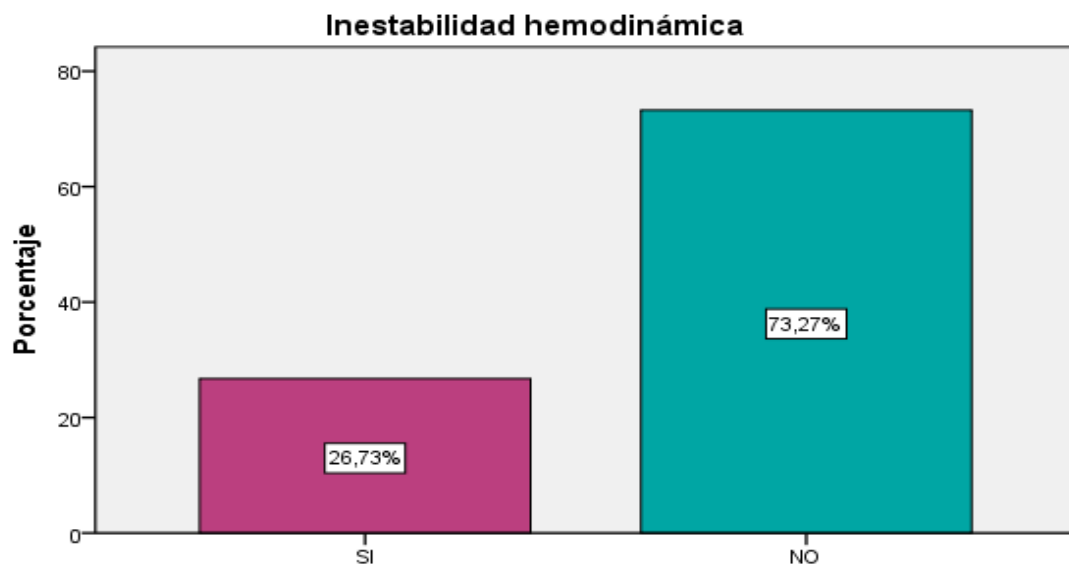


Figura 9. Síntomas de inestabilidad hemodinámica

		INESTABILIDAD HEMODINÁMICA	
		SI	NO
ESTADÍO AL	I-III	3'7%	4'1%
INGRESO	IV	96'3%	95'9%
TOTAL		100%	100%

Tabla 12. Síntomas de inestabilidad hemodinámica en relación con estadio al ingreso.

PROBABILIDAD DE ALTA AL INGRESO

El 72'28% presentaba baja probabilidad de alta al ingreso según los criterios del médico.

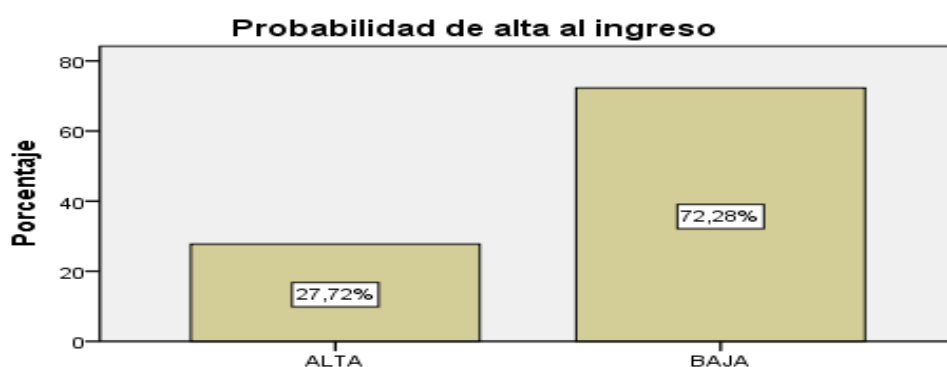


Figura 10. Probabilidad de alta al ingreso.

Entre los pacientes con edad mayor o igual a 65 años, el 80% presentaban baja probabilidad de alta al ingreso.

		Probabilidad de alta al ingreso		Total
		ALTA	BAJA	
EDAD	<65 AÑOS	17 (37%)	29 (63%)	46
	≥65 AÑOS	11 (20%)	44 (80%)	55
Total		28 (27'7%)	73 (72'3%)	101

Tabla 11. Probabilidad de alta al ingreso en relación con la edad de los pacientes.

La siguiente figura muestra que, de los pacientes con enfermedad oncológica en progresión (66,33%) la mayoría presentaban baja probabilidad de alta al ingreso, concretamente un 48,51%. (Figura 11)

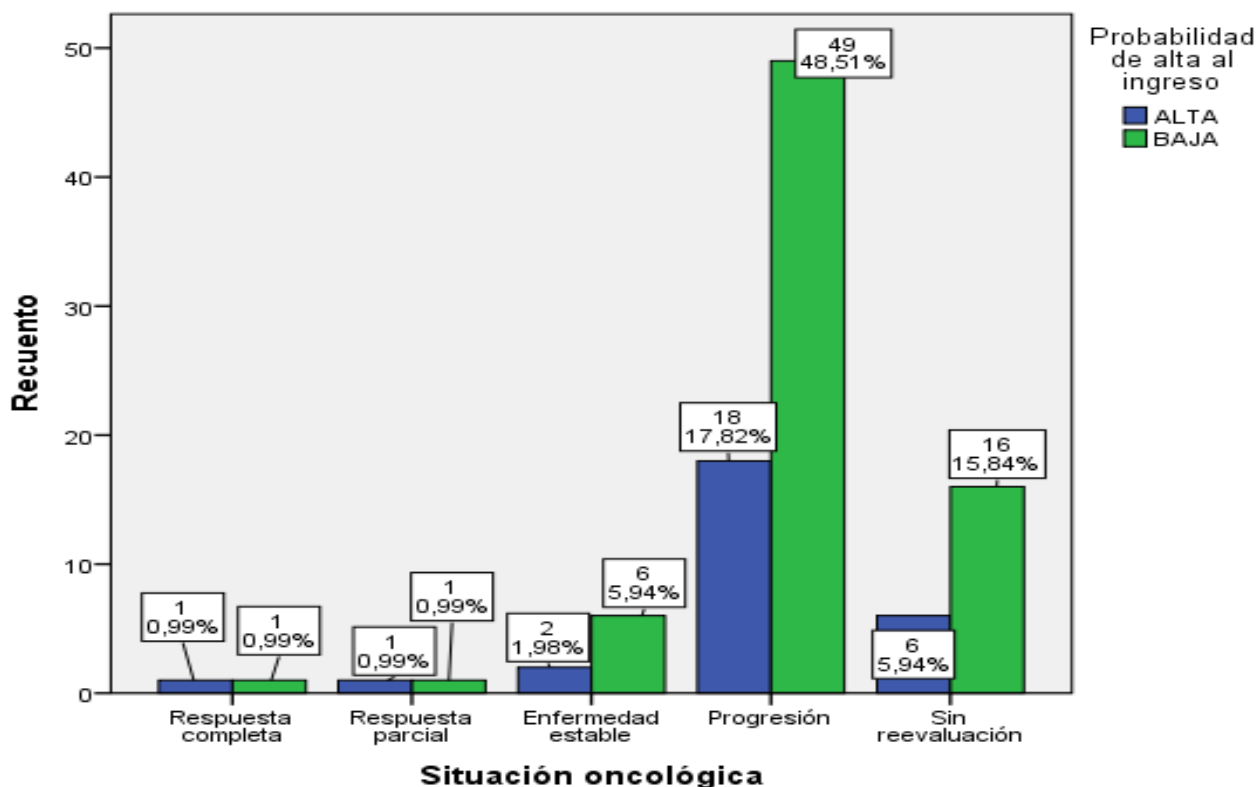


Figura 11. Situación oncológica en relación con probabilidad de alta al ingreso.

4.1.3. INFECCIONES Y USO DE ANTIMICROBIANOS

USO DE ANTIMICROBIANOS

De los 101 pacientes incluidos en la cohorte de estudio, 59 (58 %) fueron tratados con antibiótico durante su estancia en planta antes del fallecimiento y de ellos 54 (92%) recibieron antibiótico durante la última semana de vida.

La media de días entre la última dosis del antimicrobiano y el fallecimiento entre los pacientes que recibieron tratamiento fue de 3'5 días.

Además, de los pacientes que recibieron antibiótico 54 (92%), lo recibieron en la última semana de vida.

Se observa en la figura 12 y tabla 12.

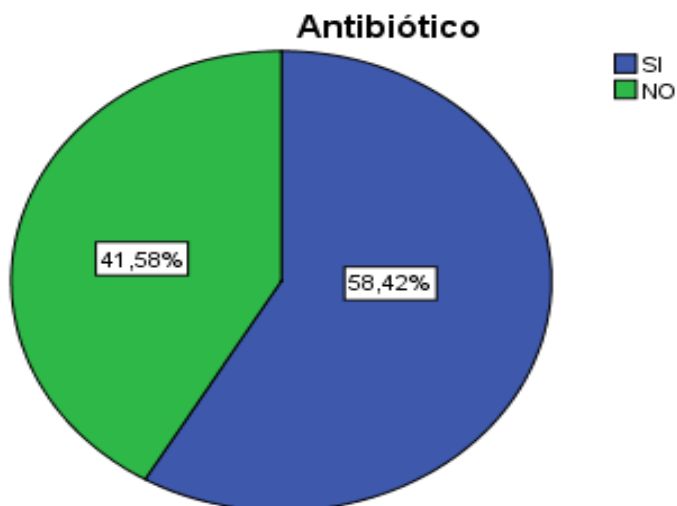


Figura 12. Frecuencia de uso de antibióticos

	Frecuencia	Porcentaje
7 días o menos	54	92%
Antibiótico Más de 7 días	5	8%
Total	59	100%

Tabla 12. Porcentaje de pacientes que recibieron antibiótico menos de una semana y más de una semana.

El antimicrobiano que fue usado con mayor frecuencia entre los pacientes que recibieron antibioterapia fue la amoxicilina-clavulánico (36'21%), seguido de piperacilina-tazobactam (13'79%), ceftriaxona (13'79%) y levofloxacino (13'79%). (Figura13)

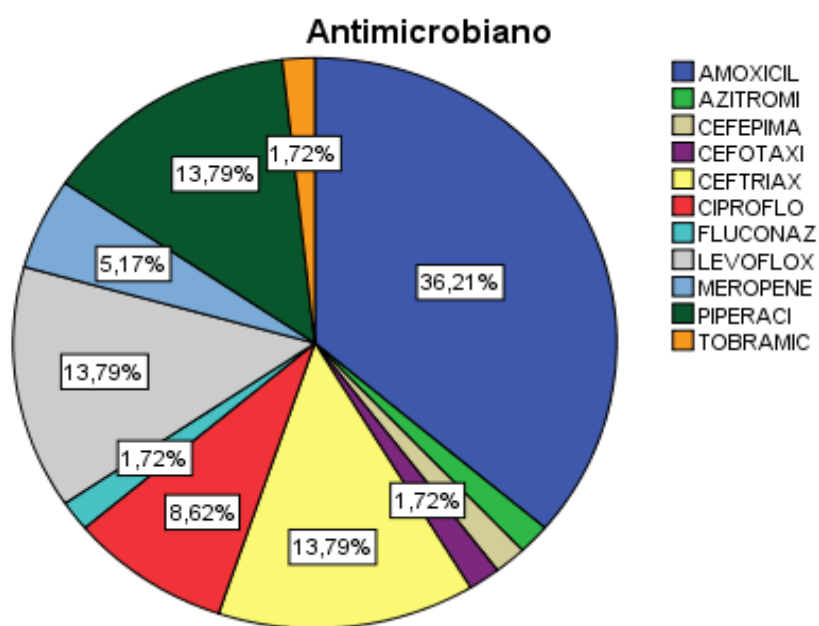


Figura 13. Antimicrobianos

Los antimicrobianos más frecuentemente empleados fueron aquellos clasificados como de tratamiento empírico en infecciones comunitarias (50'83%), antibióticos frente a pseudomonas (42'37%), y aquellos de espectro reducido (1'69%), antiSARM (1'69%) y antifúngicos. (1'69 %). (Figura 14).

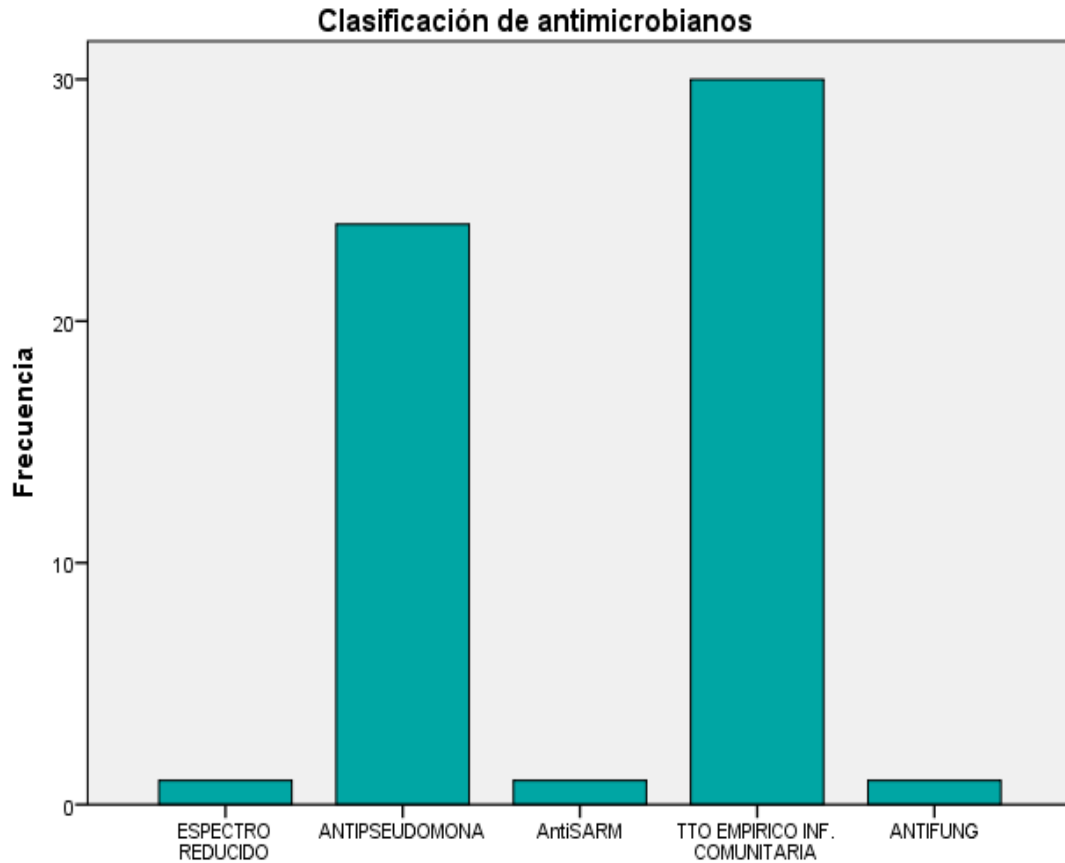


Figura 14. Clasificación de antimicrobianos.

FOCO DE SOSPECHA

El siguiente gráfico (figura 15) muestra que el foco de sospecha de infección fue en el 48'51% de los pacientes dudoso, seguido por el respiratorio (27'72%), abdominal (18'81%), urinario (3'96%), y finalmente la piel (0'99%).

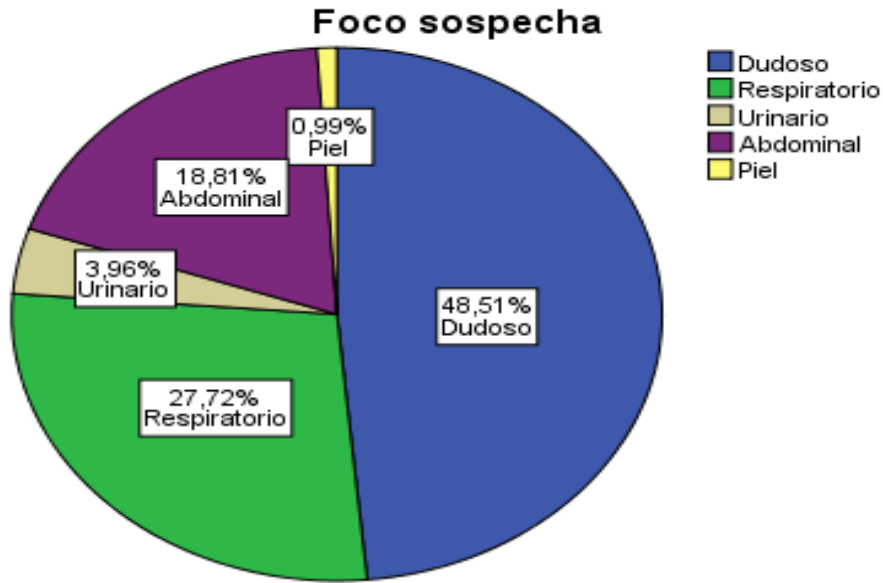


Figura 15. Foco de sospecha de infección

En la figura 16 se observa la relación entre el tumor primario y el foco de sospecha de infección.

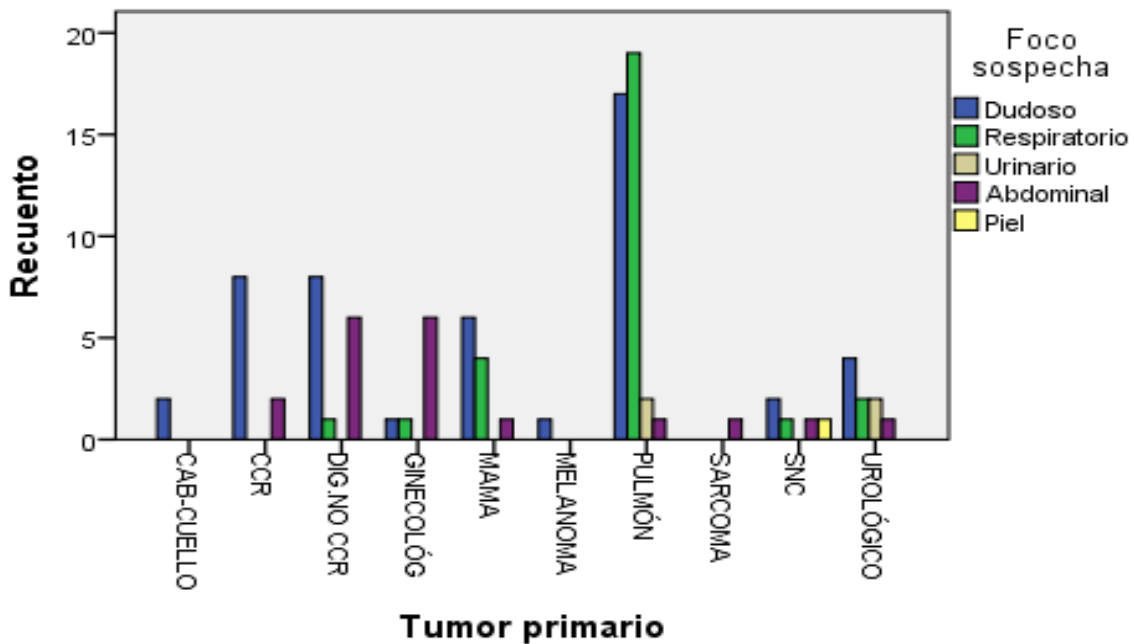


Figura 16. Relación entre tumor primario y foco de sospecha.

Se puede apreciar que en los tumores digestivos (digestivos no colorrectales y colorrectales) , ginecológicos y sarcomas, el foco de sospecha de infección más frecuente es el abdominal. Por otra parte, en tumores de pulmón y mama el más frecuentemente asociado fue el foco respiratorio. Y finalmente, en los urológicos el más frecuente fue el urinario y el respiratorio.

FOCO DE SOSPECHA Y TIPO DE ANTIMICROBIANO UTILIZADO

La siguiente tabla muestra el antibiótico más frecuentemente utilizado según el foco infeccioso de sospecha. El antibiótico más empleado fue la amoxicilina-clavulánico cuando la sospecha de infección era origen respiratorio (47'1%), urinario (66'7%) o piel (100%). Cuando la sospecha de infección era de origen abdominal los antibióticos más usados fueron amoxicilina- clavulánico (22'2%), meropenem (22'2%), piperacilina-tazobactam (22'2%) y ceftriaxona (22'2%).

	Foco de sospecha					Total
	No sospecha	Respiratorio	Urinario	Abdominal	Piel	
Amoxicilinaclav	9 (31%)	8 (47,1%)	2 (66,7%)	2 (22,20%)	1 (100%)	22 (37,30%)
Cefepime	1 (3,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,70%)
Tobramicina	1 (3,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Azitromicina	0 (0%)	1 (5,90%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,70%)
Meropenem	1 (3,4%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (22,20%)	0 (0%)	3 (5,10%)
Piperacilina-taz	6 (20,70%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (22,20%)	0 (0%)	8 (13,60%)
Ciprofloxacino	2 (6,90%)	2 (11,80%)	1 (33,30%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (8,50%)
Cefotaxima	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11,10%)	0 (0%)	1 (1,70%)
Ceftriaxona	4 (13,80%)	2 (11,80%)	0 (0%)	2 (22,20%)	0 (0%)	8 (13,60%)
Fluconazol	1 (3,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,70%)
Levofloxacino	4 (13,8%)	4 (23,50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (13,60%)
	29 (100%)	17 (100%)	3 (100%)	9 (100%)	1 (100%)	n= 59 (100%)

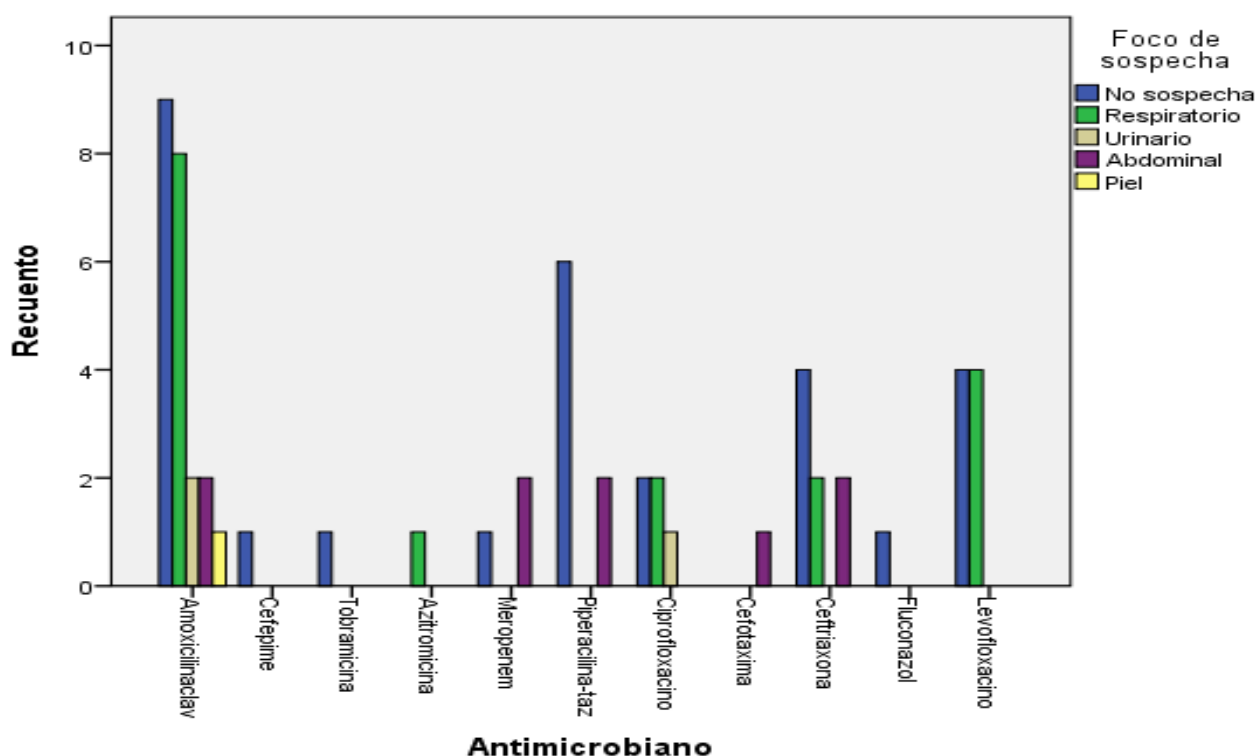


Tabla 13 y figura 17. Relación foco de sospecha y antimicrobiano.

Se observa un resumen del análisis descriptivo en la tabla 14 (ANEXO 1)

CULTIVOS

Se realizó hemocultivo en 23 pacientes (23%), urocultivo en 12 pacientes (12%), coprocultivo en 7 pacientes (7%) y cultivo de esputo en 10 (10%).

Las bacterias aisladas en los hemocultivos positivos fueron *Escherichia coli*(2), *Pseudomona aeruginosa* (1), *Streptococcus pyogenes* (1), *Salmonella especies*(1), *Bacteroides uniformis*(1), *Clostridium perfringens* (2) y *Enterococo faecalis* (1).

Los urocultivos 4 resultaron positivos para SARM (1), *Klebsiella pneumoniae* (1), *Escherichia coli* (2). En el coprocultivo que resultó positivo se halló *Salmonella arizona*. En el cultivo de esputo positivo se observó desarrollo de *Pseudomona aeuroginosa*(1) y *Candida* (1).

MUESTRA	n=101
HEMOCULTIVO	
Negativo	14 (13'9%)
Positivo	9 (8'88%)
No extraído	78 (77'22%)
UROCULTIVO	
Negativo	8 (7'9%)
Positivo	4 (4%)
No extraído	89 (88'1%)
COPROCULTIVO	
Negativo	6 (5'9%)
Positivo	1(1%)
No extraído	94 (93'1%)
ESPUTO	
Negativo	8(7'9%)
Positivo	2(2%)
No extraído	91 (90'1%)

Tabla 15. Estudios microbiológicos

4.2 ANÁLISIS INFERENCIAL

Se ha analizado la relación entre el uso de antimicrobianos en los últimos días de vida y la edad de los pacientes, el estado funcional (ECOG), estado de enfermedad oncológica según criterios RECIST, si llevaban en ese momento tratamiento con quimioterapia paliativa o no, la probabilidad de alta al ingreso y la inestabilidad hemodinámica.

RELACION ENTRE EDAD Y USO DE ANTIBIÓTICOS

Entre aquellos que recibieron antibiótico separando por edad, se observó que el 52'5% de los que llevaron antibiótico eran ≥ 65 años y el 47'5% eran menores de 65 años. No se hallaron resultados estadísticamente significativos.

		Antibiótico		Total
		SI	NO	
Edad	<65 AÑOS	28 (47'5%)	18 (42'9%)	46 (45'5%)
	≥ 65 AÑOS	31 (52'50%)	24 (57'10%)	55 (54'5%)
Total		59 (100%)	42 (100%)	101 (100%)
p-valor 0'647				

Tabla 16. *Uso de antibióticos y edad*

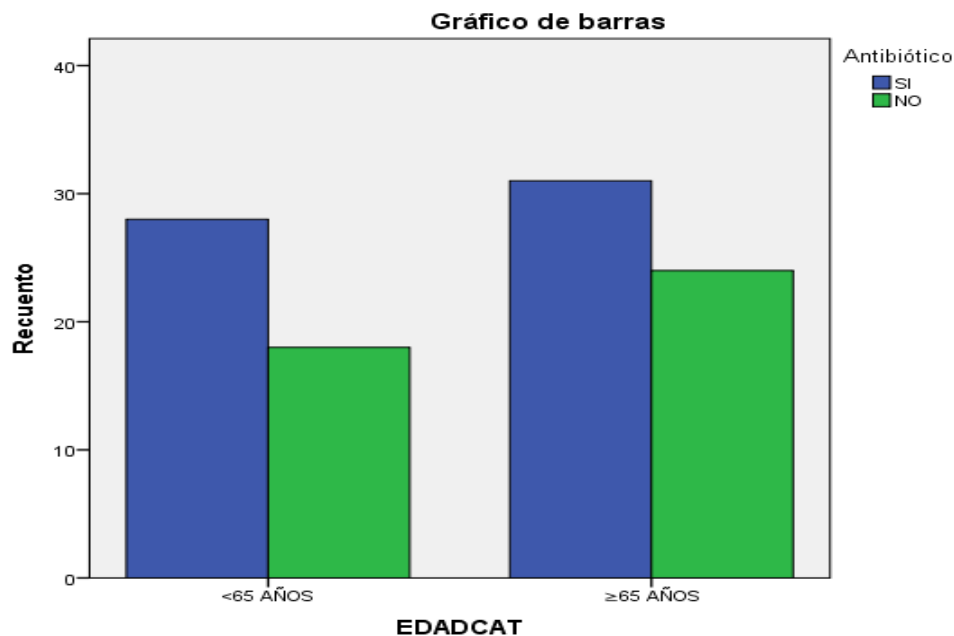


Figura 18. *Uso de antibióticos y edad*

RELACIÓN ENTRE ECOG Y USO DE ANTIMICROBIANO

El 66'1% de los pacientes que llevaron antibiótico durante su estancia en planta presentaban un ECOG ≥ 2 y sólo un 20'3% de los pacientes con antibiótico tenían ECOG < 2 . No se observó relación significativa entre uso de antimicrobianos y estadio funcional.

	Antibiótico		Total
	SI	NO	
ECOG < 2	16 (27'11%)	15 (35'71%)	31 (30'7%)
ECOG ≥ 2	43 (72'89%)	27 (64'29%)	70 (69'3%)
Total	59 (100%)	42 (100%)	101 (100%)
p-valor 0'356			

Tabla 17. *Uso de antibióticos y ECOG*

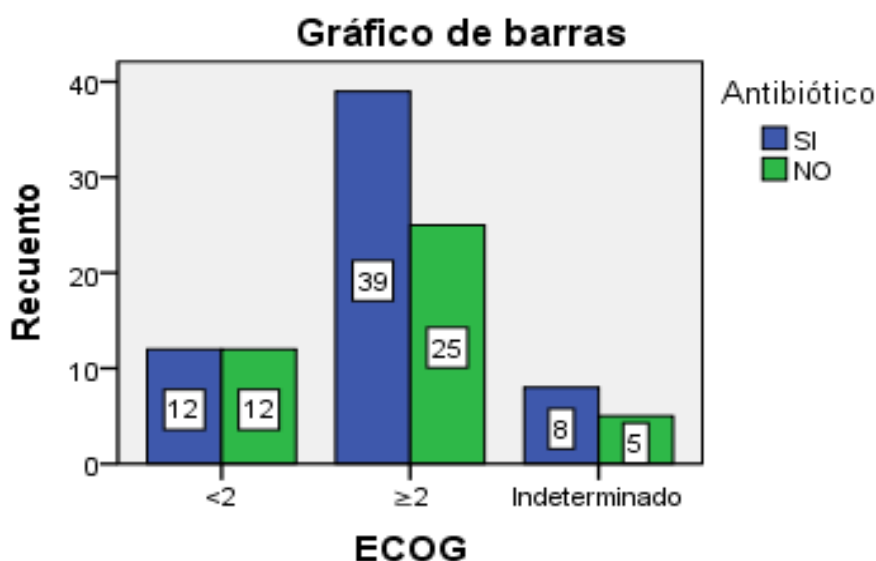


Figura 19. *Uso de antibióticos y ECOG*

RELACIÓN ENTRE ESTADIO DE ENFERMEDAD AL INGRESO Y USO DE ANTIMICROBIANO

El 93'2% de los pacientes que recibieron antibiótico presentaban estadio IV de enfermedad al ingreso y sólo un 9'8% estadio I-III. Con un valor de p de 0'085 no se encuentra relación estadísticamente significativa.

		Antibiótico		Total
		SI	NO	
Estadio al ingreso	I-III	4 (6'8%)	0 (0%)	4(4%)
	IV	55 (93'20%)	42 (100%)	97 (96%)
Total		59 (100%)	42 (100%)	101 (100%)
p-valor 0'085				

Tabla 18. *Uso de antibióticos y estadio al ingreso*

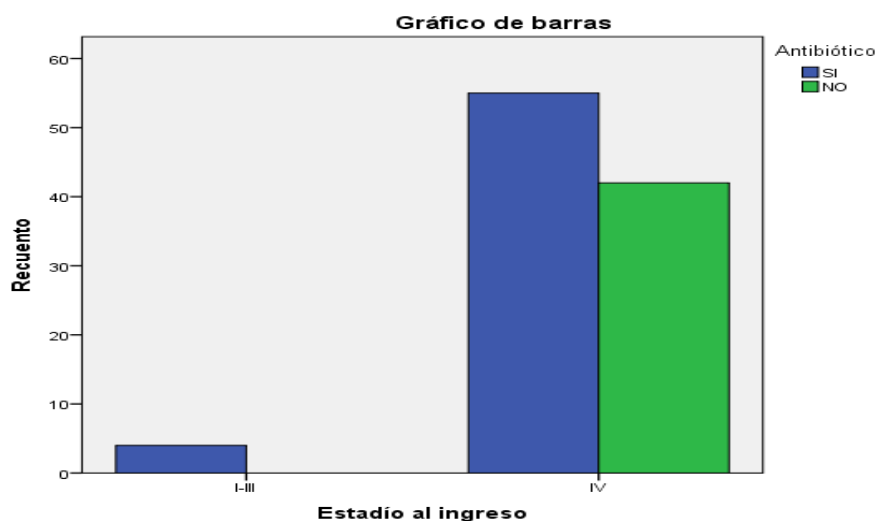


Figura 20. *Uso de antibióticos y estadio al ingreso*

RELACIÓN ENTRE QUIMIOTERAPIA Y USO DE ANTIMICROBIANO

El 50'8% de los pacientes que recibieron antibiótico se encontraban en tratamiento con quimioterapia paliativa concomitante y un 49'2% no estaban recibiendo tratamiento quimioterápico paliativo al ingreso. Con un valor de p de 0'879 no se encuentra relación estadísticamente significativa.

		Antibiótico		Total
		SI	NO	
Quimioterapia	NO PALIATIVA	29 (49'2%)	20 (47'6%)	49 (48'5%)
	PALIATIVA	30 (50'8%)	22 (52'4%)	52 (51'5%)
Total		59 (100%)	42 (100%)	101 (100%)
p-valor 0'879				

Tabla 19. *Uso de antibióticos y quimioterapia.*

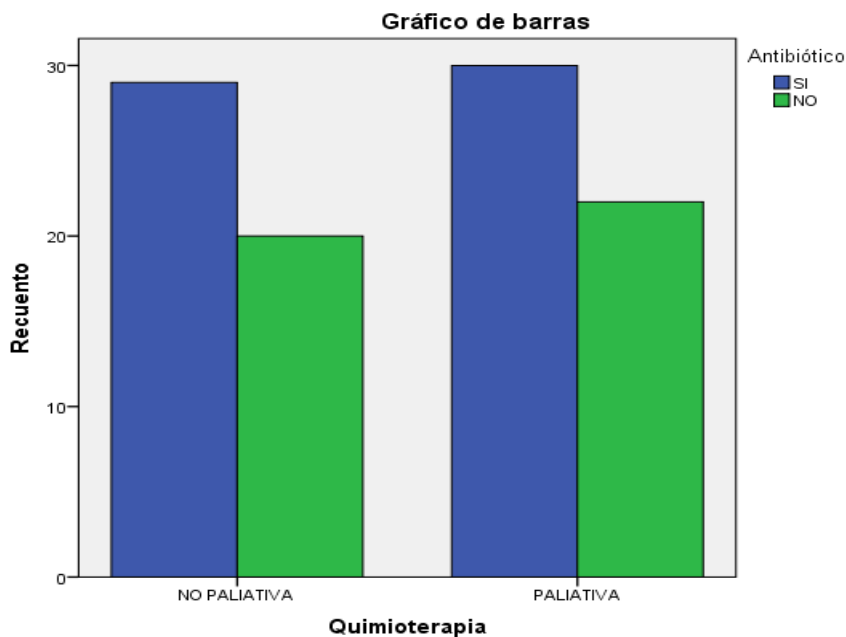


Figura 21. *Uso de antibióticos y quimioterapia.*

SITUACION ONCOLÓGICA Y USO DE ANTIMICROBIANO

Considerando como respuesta: enfermedad estable, respuesta parcial y completa y no respuesta: aquellos que estaban en progresión se observó que:

El 81'64 % de los que recibieron antibiótico se encontraban en progresión de su enfermedad oncológica según la última evaluación de su enfermedad. Sólo el 18'36% de los que recibieron antibiótico se encontraban en respuesta de su enfermedad oncológica. Con un valor de p de 0'315 no se encuentra relación estadísticamente significativa.

		Antibiótico		Total
		SI	NO	
Respuesta	SI	9 (18'36%)	3 (10%)	12 (15'19%)
	NO	40 (81'64%)	27 (90%)	67 (84'81%)
Total		49 (100%)	30 (100%)	79 (100%)
p-valor 0'315				

Tabla 20. *Uso de antibióticos y situación oncológica.*

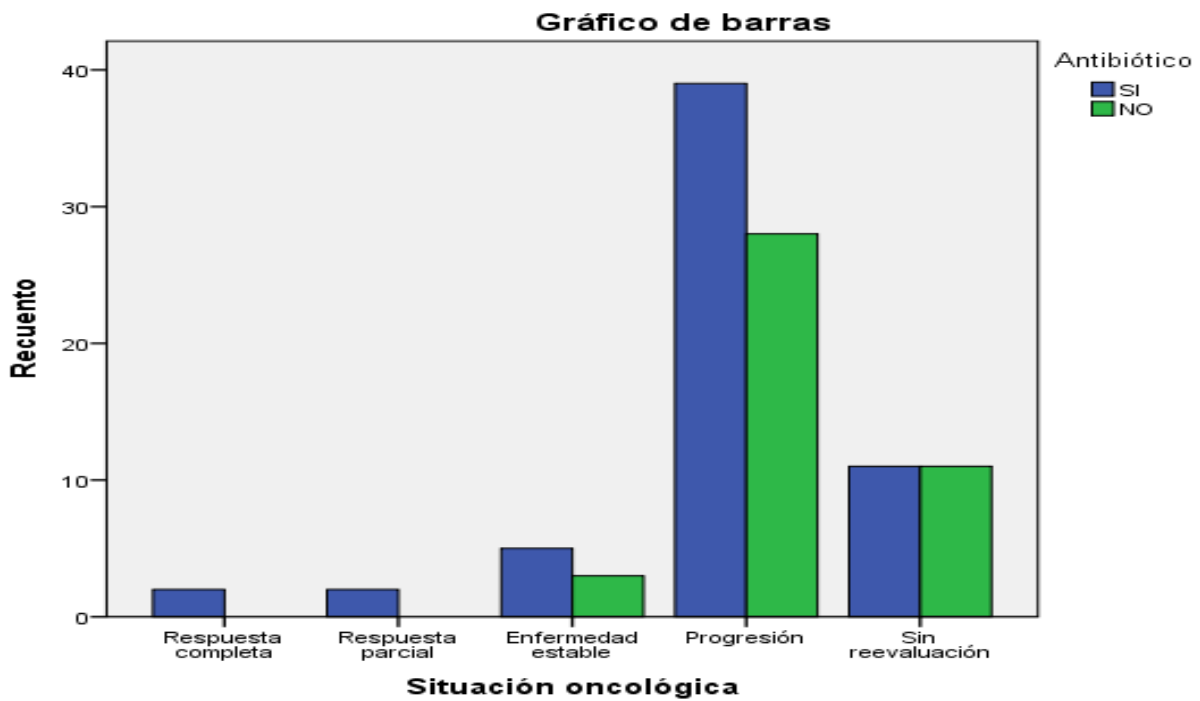


Figura 22. Uso de antibióticos y situación oncológica.

RELACIÓN ENTRE PROBABILIDAD DE ALTA AL INGRESO Y USO DE ANTIMICROBIANO

El 69'5% de los que recibieron antibioterapia presentaban baja probabilidad de alta al ingreso. Únicamente el 30'5% tenía alta probabilidad de alta en el momento del ingreso hospitalario. Con un valor de p de 0'459 no se encuentra relación estadísticamente significativa entre ambas variables.

		Antibiótico		Total
		SI	NO	
Probabilidad de alta al ingreso	ALTA	18 (30'5%)	10 (23'8%)	28 (27'7%)
	BAJA	41 (69'50%)	32 (76'20%)	73 (72'3%)
Total		59 (100%)	42 (100%)	101 (100%)
p-valor 0'459				

Tabla 21. Uso de antibióticos y probabilidad de alta al ingreso.

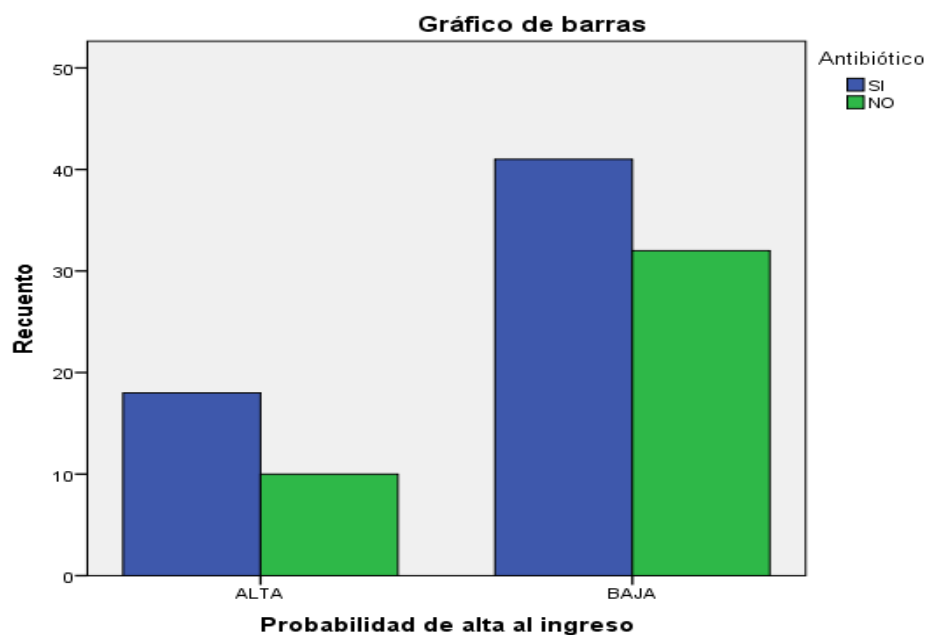


Figura 23. Uso de antibióticos y probabilidad de alta al ingreso.

RELACIÓN ENTRE INESTABILIDAD HEMODINÁMICA Y USO DE ANTIMICROBIANO

El 72'9% de los pacientes que recibieron antibiótico no presentaban inestabilidad hemodinámica y sólo el 27'1% presentaron síntomas de inestabilidad. Con un valor de p de 0'917 no se encuentra relación estadísticamente significativa.

		Antibiótico		Total
		SI	NO	
Inestabilidad hemodinámica	SI	16 (27'1%)	11 (26'20%)	27 (26'7%)
	NO	31 (72'90%)	31 (73'80%)	74 (73'3%)
Total		59 (100%)	42 (100%)	101 (100%)
p-valor 0'917				

Tabla 22. Uso de antibióticos e inestabilidad hemodinámica

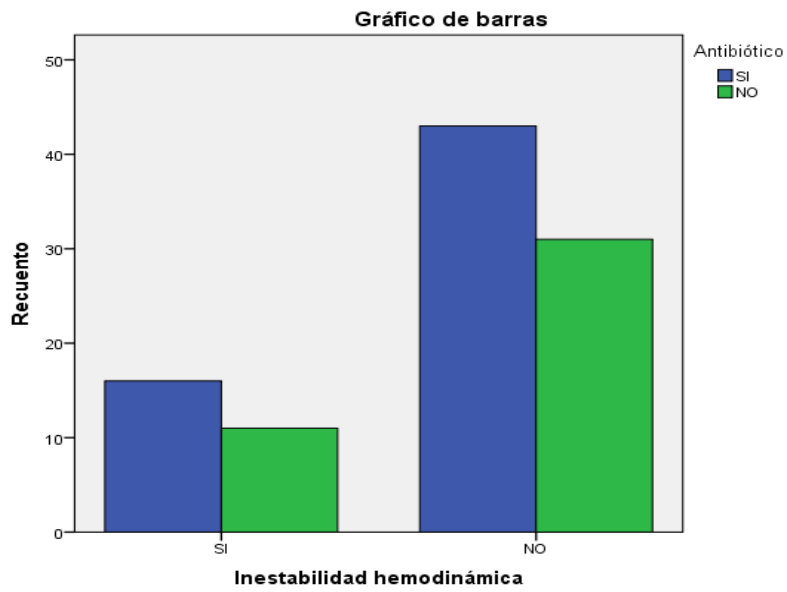


Figura 24. *Uso de antibióticos y probabilidad de alta al ingreso.*

En la tabla 23 (ANEXO 2) se muestra como dichas variables se relacionan con el uso de antimicrobianos, aunque no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos.

4. DISCUSIÓN

Nuestro estudio se basa en una cohorte retrospectiva de 101 pacientes que fallecieron durante el último año en la planta de Oncología Médica con el fin de realizar un análisis descriptivo de las características clínicas de dichos pacientes así como la frecuencia de uso de antibioterapia al final de la vida y su posible relación con determinadas variables. La mayoría de los estudios hasta el momento, son de carácter retrospectivo. Es bien conocido que el estudio que aporta mayor evidencia científica es el ensayo clínico controlado aleatorizado pero los estudios con “real world data” permiten obtener datos valiosos para la práctica clínica asistencial.

La edad media de los pacientes incluidos fue de 65 años distribuidos en una proporción bastante similar de hombres (54´5%) y mujeres (45´5%), datos que coinciden con los mostrados según Merel et.al en su estudio sobre una cohorte retrospectiva que incluyó a 1881 pacientes. En nuestra cohorte, la mayoría de los pacientes presentaban ECOG \geq 2 sin encontrar diferencias en cuanto a edad o sexo, se encontraban en estadio IV de su enfermedad oncológica, más de la mitad presentaban progresión de su cáncer según los últimos estudios de imagen de reevaluación, a su vez la mitad estaban en tratamiento quimioterápico paliativo y en el momento del ingreso hospitalario la gran mayoría tenían según el criterio del médico que les atendiera en ese momento, baja probabilidad de alta. Estos datos, muestran que los pacientes incluidos en nuestro estudio, eran enfermos terminales, con enfermedad avanzada, progresiva e incurable, pluripatológicos, con escasa posibilidad de tratamiento curativo específico, y por ende con pronóstico de vida inferior a los 6 meses. En este sentido, atendiendo a las características de nuestros pacientes, el objetivo en esta fase de sus vidas, debería ser en gran medida, un alivio sintomático evitando en muchos de ellos terapias invasivas y cruentas, persiguiendo en todo momento el confort.

En nuestro estudio, el tumor más frecuente fue el de pulmón (38´6%), seguido de tumores gastrointestinales (14´9%) y mama (10´9%). Dichos resultados coinciden con el de Helde-Frankling et al (8), donde en su cohorte de 160 pacientes, el cáncer más común fue el de pulmón (32 casos), seguidos de gastrointestinales (29 casos) y mama (19 casos). En Vitteta et al. (9), los tumores genitourinarios superaron en frecuencia al cáncer de mama.

En cuanto a la frecuencia de utilización de antibioterapia, el 58% de nuestros pacientes recibieron algún tipo de antimicrobiano y de ellos un 92% durante la última semana de vida. Dicha estimación coincide con la de otros estudios (1),(5),(13), (8). Estos resultados, confirman la elevada prevalencia de uso de antibióticos al final de la vida. Según Furuno et al. (4), en un estudio realizado en pacientes hospitalizados con cáncer

avanzado que fallecieron en el hospital, sólo aproximadamente el 70% de los pacientes que recibieron antibioterapia cumplían criterios clínicos de infección. Observaron que tener un diagnóstico de cáncer se asociaba de manera independiente con la prescripción de antibióticos y una de las hipótesis que barajaban era porque en pacientes oncológicos se tiende a evitar otras formas de tratamiento más agresivas y los clínicos en cierto modo, se sienten obligados a tratar infecciones potencialmente tratables.

Atendiendo a la distribución de la infección según sitio, en nuestra cohorte el foco de sospecha de infección más frecuente fue dudoso seguido del respiratorio (27.7%), abdominal (18.81%) y urinario (3.96%). Se observan ciertas diferencias con el estudio de Vitteta et. al (9), en el que las infecciones urinarias fueron las más frecuentes siendo responsables de cerca de 35% a 45% de todas las infecciones nosocomiales seguidas de neumonías (20%) y las infecciones del sitio quirúrgico (24%). Esto se podría explicar porque hemos incluido la posibilidad de foco desconocido entre las de sospecha al ingreso (si no hubiera foco desconocido, seguro que se hubiera elegido la infección urinaria como la más frecuente de sospecha) Los tipos de infecciones, el uso de antimicrobianos empleados y los organismos encontrados en los cultivos positivos coinciden en parte con los de otros estudios (5), (9), (8). En nuestro estudio las infecciones respiratorias, abdominales y urinarias constituyen la gran mayoría. En los estudios previamente mencionados, las urinarias y las de la piel superan a las abdominales. *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa* y *Clostridium perfringens* fueron los gérmenes más frecuentemente aislados en los cultivos positivos. En estudios (5), (9) y (8), destacan *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* y *Staphylococcus epidermidis* como los gérmenes más frecuentes. Este patrón parecido de infecciones sugiere que los pacientes con cáncer avanzado presentan patrones comunes de infección durante su fase final de enfermedad, posiblemente por la alta frecuencia hospitalaria, portadores de sondas urinarias, uso de reservorios subcutáneos...etc.

En cuanto al antibiótico más frecuentemente empleado, en nuestro caso destaca el uso de amoxicilina-clavulánico tanto cuando la sospecha de infección era respiratoria, urinaria o de piel seguido de piperacilina-tazobactam. En los estudios antes mencionados, tiene gran importancia del mismo modo, el empleo de amoxicilina-clavulánico para infecciones respiratorias, en cambio para las urinarias, el antibiótico más utilizado era trimetoprim/sulfametoxazol. Estos datos muestran que en nuestro hospital hay mucha tendencia a usar antibióticos frente a anaerobios y pseudomona aeruginosa, así clasificados por espectro de acción destacó el empleo de antibióticos utilizados en infección comunitaria y los antipseudomona. Esto podría estar influenciado seguramente por la alta tasa de reingresos o tratamiento antibiótico previo con fracaso anterior al ingreso.

Como cabría esperar, en los tumores digestivos el foco de sospecha de infección más frecuente fue el abdominal, en los de pulmón fue el respiratorio y en los urológicos fue el tracto urinario.

Son pocos los estudios encontrados por el momento que analicen las características clínicas de los pacientes que reciben antibioterapia al final de la vida, por lo que establecer comparaciones es complicado. Nuestro estudio, sin embargo, nos ha permitido conocer estas características. La mayoría de ellos tenían 65 años o más, presentaban ECOG ≥ 2 , es decir, eran pacientes sintomáticos con moderada-marcada limitación en la actividad física, con estadio IV de enfermedad al ingreso, en progresión según el último control radiológico y con baja probabilidad de alta en el momento del ingreso hospitalario. Dichos factores, en especial el estadio funcional (ECOG ≥ 2), es un factor predictor independiente de complicaciones que se debe tener en cuenta en este grupo de pacientes. En nuestro caso, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos al relacionar dichas variables con la administración de antibioterapia. Esto se debe a que en etapas finales de la vida, el perfil clínico de los pacientes que fallecen es muy similar y por tanto es difícil hallar diferencias significativas.

Tampoco se halló asociación entre uso de antibioterapia y tratamiento con quimioterapia paliativa, es decir el hecho de que el paciente estuviera recibiendo o no quimioterapia paliativa en el momento del ingreso no resultó ser factor independiente para que el clínico prescribiera antibioterapia a ese paciente.

En cuanto a la relación entre inestabilidad hemodinámica y uso de antibioterapia, aquellos que no la presentaban fueron los que recibieron antibioterapia con mayor frecuencia. Aunque no se obtuvo asociación estadísticamente significativa, dicha observación podría deberse a que pacientes con mayor inestabilidad hemodinámica (estado mental deteriorado, taquipnea, hipotensión), presentaban mayor probabilidad de evolución desfavorable y que por tanto en ellos, se optó por control sintomático atendiendo a que eran pacientes no subsidiarios a terapias invasivas con enfermedad avanzada, incurable y mal pronóstico a corto plazo.

Nuestros resultados confirman que los enfermos terminales son propensos a contraer infecciones en la fase final de su enfermedad condicionados por diversos factores: astenia, deterioro inmunológico, inmovilidad y uso de material (ej, sondaje urinario..).

Sería interesante estudios que analicen si el uso de antibióticos al final de la vida supone un alivio sintomático en determinadas infecciones. En nuestro estudio, esta valoración constituye una de las principales limitaciones. En estudios previos, la valoración del alivio sintomático tras antibioterapia, Helde-Frankling et al. (8) alcanza el 40% de pacientes terminales. En el estudio de Kim et al (26), se obtuvo mejoría sintomática en solo el 15% de pacientes, pero el 48% de los pacientes con fiebre

experimentaron mejoría clínica. También se ha constatado según el estudio de White et al. (21) que el uso de antibióticos mejoraba los síntomas en infecciones del tracto urinario pero resultaban menos efectivos en otras infecciones incluyendo bacteriemia y sepsis.

Es probable así que los antibióticos al final de la vida puedan prolongar la supervivencia, pero pueden llegar a aumentar el discomfort cuando la muerte es inminente, por un lado podrían prolongar el proceso de morir y por otra parte paradójicamente incrementar la percepción personal de sufrimiento. Los resultados tan dispares entre los distintos estudios muestran lo difícil que es saber si el paciente se está muriendo o está padeciendo un deterioro temporal debido a la infección. Además el sistema inmune en pacientes terminales está probablemente más deteriorado y la eficacia de la antibioterapia podría verse en estos casos reducida. No obstante, existen ciertas limitaciones inherentes a los estudios retrospectivos ya que el criterio utilizado para definir la respuesta al antibiótico administrado depende de un adecuado registro médico. Además son pacientes plurisintomáticos, por lo que es difícil discernir si el síntoma es propiamente secundario a la infección o a su enfermedad de base.

Idealmente el manejo de infecciones en este tipo de pacientes se debe llevar a cabo por parte de un equipo multidisciplinar, en el que resulta recomendable la implicación de un especialista en enfermedades infecciosas familiarizado con las infecciones en pacientes inmunodeprimidos. También es recomendable la instauración de un programa institucional de vigilancia y optimización de tratamiento antimicrobiano para asegurar un uso apropiado de los antibióticos y antifúngicos.

Parece importante y necesario seguir alguna metodología que facilite la toma de decisiones en el manejo de pacientes oncológicos sobre el uso de antibióticos. En resumen, y atendiendo a los datos obtenidos en estudios previos y recientes a cerca de este tema, se proponen los siguientes pasos:

- Valorar la situación basal del paciente y el pronóstico de la enfermedad.
- Tomar decisiones centradas en el paciente.
- Definir los objetivos del tratamiento.
- Compartir la toma de decisiones con todos los profesionales sanitarios implicados en los cuidados y con el propio paciente y familiares.

5.1-LIMITACIONES

Las limitaciones de este estudio incluyen el hecho de que se trata de un estudio retrospectivo con una pequeña población de pacientes recogidos en un único centro hospitalario durante un corto periodo de tiempo. Especialmente, los pocos casos de cada tipo histológico de tumor primario, hacen menos fiable el análisis por subgrupos.

Por tanto, los resultados obtenidos no pueden considerarse representativos para su aplicación en una población más amplia.

Otro de los puntos a señalar, es que el foco de infección muchas veces es difícil de determinar. Por ejemplo, un urocultivo o un esputo positivo, no siempre indica necesariamente infección urinaria o neumonía respectivamente. Por ello, los datos referidos al foco de sospecha de infección deben ser interpretados con cautela.

Hay que mencionar, que ciertas variables analizadas en nuestro trabajo (probabilidad de alta al ingreso, indicación de antibioterapia) se basan en algunos casos, en el criterio médico y en notas clínicas subjetivas por lo que podrán variar en función del médico implicado. Existe por tanto, cierta heterogeneidad en la medición de uso de antimicrobiano.

No obstante, el presente estudio ayuda a conocer el perfil clínico de pacientes que reciben antimicrobianos al final de la vida, así como su frecuencia de utilización y patrón de antimicrobianos empleados atendiendo a sospecha de infección, tumor primario y determinadas variables clínicas analizadas en dicho trabajo. Con estos datos, puede orientar en la toma de decisiones y mejorar la atención a los pacientes que se encuentran al final de la vida. Serían necesarios estudios prospectivos futuros que ayuden a un mejor manejo de estos pacientes. Así los investigadores deberían considerar la necesidad de justificar un ensayo aleatorio cuidadosamente diseñado que compare el control sintomático y la supervivencia entre pacientes con enfermedad avanzada que reciben antimicrobianos frente a cuidados paliativos de alta calidad por sospecha de infecciones.

6. CONCLUSIONES

1. La población que recibe antimicrobianos al final de la vida es bastante homogénea en cuanto a sus características clínicas.
2. Los pacientes fallecidos con cáncer en estadio avanzado presentan una alta incidencia de infecciones con alta frecuencia de empleo de antimicrobianos.
3. El perfil clínico de pacientes con antibioterapia al final de la vida corresponde a un varón con edad media de 65 años, con ECOG ≥ 2 , tumor de pulmón en estadio avanzado, en progresión y con baja probabilidad de alta en el momento del ingreso.
4. El foco infeccioso de sospecha principal en este tipo de pacientes es el respiratorio. El antimicrobiano usado con mayor frecuencia es la amoxicilina-clavulánico y el germen más frecuentemente aislado en los cultivos positivos es *Escherichia coli*.
5. No se encuentra relación estadísticamente significativa entre el uso de antibioterapia y edad, estadio funcional (ECOG), situación oncológica, quimioterapia, probabilidad de alta al ingreso e inestabilidad hemodinámica.
6. Los antibióticos constituyen uno de los grupos de fármacos más utilizados en pacientes con neoplasias en estadio avanzado. Su empleo en los últimos días de vida continúa generando cuestiones sobre su indicación y resultados.
7. Son necesarios estudios prospectivos posteriores que ayuden a clarificar el papel de los antibióticos en pacientes al final de la vida.

7. ANEXOS

Anexo 1

Estudio de las características demográficas, oncológicas y microbiológicas		
Edad	65,32	
Sexo		
Varones	54'5%	
Mujeres	45'5%	
ECOG		
Menor de 2	23'76%	
Mayor o igual a 2	63'37%	
Indeterminado	12'87%	
Situación oncológica		
Controlada	11'88%	
En progresión	66'34%	
Sin reevaluación	21'78%	
Tratamiento quimioterapia paliativa		
Si	53%	
No	47%	
Localización tumor primario		
Pulmón	38'6%	
Colorrectal	9'9%	
Mama	10'9%	
Digestivos no colorrectales	14'9%	
Urológicos	8'9%	
Foco infeccioso de sospecha		
Respiratorio	27'72%	
Abdominal	18'8%	
Urinario	3'96%	
Probabilidad de alta al ingreso		
Baja	72'28%	
Alta	27'72%	
Antibióticos durante el ingreso		
Si	58'42%	
	Antibióticos últimos 7 días	92%
	Antibióticos previamente	8%
No	41'58%	

Tabla 14. Estudio de las características demográficas, oncológicas y microbiológicas

Anexo 2

		ANTIBIÓTICO		P Chi Cuadrado de Pearson
		SI N=59	NO N=42	
ECOG	<2	12 (29'3%)	12 (28'6%)	0'631
	≥ 2	39 (66'1%)	25 (59'5%)	
	Indeterminado	8 (13'6%)	5 (11'9%)	
ESTADÍO AL INGRESO	I-III	4 (6'8%)	0 (0%)	0'085
	IV	55 (93'2%)	42 (100%)	
QUIMIOTERAPIA	NO PALIATIVA	29 (49'2%)	20 (47'6%)	0'879
	PALIATIVA	30 (50'8%)	22 (52'4%)	
RESPUESTA ONCOLÓGICA	SI (enfermedad estable, respuesta parcial y completa)	9 (18'36%)	3 (27%)	0'315
	NO (en progresión)	40 (81'64 %)	27 (90%)	
EDAD	< 65 AÑOS	28 (47'5%)	18 (42'9%)	0'647
	≥ 65 AÑOS	31 (52'5%)	24 (57'1%)	
PROBABILIDAD DE ALTA AL INGRESO	ALTA	18 (30'5%)	10 (23'8%)	0'459
	BAJA	41 (69'5%)	32 (76'2%)	
INESTABILIDAD HEMODINÁMICA	SI	16 (27'1%)	11 (26'2%)	0'917
	NO	43 (72'9%)	31 (73'8%)	

Tabla 23. Relación uso antimicrobianos con todas las variables

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Juthani-Mehta M, Malani PN, Mitchell SL. Antimicrobials at the End of Life: An Opportunity to Improve Palliative Care and Infection Management. *JAMA*. 2015 Nov 17; 314(19):2017-8.
2. Thompson AJ, Silveira MJ, Vitale CA, Malani PN. Antimicrobial use at the end of life among hospitalized patients with advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care*. 2012 Dec; 29(8):599-603.
3. Alonso A, Mora M. El tratamiento de las infecciones al final de la vida. ¿Puede estar indicada la adecuación del esfuerzo terapéutico?. *Eidon*. 2015; 44:4-14.
4. Furuno JP, Noble BN, Horne KN, McGregor JC, Elman MR, Bearden DT, Walsh EW, Fromme EK. Frequency of outpatient antibiotic prescription on discharge to hospice care. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Sep; 58(9):5473-7.
5. Reinbolt RE, Shenk AM, White PH, Navari RM. Symptomatic treatment of infections in patients with advanced cancer receiving hospice care. *J Pain Symptom Manage*. 2005 Aug; 30(2):175-82.
6. Merel SE, Meier CA, McKinney CM, Pottinger PS. Antimicrobial Use in Patients on a Comfort Care Protocol: A Retrospective Cohort Study. *J Palliat Med*. 2016 Nov; 19(11):1210-1214.
7. Chen LK, Chou YC, Hsu PS, Tsai ST, Hwang SJ, Wu BY, Lin MH, Chen TW. Antibiotic prescription for fever episodes in hospice patients. *Support Care Cancer*. 2002 Oct; 10(7):538-41.
8. Helde-Frankling M, Bergqvist J, Bergman P, Björkhem-Bergman L. Antibiotic Treatment in End-of-Life Cancer Patients-A Retrospective Observational Study at a Palliative Care Center in Sweden. *Cancers (Basel)*. 2016 Sep 6; 8(9).
9. Vitetta L, Kenner D, Sali A. Bacterial infections in terminally ill hospice patients. *J Pain Symptom Manage*. 2000 Nov; 20(5):326-34.
10. Nagy-Agren S, Haley H. Management of infections in palliative care patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2002 Jul; 24(1):64-70.
11. Mirthosseini, M, Oneschuk, D, Hunter, B, Hanson, J, Quan, H, Amigo, P. The role of antibiotics in the management of infection-related symptoms in advanced cancer patients. *J Palliat Care*. 2006; 22(2):69-74.

12. Abduh Al-Shaqi M, Alami AH, Zahrani AS, Al-Marshad B, Muammar AB, The pattern of antimicrobial use for palliative care in-patients during the last week of life. *Am J Hosp Palliat Care*. 2012 Feb;29(1):60-3.
13. Albrecht JS, McGregor JC, Fromme EK, Bearden DT, Furuno JP. A nationwide analysis of antibiotic use in hospice care in the final week of life. *J Pain Symptom Manage*. 2013 Oct;46(4):483-90.
14. Rosenberg JH, Albrecht JS, Fromme EK, Noble BN, McGregor JC, Comer AC, Furuno JP. Antimicrobial use for symptom management in patients receiving hospice and palliative care: a systematic review. *J Palliat Med*. 2013 Dec; 16(12):1568-74.
15. Reuben DB, Tinetti ME. Goal-oriented patient care--an alternative health outcomes paradigm. *N Engl J Med*. 2012 Mar 1; 366(9):777-9.
16. Montilla de Mora P. La sepsis en el paciente en Cuidados Paliativos. Decisiones sobre el tratamiento antimicrobiano. *EIDON*. 2015; 44:15-24.
17. Morrison RS, Ahronheim JC, Morrison GR, et al. Pain and discomfort associated with common hospital procedures and experiences. *J Pain Symptom Manage*. 1998; 15 (2): 91-101.
18. Thai W. et al. Effect of Antibiotic Treatment on Outcome of Fevers in Institutionalized Alzheimer Patients. *J Pain Symptom Management*. 2012; 43(3), 549-547.
19. Nakagawa S, Toya Y, Okamoto Y. Can Anti-Infective Drugs Improve the Infection-Related Symptoms of Patients with Cancer during the Terminal Stages of Their Lives? *Journal Palliative Medicine*. 2010; 13 (5), 535-540.
20. Porta J, Gómez Batiste X, Tuca A. Control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal. *Arán 2º edición 2008*.
21. White PH, Kuhlenschmidt HL, Vancura BG, Navari RM. Antimicrobial use in patients with advanced cancer receiving hospice care. *J Pain Symptom Manage*. 2003 May;25(5):438-43.
22. Ahronheim JC, Morrison RS, Baskin SA, Morris J, Meier DE. Treatment of the dying in the acute care hospital. Advanced dementia and metastatic cancer. *Arch Intern Med*. 1996 Oct 14;156(18):2094-100.

23. Amos Bailey F, Harman S. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. 2018 [cited 7 August 2018]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/palliative-care-the-last-hours-and-days-of-life>
24. Meier D, McCormick E. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. 2018 [cited 7 August 2018]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/hospice-philosophy-of-care-and-appropriate-utilization-in-the-united-states>
25. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España en 2018. Soc Española Médica [Internet]. 2018; 7,8. Available from: https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espa%C3%B1a2018.pdf
26. Oh DY, Kim JH, Kim DW, Im SA, Kim TY, Heo DS, Bang YJ, Kim NK. Antibiotic use during the last days of life in cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2006 Mar; 15(1):74-9.
27. Nagy-Agren S, Haley H. Management of infections in palliative care patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24:64-70.