

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús estableties per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Programa de doctorat en Medicina

Desarrollo y validación de un modelo predictivo de mortalidad a corto plazo en ancianos ingresados por patología médica

Tesis doctoral, 2016

Autor: **Domingo Ruiz Hidalgo**

Director: **Salvador Benito Vales**

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Programa de doctorat en Medicina

Desarrollo y validación de un modelo predictivo de mortalidad a corto plazo en ancianos ingresados por patología médica

Tesis doctoral, 2016

Autor: Domingo Ruiz Hidalgo

Unidad de Geriatría. Servicio de Medicina Interna

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Universitat Autònoma de Barcelona

Director: Salvador Benito Vales

Servicio de Urgencias y Semicríticos

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Universitat Autònoma de Barcelona

Índice

	<i>Página</i>
Abreviaturas	3
Índice de tablas	5
Índice de gráficos	7
I. Introducción	8
1.1. Epidemiología de los ingresos hospitalarios	9
1.2. Papel de la fragilidad en los resultados de salud	10
1.3. Predicción	11
1.3.1. Factores pronósticos	21
1.3.2. Modelos pronósticos	13
1.3.3. Modelos pronósticos de mortalidad precoz	15
II. Hipótesis y objetivos	23
2.1. Hipótesis	24
2.2. Objetivos	24
III. Metodología	25
3.1. Diseño del estudio	26
3.2. Ámbito del estudio	26
3.3. Participantes	27
3.3.1. Selección de participantes	27
3.3.2. Seguimiento de los participantes	28
3.4. Protocolo del estudio	28
3.5. Variables de interés	29
3.5.1. Variable dependiente	29
3.5.2. Variables descriptivas y variables independientes	29
3.6. Métodos estadísticos	36
3.6.1. Descripción de variables y medidas comparativas	36
3.6.2. Análisis univariado	36

3.6.3. Análisis multivariado y construcción del modelo predictivo	37
IV. Resultados	43
4.1. Características de la cohorte de desarrollo	44
4.2. Análisis univariado de mortalidad a los 30 días	48
4.3. Análisis multivariado de mortalidad a los 30 días	50
4.3.1. Interacciones de las variables independientes	50
4.3.2. Modelos de predicción de mortalidad a los 30 días desestimados	52
4.3.3. Modelo predictivo de mortalidad a los 30 días	54
4.4. Estratificación del modelo de mortalidad a los 30 días	57
4.5. Validación del modelo predictivo	65
4.5.1. Características de la cohorte de validación	65
4.5.2. Comparación de la cohorte de desarrollo y la cohorte de validación	66
4.5.3. Proceso de validación	69
V. Discusión	74
VI. Conclusiones	83
VII. Bibliografía	85

Abreviaturas

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health

APS: Acute Physiologic Score

AVD: Actividades de la Vida Diaria

bAVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria

iAVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria

CSS: Centro Socio-Sanitario

DE: Desviación estándar

FC: Frecuencia Cardiaca

FR: Frecuencia Respiratoria

HOTEL: Hypotension, Oxygen Saturation, T^a, ECG, Loss independence

HSP: Hospital de Sant Pau

HZ: Hazard

IB: Índex de Barthel

ISAR: Identification of Seniors at Risk

LR: Razones de VeroSimilitudes

MEWS: Modified Early Warning Score

PAM: Presión Arterial Media

PANDORA: Patient and Nutrition Derived Outcome Risk Assessment Score

PAS: Presión Arterial Sistólica

PEDS: Prince of Wales Emergency Department Score

REMS: Rapid Emergency Medicine Score

SAPS: Simplified Acute Physiology Score

SCS: Simplified Clinical Score

SG: Síndromes Geriátricos

TIMM: Triage Information Mortality Model

UPP: Úlceras por Presión

VPN: Valor Predictivo Negativo

VPP: Valor Predictivo Positivo

VG: Valoración Geriátrica

WPS: Worthing Physiological Scoring System

Índice de Tablas

Tabla	Contenido	Página
1	Resumen factores pronósticos de mortalidad precoz	12
2	Características de los <i>Physiological Scoring Systems</i>	17-19
3	SCS (<i>Simplified Clinical Score</i>)	20-21
4	PANDORA (<i>Patient and Nutrition Derived Outcome Risk Assessment Score</i>)	21-22
5	Valoración asistencial en las primeras 24 horas	28
6	Definición y codificación variables descriptivas e independientes	30-36
7	Tabla teórica 2 x 2 valores observados y pronosticados	40
8	Comparación entre supervivientes y fallecidos en la cohorte de desarrollo	45-48
9	Análisis univariado de mortalidad a los 30 días	49-50
10	Interacciones de las variables independientes	50-51
11	Características APACHE, Índice de Charlson e IB en la cohorte de desarrollo	52
12	Modelos desestimados	53-54
13	Modelo predictivo de mortalidad a los 30 días por regresión de Cox	55
14	Discriminación modelo predictivo de mortalidad a los 30 días	55
15	Valores observados y pronosticados del modelo predictivo de mortalidad a los 30 días	56
16	Sensibilidad, Especificidad, VPN y VPP del modelo predictivo de mortalidad a los 30 días	57
17	Razón de verosimilitudes del modelo predictivo de mortalidad a los 30 días	57
18	Categorización de las variables del modelo según Kaplan-Meier	58
19	Categorización variables independientes del modelo predictivo	60
20	Regresión de Cox con variables categóricas	61
21	Puntuaciones variables categóricas	62
22	Supervivencia de los grupos de riesgo	63-64

23	Probabilidad de supervivencia de los grupos de riesgo	64-65
24	Comparación de la cohorte de desarrollo y la cohorte de validación	67-68
25	Distribución de los grupos de riesgo en las 2 cohortes	69
26	ANOVA grupos de riesgo en la cohorte de validación	69
27	Regresión de Cox de la cohorte de validación por grupos de riesgo	71
28	Área bajo la curva de la validación de los grupos de riesgo	71
29	Valores observados y pronosticados de la validación del modelo predictivo de mortalidad a los 30 días	72
30	Sensibilidad, Especificidad, VPN y VPP del modelo predictivo de mortalidad a los 30 días en la cohorte de validación	72
31	Razón de verosimilitudes del modelo predictivo de mortalidad a los 30 días en la cohorte de validación	72
32	Comparación de la Sensibilidad, Especificidad, VPN, VPP y LR del modelo predictivo de mortalidad a los 30 días entre las 2 cohortes	73
33	Comparación de probabilidades de mortalidad por grupos de riesgo y cohortes	74

Índice de Gráficos

Figuras	Contenido	Página
1	Curva ROC del modelo predictivo de mortalidad a los 30 días	56
2	Supervivencia acumulada según presencia/ausencia anemia	59
3	Supervivencia acumulada según grupos APS	59
4	Supervivencia acumulada según grupos número síndromes geriátricos	60
5	Supervivencia acumulada según puntuaciones del <i>score</i> de mortalidad a los 30 días	63
6	Supervivencia acumulada según grupos de riesgo	64
7	Supervivencia media de los grupos de riesgo	70
8	Curvas de supervivencia de los grupos de riesgo	70
9	Curva ROC de la validación de los grupos de riesgo	71

I. Introducción

1.1. Epidemiología de los ingresos hospitalarios en ancianos

Alrededor del 9,3% de la población adulta en España ha tenido un ingreso en el hospital en el último año mientras que esta cifra se eleva al 15,1% entre los 65 y 74 años, al 18,4% entre los 75 y 84 años y está en el 17,3% en los mayores de 85 años, según datos de la *European Health Interview Survey* [1].

Los principales motivos de ingreso hospitalario en los mayores son las enfermedades cardiorrespiratorias y de algunos procedimientos quirúrgicos como la intervención de cataratas o la implantación de prótesis ortopédicas [2].

Es conocido que los ancianos tienen mayor mortalidad hospitalaria por diversos motivos que van desde el componente de fragilidad fisiológico, pasando por la comorbilidad acompañante o las decisiones clínicas que se toman [3,4]. Además, casi una tercera parte de los fallecimientos de la población se producen en el hospital [5]. Cabe añadir que los mayores cuando ingresan en el hospital no sólo tienen una elevada mortalidad comparados con los más jóvenes sino también mayor morbilidad, estancia hospitalaria más prolongada y un consumo superior de recursos al alta del hospital [6].

Respecto a las complicaciones que pueden aparecer durante el ingreso en el hospital destacan aquellas relacionadas con el proceso de atención como el **declive funcional** atribuido al proceso de atención y los **síndromes geriátricos incidentes**. De tal manera que la aparición de algunos **síndromes geriátricos** como el delirium después del ingreso podría ser considerado como una atención hospitalaria de mala calidad porque su aparición depende de intervenciones inadecuadas en los cuidados que serían evitables [7].

El **declive funcional** depende de factores intrínsecos relacionados con el paciente que relacionan el grado de vulnerabilidad con factores estresores implicados en la enfermedad y de factores extrínsecos relacionados con el proceso de atención. Entre el 30% y el 41% de los mayores que ingresan por un motivo médico agudo al ser dados de alta del hospital tienen algún déficit funcional de las **actividades de la vida diaria (AVD)** que previamente al ingreso no tenía y aproximadamente la mitad de las discapacidades de los mayores se producen en el entorno del hospital [8, 9, 10].

Finalmente, se ha comprobado que los ancianos que desarrollan complicaciones en general, declive funcional y síndromes geriátricos tienen mayor probabilidad de fallecer [11, 12].

1.2. Papel de la fragilidad en los malos resultados de salud

La **fragilidad** se define como un síndrome clínico que aumenta la vulnerabilidad del sujeto y disminuye la habilidad para mantener la homeostasis. La fragilidad puede afectar a todos los sistemas fisiológicos orgánicos y una de las consecuencias es la aparición de los **síndromes geriátricos** como las caídas, delirium o discapacidad fluctuante [13]. Se sabe que empeora la calidad de vida, favorece el ingreso en residencias y aumenta la mortalidad [14]

Se puede medir de forma operativa. De los diferentes criterios operativos, los más utilizados son el **fenotipo de Fried** y el **acúmulo de déficits de Rockwood** [15, 16].

Una revisión sistemática de 24 estudios utilizando estos índices ha evaluado la asociación entre **fragilidad y supervivencia** encontrando que aquellos ancianos frágiles tenían un riesgo de mortalidad un 50% superior a aquellos que no eran frágiles sin

que hubiera diferencias respecto del género. Los autores calcularon los años que resta la presencia de fragilidad en la esperanza de vida, así si un sujeto de 65 años tiene una esperanza de vida de 18 años la presencia de fragilidad le resta entre 1 y 3 años; si tiene 75 años y la esperanza de vida es de 11 años le resta entre 1 y 2,5; y si tiene 85 años y la esperanza de vida es de 6,5 años le resta entre 0,5 y 1,5 años [17]. Otra revisión sistemática de 11 estudios confirma que la fragilidad disminuye la supervivencia [18].

1.3. Predicción

1.3.1. *Factores pronósticos*

Un **factor pronóstico** es cualquier medida realizada entre la población con una condición de salud previa (“*startpoint*”) que se asocia con un resultado clínico posterior (“*endpoint*”). Un resultado final puede tener varios FP y los FP pueden ayudar a distinguir grupos poblacionales con diferentes pronósticos [19]. También, en ocasiones, los **factores pronósticos** pueden ser biomarcadores (biológicos, fisiológicos, patológicos, clínicos o de imagen), o bien síntomas, conductas de salud o de enfermedad o determinadas características psicosociales [20].

Los **factores pronósticos** pueden no ser individuales aunque con consecuencias en el plano individual, son los denominados factores ecológicos (p. ej. el aislamiento social, la limitación al acceso de la atención sanitaria o la calidad del entorno en el que se vive) [21].

Los **factores pronósticos** también juegan un papel fundamental para definir las enfermedades o las condiciones de salud, informan o redefinen el diagnóstico y favorecen los resúmenes pronósticos. Por otra parte, su conocimiento es de gran

ayuda para el diseño de los ensayos clínicos o para la información a pacientes o familiares en la toma de decisiones terapéuticas, además el descubrimiento de nuevos **factores pronósticos** puede ampliar el abanico de opciones terapéuticas. No obstante, un solo factor pronóstico no suele ser de ayuda para estos propósitos y es necesario desarrollar **modelos pronósticos** que incluyan una combinación más o menos amplia de factores.

Respecto a los **factores pronósticos de mortalidad precoz** en ancianos en el hospital una revisión sistemática que incluyó 33 estudios, de los que 13 se realizaron en el hospital y analizaron la mortalidad hospitalaria. Los componentes que se asociaban con mayor frecuencia en los diferentes estudios fueron la función física (62%), la función cognitiva (50%) y la nutrición (45%), mientras que el diagnóstico e enfermedad y los valores de laboratorio se asociaron en un 36% y 25%, respectivamente [22].

En la siguiente tabla (*Tabla 1*) se especifican de forma resumida los factores pronósticos de mortalidad precoz:

Función física	Dependencia AVDs previa, al ingreso y disfunción extremidades superiores
Función Cognitiva	Demencia, Test Folstein < 24 puntos
Nutrición	Albúmina < 30 g/L
SG	Delirium, Úlceras por presión
Enfermedad	Reagudización problema previo, Comorbilidad moderada-elevada, neoplasia, Ictus
Gravedad	APACHE, necesidad Ventilación mecánica
Laboratorio	Linfocitos < 1000/mm ³ , Creatinina > 3 mg/dL, Na ⁺ pl < 130 mmol/L

En otra revisión sistemática que evaluó los factores pronósticos e instrumentos de cribaje en Urgencias, sólo 2 estudios analizaron la mortalidad precoz y obtuvieron que los principales factores pronósticos fueron la edad avanzada (igual o superior a 85 años), la malnutrición (*Mini-Nutritional Assessment Short-Form* inferior a 12 puntos), la dependencia para las AVDs (Índice de Katz 5 o más puntos) y la presencia de un síndrome geriátrico (delirium) [23].

En definitiva, **los factores pronósticos de mortalidad precoz** en los ancianos hospitalizados pueden clasificarse a través de diferentes componentes que incluyen variables de enfermedad, de gravedad, función física, cognitiva, estado nutricional, algunos tipos de insuficiencias de sistemas fisiológicos determinadas por análisis de laboratorio y consecuencias de la fragilidad en forma de síndromes geriátricos.

1.3.2. **Modelos pronósticos**

Un **modelo pronóstico**, o “modelo predictivo” o “modelo de predicción de riesgo”, es una combinación formal de múltiples predictores con riesgos diferentes que se asocian a un resultado final o “*endpoint*” y que pueden ser calculados de forma individual para los pacientes [24].

Los **modelos pronósticos** son fruto de la llamada “**medicina estratificada**” que permite ayudar a los clínicos en la toma de decisiones terapéuticas y en la información que proporcionarán a los pacientes sobre un resultado futuro para que estos puedan, a su vez, tomar sus decisiones vitales [25].

El desarrollo de cualquier **modelo pronóstico** se fundamenta principalmente en la incertidumbre clínica. Por ejemplo, en la práctica clínica diaria se puede encontrar que un determinado tratamiento tiene efectos beneficiosos y también adversos sobre

los pacientes, pero los beneficios y los riesgos cambian según su vulnerabilidad, es decir, los tratamientos no tienen un perfil de beneficio ni de riesgo constante. Por tanto, aquellos **modelos pronósticos** que tengan en cuenta estas situaciones y escenarios aunarían potencialmente en la toma de decisiones [26].

La utilización de **modelos pronósticos** para realizar predicciones en pacientes individuales tiene mayor precisión y se suele preferir a los llamados grupos de riesgo, puesto que los **modelos pronósticos** informan sobre las elecciones terapéuticas y permiten realizar estratificaciones de riesgo de gravedad. No obstante, a pesar de la abundancia de **modelos pronósticos** en la literatura médica, pocos se utilizan en la práctica clínica diaria [26].

Es preciso apuntar no obstante que la utilización clínica de **modelos pronósticos** suele depender de la evidencia de una validación adecuada y, sobretodo, de la **utilidad** cuando se aplican en la práctica clínica. Así, existen **modelos pronósticos** diseñados por grupos de expertos que no han pasado por un proceso de modelado estadístico de datos a partir de pacientes ni se han realizado estudios de impacto. Al contrario, también existen **modelos pronósticos** que habiendo sido desarrollados y validados de forma adecuada, en cambio no han sido aceptados o aplicados por líderes clínicos [27]. Además los modelos que se apliquen deberían asociarse con un mayor beneficio o menor perjuicio para tratamientos específicos [28] o bien, permitir conocer en qué etapa se encuentra la enfermedad o condición clínica [29].

En resumen, parece ser que los **modelos pronósticos** deberían responder a un escenario de incertidumbre clínica, su desarrollo debería seguir una metodología adecuada de validación y, finalmente, los líderes clínicos deberían aceptarlos y aplicarlos. De este modo, los **modelos pronósticos** podrían ser de utilidad para el

diseño y análisis de ensayos clínicos terapéuticos, para investigar de la variabilidad de los servicios de salud mediante el ajuste por *cas mix* (como la variabilidad entre hospitales) y para ayudar a clínicos y pacientes en la toma de decisiones de salud cotidianas [30, 31, 32, 33].

1.3.3. **Modelos pronósticos de mortalidad precoz**

Se considera **mortalidad precoz** aquella que se produce cerca del ingreso hospitalario índice. Una de las maneras de medirla es la mortalidad durante el ingreso en el hospital (mortalidad hospitalaria). Medir la **mortalidad precoz** de esta manera puede generar un inconveniente relevante porque no tiene en cuenta un periodo temporal completo. Así, podría ocurrir que un paciente estuviese ingresado en hospital y falleciese en el 90º día de ingreso y que otro paciente falleciese el 5º día de ingreso: los dos habrían fallecido en el hospital. Si el primer paciente hubiese sido dado de alta el día 30 ya no entraría en un análisis de mortalidad hospitalaria. Por este motivo, parecería una mejor alternativa indicar un periodo temporal determinado a partir del día del ingreso o del día de la intervención quirúrgica lo que permitiría disminuir la variabilidad y realizar comparaciones más adecuadas. Se ha considerado por consenso que la mortalidad a los 30 días desde el momento del ingreso traduce de mejor manera la contribución de la condición o procedimiento índice a la morbimortalidad.

Hasta la fecha se han realizado **4 revisiones sistemáticas** de índices o modelos pronósticos generales de mortalidad en ancianos de **base hospitalaria** [23, 34, 35, 36].

Minne et al. [34] realizaron una revisión sistemática en la que incluyeron 103 artículos que incluían 193 **modelos pronósticos** de los que 28 analizaban la mortalidad a corto plazo y 16 la mortalidad hospitalaria, sólo en 4 modelos se realizó una validación externa y en 5 una validación temporal. Los **modelos pronósticos** más frecuentemente utilizados y, también, los más antiguos como el índice de Charlson, el *Acute Physiology and Chronic Health (APACHE)* y el *Simplified Acute Physiology Score (SAPS)* no fueron validados en ancianos y sólo en el 16,5% de los modelos se incluyeron variables geriátricas como el estado cognitivo o funcional.

Los mismos autores [35] realizaron otra revisión sistemática el mismo año en la que incluyeron 17 **modelos pronósticos** de mortalidad desarrollados en el área de Cuidados Intensivos, de los 11 se desarrollaron de forma específica en ancianos, y sólo 9 incluían variables geriátricas, pero ninguno de ellos tenía validación externa. En nuestro entorno, se comprobó que las variables asociadas a la mortalidad hospitalaria de sujetos que habían ingresado en una unidad de semicríticos fueron la gravedad y la intervención terapéutica el primer día de ingreso, pero no se asoció la función física previa [37].

Otra revisión sistemática publicada al año siguiente sobre **índices pronósticos de mortalidad** en ancianos [36] incluyó 16 modelos pronósticos que se desarrollaron en el ámbito comunitario (6), en residencias (2) y en el hospital (8). Ninguno de los modelos pronósticos desarrollados en el hospital tuvieron como *end point* la mortalidad hospitalaria o a los 30 días y en sólo 2 se realizó no se realizó una validación externa.

En el ámbito de las Urgencias hospitalarias también se ha realizado una revisión sistemática de los **instrumentos de cribaje** de predicción de malos resultados de salud [23] que incluyó 10 instrumentos de evaluación de fragilidad, haciendo especial hincapié en el **Identification of Seniors at Risk (ISAR)** que se evaluó en 3 estudios evaluó la aparición de cualquier suceso adverso a los 30 días obteniendo unas razones de verosimilitudes (LR) positiva de 1,26 y negativa de 0,60.

Así pues, estas revisiones sistemáticas ponen en evidencia el escaso número de **modelos pronósticos** de mortalidad precoz desarrollados en ancianos, la escasa validación externa de los modelos y una proporción significativa en la que no se incluyen variables geriátricas. No obstante, por las razones que fueron algunos **scores de mortalidad precoz** no fueron incluidos en las anteriores revisiones sistemáticas.

La mayoría de estos **scores** se desarrollaron en el ámbito de las Urgencias hospitalarias combinando diferentes variables fisiológicas y signos vitales. Estos scores se denominan **Physiological Scoring Systems** y no se han validado de forma específica en población mayor. Sus principales características se muestran en la siguiente tabla: (Tabla 2):

Modelos	Pacientes	Variables en el modelo	Variable final	Calibración	Discriminación
	(año de publicación)				
HOTEL [38]	N=10.290	Hipotensión	Mortalidad a las 24 horas	0,830	0,854-0,865
<i>Hypotension, Oxygen Saturation, T^o, ECG, Loss</i>	Edad media 61,6 años	Saturación de O ₂ Temperatura ECG			

<i>independence</i> (2008)	Pérdida de la independencia				
-------------------------------	-----------------------------	--	--	--	--

MEWS [39]	N=673	PAS	Ingreso en críticos	No	0,67
<i>Modified</i>	Edad	FC	Atención por paro		0,72 si se
<i>Early</i>	media	FR	cardiorrespiratorio		añade edad
<i>Warning</i>	63 años	Temperatura	Muerte a los 60		
<i>Score</i>	55%	Estado de	días		
(2001)	mujeres	consciencia			

PEDS [40]	N=330	PAS	Mortalidad o ingreso en Críticos	No	0,909 a los 7 días
<i>Prince of Wales</i>	Edad	Escala Glasgow	a los 7 días		0,898 a los 30 días
<i>Emergency Department</i>	61,3 años	Glicemia			
<i>Score</i>	51,5% ≥ 65	Bicarbonato			
(2009)	años	Leucocitos			
	49,1%	H ^a cáncer			
	mujeres	metastásico			

REMS [41]	N=1.027	Temperatura	Mortalidad hospital	0,230	0,890
<i>Rapid Emergency Medicine</i>	Edad	PAM			
<i>Score</i>	media	FC			
(2003)	70 años	FR			
	50,4%	Saturación arterial O ₂			
	mujeres	Escala Glasgow			

TIMM [42]	N=424.316	Base de datos	Mortalidad	SI (no	0,837-0,848
<i>Triage</i>	Edad	administrativa	hospitalaria, pero	especifica	
<i>Information</i>	media	Edad	no está bien	valor)	
<i>Mortality</i>	62 años	Género		definida	
<i>Model</i>	52,4%	Llegar en			
(2015)	mujeres	ambulancia			
		Motivo de			
		ingreso			
		Categoría de			
		triaje			
		australiana			

WPS [43]	N=3184	PA	Mortalidad	0,119	0,722-0,744
<i>Worthing</i>	Edad	FC	hospitalaria		
<i>Physiological</i>	media	Saturación O ₂			
<i>Scoring</i>	71 años	FR			
<i>System</i>	52%	Nivel de			
(2007)	mujeres	conciencia			

El uso de los ***Physiological Scoring Systems*** en plantas de hospitalización parece que pueden ser de utilidad. Así, un estudio comparativo que utilizó diferentes *scores*, entre los que se incluían el **SOFA**, **MEWS**, **SAPS II**, **REMS**, **SCS**, **APACHE II**, mostraron un poder discriminativo suficiente, a excepción del **REMS** [44]. No obstante, cuando se aplican a ancianos pueden no ser del todo adecuados porque no tienen en cuenta variables de importancia en los mayores [45]. Se han publicado 2 *scores* que

han analizado la **predicción de mortalidad a los 30 días** en sujetos ingresados en **plantas de hospitalización**:

a) **SCS** (*Simplified Clinical Score*) [46]. Se trata de un *score* que consta de 16 predictores con los que se construyó un score estratificado en 5 grupos de riesgo. Las variables incluyen la edad, variables fisiológicas al ingreso, cambios electrocardiográficos, saturación de O₂, estado mental en el momento de la valoración, la presencia de enfermedades (diabetes e ictus actual) y la situación funcional (encamado previamente al ingreso e imposibilidad de estar de pie). Incluyó en la cohorte de desarrollo 6.736 sujetos mayores de 18 años hospitalizados con una edad media de 61,9 años de los que el 47,5% eran mujeres. El poder discriminativo es bueno con área bajo la curva ROC entre 0,84 y 0,89, pero en su desarrollo no consta la calibración. En la siguiente tabla (*Tabla III*) se muestran los pesos de las variables que forman parte del modelo:

Variable	Grupos	Pesos
Edad (años)	< 50 (hombre) o < 55 (mujer)	0
	≥ 50 (hombre) o ≥ 55 (mujer) o ≤ 75 (hombre o mujer)	2
	>75	4
PAS (mmHg)	>100	0
	>80 y ≤ 100	2
	≥ 70 y ≤ 80	3
	< 70	4
FC>PAS	Idem	2
Temperatura (ºC)	<35 o ≥39	2
FR (x minuto)	≤ 20	0
	>20 y ≤ 30	1
	>30	2
Saturación O₂ (%)	≥95	0
	≥90 y < 95	1
	<90	2

Disnea al ingreso	Idem	1
ECG alterado	Idem	2
Diabetes Mellitus	Idem	1
Estado mental	Coma sin intoxicación o sobredosis Estado mental alterado sin coma, intoxicación o sobredosis y ≥ 50 años	4 2
Ictus actual	Idem	3
Funcional	No puede ponerse de pie sin ayuda o vive en residencia Antes del motivo de ingreso estaba la mayor parte del día encamado	2 2

Se clasifican en 5 grupos: muy bajo riesgo de mortalidad (0-3 puntos), bajo riesgo (4-5 puntos), riesgo intermedio (6-7 puntos), riesgo elevado (8-11 puntos) y muy elevado (≥ 12 puntos).

b) **PANDORA** (*Patient and Nutrition Derived Outcome Risk Assessment Score*) [47].

Se trata de un *score* publicado el primer **score de mortalidad a los 30 días** en sujetos adultos hospitalizados en una cohorte de 43.894 sujetos adultos, de los que el 40% tenían más de 70 años y un 50,1% eran mujeres. En la siguiente tabla (*Tabla 4*) se muestran los pesos de las variables que forman parte del modelo:

	Variable	Grupos	Score
Edad (años)	< 40	0	
	40-50	6	
	50-60	8	
	60-70	10	
	70-80	11	
	80-90	14	
	≥ 90	17	
Index de Masa Corporal (Kg/m²)	<18,5	9	
	18,5-25	6	
	25-30	2	
	30-35	0	
	35-40	0	
	≥ 40	3	
Puede caminar	Camina sin ayuda	0	

	Camina con ayuda	6
	Encamado	11
¿Qué ha comido hoy?	Todo	0
	La mitad	3
	Una cuarta parte	9
	Nada. Lo deja	12
	Nada. No lo deja	7
Planta hospitalización	Medicina Interna	7
	Cirugía	0
	Geriatría	5
	Neurología	3
	Otras	6
Enfermedad orgánica	Cáncer	9
Estado de hidratación	Deshidratado	7
	Normal	0
	Sobrehidratado	10

El análisis multivariado escogido fue la regresión logística binaria y se obtuvo un buen poder de discriminación tanto en la cohorte de desarrollo (0,82) como en la de validación (0,79) con una adecuada calibración (prueba de Hosmer-Lemeshow $p=0,15$).

En conclusión, los **modelos pronósticos de mortalidad precoz** desarrollados en el hospital lo han sido preferentemente en el ámbito de Urgencias y las Unidades de Cuidados Intensivos con una preferencia para inclusión de variables fisiológicas. Sólo uno de ellos, **ISAR**, se realizó en una muestra de mayores de 65 años aunque la variable final no era sólo la era la mortalidad precoz sino una variable combinada de sucesos adversos y sólo un *score* contempló la mortalidad a los 30 días en plantas de hospitalización, **PANDORA**, aunque no incluyó exclusivamente a ancianos. No obstante, ambos **modelos pronósticos** tuvieron un adecuado poder de discriminación.

II. Hipótesis y objetivos

2.1. Hipótesis

La supervivencia de los ancianos que ingresan en el hospital por una condición médica aguda depende de la fragilidad del individuo y de la gravedad de la condición. El conocimiento de estos factores en el momento del ingreso permite establecer la probabilidad de supervivencia.

2.2. Objetivos

- a) Desarrollar un modelo predictivo de mortalidad a los 30 días en ancianos que ingresan por condiciones médicas agudas en el momento del ingreso basado en medidas de gravedad y fragilidad.
- b) Crear un *score* estratificado de riesgo de predicción de mortalidad a los 30 días en ancianos que ingresan por condiciones médicas agudas que sea sencillo y aplicable en las condiciones de práctica clínica habitual.
- c) Validar externamente el modelo 'predictivo diseñado de mortalidad a los 30 días.

III. Metodología

Para la metodología del estudio se han tenido en cuenta las directrices de los estudios observacionales epidemiológicos **STROBE** (*The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) [48] y sobre modelos pronósticos o diagnósticos **TRIPOD** (*Transparent Reporting of a multivariate prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis*) [49].

3.1. Diseño del estudio

Los datos se recogieron de forma retrospectiva de dos bases de datos asistenciales basadas en las condiciones de la práctica clínica diaria en localizaciones y tiempos diferentes con el objetivo de diseñar un instrumento pronóstico de mortalidad a los 30 días en mayores de 65 años que ingresan a través de Urgencias por un motivo médico con las variables conocidas en el momento de ingresar.

Se trata de un estudio de **modelos predictivos con un análisis tipo III**, es decir, el desarrollo de un modelo utilizando una serie de datos (cohorte de desarrollo) y una evaluación de la *performance* en otra serie de datos separados (cohorte de validación) [49].

3.2. Ámbito del estudio

El estudio se realizó en el **Hospital de Sant Pau de Barcelona (HSP)**. El HSP El HSP es un hospital universitario de nivel III que dispone de 650 camas de hospitalización convencional, 100 camas de Hospital de día y consultas externas de todas las especialidades. Dispone, asimismo, de un complejo de Urgencias y de diferentes unidades de críticos. Atiende a una población de aproximadamente 450.000

habitantes con una prevalencia de mayores de 65 años aproximada del 23%. Cada cohorte del estudio se realizó en un ámbito y periodo diferente:

- La **cohorte de desarrollo** se realizó en una planta de Medicina Interna con especial dedicación a personas mayores de 65 años que disponía de 31 camas de hospitalización que atendía pacientes procedentes del Servicio de Urgencias, Unidad de Semicríticos o Unidades de críticos durante el periodo de 1 de marzo de 2002 hasta 30 de junio de 2002.
- La **cohorte de validación** se realizó en la Unidad de Cuidados Post-Agudos situada en el Parc Sanitari Pere Virgili que dependía del HSP que constaba de 36 camas de hospitalización y que atendía pacientes preferentemente mayores que procedían del Servicio de Urgencias del HSP o de plantas convencionales de diferentes especialidades del HSP durante el periodo de 1 marzo de 2007 hasta 30 de junio de 2007.

En ambos ámbitos la asistencia se basaba en protocolos para las enfermedades más prevalentes asociadas a la edad y para los principales síndromes geriátricos, así como un protocolo específico de enfermería de atención al anciano frágil, por otra parte la planificación de alta se realizaba a través de un equipo interdisciplinar de Geriatría.

3.3. Participantes

3.3.1. Selección de participantes

Se han incluido aquellos pacientes con edad igual o superior a 65 años que han ingresado de forma consecutiva por causa médica aguda procedentes del Servicio de

Urgencia y fueron excluidos aquellos ancianos procedentes de Unidades de críticos, de otras plantas de hospitalización, de Hospitales de día o programados de forma ambulatoria [50].

3.3.2. *Seguimiento de los participantes*

El seguimiento de los participantes fue realizado por el autor del estudio sin que tuviese relación asistencial directa y mediante revisión la Historia Clínica informatizada durante el ingreso y después de ser una vez que dados de alta. Cada cohorte fue seguida durante 5 años desde el alta. Así, la finalización del seguimiento en la primera cohorte fue el 31 de junio de 2007 y en la segunda cohorte el 31 de junio de 2012.

3.4. *Protocolo del estudio*

A todos los pacientes en las primeras 24 horas se les realizó como parte de la rutina asistencial una historia clínica, una analítica de ingreso y una **Valoración Geriátrica** (VG) como se muestra en la tabla (*Tabla 5*):

Historia Clínica	Analítica de ingreso	Valoración Geriátrica
Antecedentes de enfermedades y fracturas	Hemograma	iAVDs previas
Antecedentes farmacológicos	Ionograma, Calcemia, Función renal	bAVDs previas, al ingreso
Comorbilidad	Albúmina	Síndromes geriátricos prevalentes e incidentes
Diagnóstico clínico	Perfil hepático	Nivel de convivencia
Pérdida de peso	Colesterol y triglicéridos	

Al final de la estancia en el hospital se evaluaron las **bAVDs** por observación y se registró el número de días de estancia, así como las circunstancias al alta: alta a domicilio, alta a centro socio-sanitario (CSS) y alta a residencia.

A los 30 días de haber ingresado en el hospital, si el paciente había sido dado de alta se consultó a través de la historia clínica informatizada si estaba vivo o no, y si había vuelto a ingresar en el hospital.

El análisis de los datos fue ciego para el investigador principal del estudio (D.R.) que no conocía la identidad de los sujetos analizados. Se cumplieron los requisitos de confidencialidad establecidos en la LOPD 15/1999. Este estudio no ha recibido ningún tipo de financiación ni existe ningún conflicto de intereses [51].

3.5. Variables de interés

3.5.1. Variable dependiente

La variable dependiente fue el fallecimiento dentro de los 30 días contados desde el ingreso en el hospital. Esta variable fue dicotómica. Por el tipo de análisis estadístico que se lleva a cabo (ver más adelante) se asoció una variable temporal que consistió en el número de días hasta el día del fallecimiento. Así, en caso que el día 30 el sujeto no hubiese fallecido la supervivencia era de 30 días (caso censurado).

3.5.2. Variables descriptivas y variables independientes

Se analizaron diferentes tipos de variables separadas en 9 componentes: a) Sociodemográfico; b) Comorbilidad; c) Farmacológico; d) Relacionado con la

enfermedad; e) Gravedad; f) Función física; g) Analítico; h) Síndromes geriátricos y i) Nutricional.

Las variables podían ser cuantitativas, cualitativas u ordinales y según el uso que se les diese **descriptivas** cuando se utilizaban de forma exclusiva para la descripción de la muestra o **independientes** cuando se utilizaban también en el análisis inferencial.

En la siguiente tabla (*Tabla 6*) se muestran las variables independientes y descriptivas con su correspondiente definición y codificación:

Componentes	Tipo de variable	Definición y codificación
Sociodemográfico		
Edad	Cuantitativa	Expresada en años
	Independiente	
Subgrupos de edad	Categórica	1: 65 a 74 años
	Descriptiva	2: 75 a 84 años
		3: 85 o más años
Sexo	Dicotómica	0: mujer
	Independiente	1: hombre
Convivencia	Categórica	1: domicilio acompañado
	Descriptiva	2: vivir solo
		3: vivir en residencia

Comorbilidad

Índice de Charlson [52]	Cuantitativa	Sumatorio de la presencia de 22
	Independiente	condiciones que puntúan por pesos 1,2,3
		o 6 puntos
Subgrupos de comorbilidad	Categórica	0: Comorbilidad baja (0 a 1 punto)
	Descriptiva	1: Comorbilidad moderada (2 y 3 puntos)
		2: Comorbilidad elevada (4 o más puntos)

Farmacológico

Número de fármacos	Cuantitativa	Se consideran los fármacos que forman
	Independiente	parte del tratamiento ambulatorio
		habitual
Polifarmacia	Dicotómica	0: No hay polifarmacia
	descriptiva	1: 5 o más fármacos de consumo habitual

Relacionado con la

enfermedad

Categoría mayor	Categórica	A partir del motivo de ingreso se clasifican
diagnóstica	Independiente	según el sistema y mutuamente
		excluyentes:
		1:Enfermedad cardiaca
		2: Enfermedad renal
		3:Enfermedad digestiva
		4:Enfermedad neurológica
		5:Enfermedad hematológica

6:Neoplasia

7:Enfermedad infecciosa. Si había una

infección se cualificaba como ésta

independientemente del sistema en el que

se hubiera producido.

8:Respiratoria

9. Miscelánea

Número de diagnósticos	Cuantitativa	Cuantifica el número de diagnósticos
	Descriptiva	motivo del ingreso

Gravedad

APACHE II [53]	Cuantitativa	Consta de 4 dimensiones: edad, enfermedad crónica, escala de Glasgow y el APS. Puntúa de 0 a 71 puntos.
<i>Acute Physiologic Score</i> (APS) [53]	Cuantitativa Independiente	Consta de 11 variables fisiológicas: Temperatura, Presión Arterial Media, Frecuencia Cardiaca, Frecuencia Respiratoria, Oxigenación, pH arterial, Natremia, Caliemia, Creatinina, Hematocrito, Leucocitos que puntúan de 0 a 4 puntos.

Función física

Déficits iAVDs	Cuantitativa	Número de déficits en 7 iAVDs: Utilizar el teléfono, Realizar tareas de casa, Realizar
	Independiente	

compras, Lavar la ropa, Utilizar medios de transporte, Manejar dinero y Manejar medicación.

Grupos iAVDs	Categórica y ordinal	Según número de déficits en las iAVDs se clasifican en los siguientes grupos:
	Descriptiva	0: Independencia (ningún déficit)
		1: Dependencia leve (1-2 déficits)
		2: Dependencia moderada (3-4 déficits)
		3: Dependencia grave (5-7 déficits)
bAVD: índice de Barthel (IB) [54]	Cuantitativa ordinal	Cuantifica 10 bAVD con puntuaciones de 0 a 15, siendo el mínimo 0 y el máximo 100
	Independiente	puntos. Las bAVDs son: Comer, Lavarse, Vestirse, Arreglarse, Continencia anal, Continencia urinaria, Ir al baño, Transferencia sillón-cama, Caminar 50 metros y Subir un piso de escaleras.
Grupos bAVDS [55]	Categórica y ordinal	Según la puntuación del IB se clasifica la dependencia como:
	Descriptiva	1.Independencia (100 puntos) 2.Dependencia leve (60 a 95 puntos) 3.Dependencia moderada (40 a 55 puntos) 4.Dependencia grave (20 a 35 puntos) 5.Dependencia absoluta (0 a 15 puntos)

Analítico

Hemoglobina	Cuantitativa	Expresada en g/L
	Independiente	
Anemia [56]	Dicotómica	Se considera anemia (1) en hombres una cifra inferior a 130 g/L y en mujeres inferior a 120 g/L. Si no hay anemia (0).
	Independiente	
Creatinina	Cuantitativa	Expresada en μ mol/L
	Independiente	
Insuficiencia renal	Dicotómica	Se considera insuficiencia renal (1) una cifra de creatinina superior a 110 μ mol/L.
	Independiente	Si no hay insuficiencia renal (0).
Natremia	Cuantitativa	Expresada en mmol/L
	Independiente	
Hiponatremia	Dicotómica	Se considera hiponatremia (1) una cifra de
	Independiente	natremia inferior a 135 mmol/L. Si no hay hiponatremia (0).

Síndromes geriátricos

Número de síndromes geriátricos	Cuantitativa	Número de síndromes geriátricos
	Independiente	presentes (mínimo 0 y máximo 7)
Caídas	Dicotómica	Alguna caída involuntaria en los últimos
	Independiente	12 meses previos al ingreso índice. Presencia (1) y ausencia (0):
Deterioro cognitivo	Dicotómica	Diagnóstico de deterioro cognitivo previo

	Independiente	al ingreso y corroborado por los médicos asistenciales. Presencia (1) y ausencia (0).
Síndrome depresivo	Dicotómica	Diagnóstico de síndrome depresivo previo
	Independiente	al ingreso y corroborado por los médicos asistenciales. Presencia (1) y ausencia (0).
Déficits sensoriales	Dicotómica	Déficit visual y/o auditivo que interfiere
	Independiente	con las AVDs. Presencia (1) y ausencia (0).
Delirium [57]	Dicotómica	Presencia de delirium al ingreso del
	Independiente	pacientes diagnosticado con criterios <i>Confusion Assessment Method</i> . Presencia (1) y ausencia (0).
Úlceras por presión (UPP)	Dicotómica	Presencia de UPP de cualquier grado al
	Independiente	ingreso. Presencia (1) y ausencia (0).
Incontinencia urinaria	Dicotómica	Escapes de orina al menos 1 vez por
	Independiente	semana previo al ingreso que no tenga que ver con la enfermedad y que obligue a llevar protección. Presencia (1) y ausencia (0).

Nutricional

Pérdida de peso	Dicotómica	Pérdida de peso reciente relatada por el
	Independiente	paciente y confirmada por el médico asistencial. Presencia (1) y ausencia (0).
Albúmina	Cuantitativa	Expresada en g/L

	Independiente	
Hipoalbuminemia	Dicotómica	Se considera hipoalbuminemia (1) una
	Independiente	cifra inferior a 35 g/L.

3.6. Métodos estadísticos

3.6.1. Descripción de variables y medidas comparativas

Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm 1 desviación estándar (DE) y las variables cualitativas y discretas como frecuencia absoluta y relativa (en porcentaje).

La **cohorte de desarrollo** se dividió en 2 grupos según los sujetos hubieran fallecido o sobrevivido a los 30 días y se realizó una comparación variable a variable entre de los grupos. Para determinar el tipo de test a utilizar se realizó la prueba de *Kolgomorov-Smirnoff* para conocer la distribución de la variable. Se utilizó el test exacto de *Fisher* (variables cualitativas) y la *t Student* variables cuantitativas cuando la distribución fue normal y el ANOVA de una vía cuando la distribución no era normal o cuando había que comparar 3 o más grupos de variables categóricas, en este caso se realizó además un análisis *post-hoc* por el método de Bonferroni [58, 59, 60]. Se consideró que existían diferencias significativas cuando la *p* era igual o inferior a 0,05.

3.6.2 Análisis univariado

En la **cohorte de desarrollo** se realizó un análisis univariado mediante regresión de Cox donde la variable dependiente fue la muerte a los 30 días y la variable temporal el tiempo transcurrido desde el ingreso hasta (en días) hasta el fallecimiento.

Las **variables independientes** se fueron introduciendo una a una mediante el método “introducir” en el programa estadístico SPSS 18.0.0 considerando una probabilidad de entrada de 0,05 y de salida 0,10. El resultado se expresó como **hazard ratio (HR)** e intervalo de confianza (IC) al 95%. Se consideró significación estadística cuando la *p* era igual o inferior a 0,05. Este análisis univariado no se ajustó a ninguna otra variable [61].

3.6.3. Análisis multivariado y construcción del modelo predictivo

Entre las diferentes variables independientes potenciales se realizó un **análisis de correlación por pares** para conocer la correlación existente entre las variables y explorar las interacciones. Se priorizó la correlación entre variables cuantitativas siempre que fuera posible. Para analizar la correlación entre variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de *Pearson* y en los otros posibles casos el coeficiente de *Spearman*. Cuando el valor del coeficiente era positivo la correlación era directa, cuando era negativo era inversa y cuando era nulo no existía correlación. Respecto al grado de asociación se consideró la existencia de asociación débil cuando el valor absoluto era inferior a 0,3, moderada cuando estaba entre 0,3 y 0,7 y fuerte cuando era superior a 0,7. La significación estadística se estableció cuando la *p* era igual o inferior a 0,01 [62].

Para la construcción de modelo predictivo se tuvieron en cuenta estas interacciones y se primó que la variable fuese accesible, fácilmente accesible en la práctica asistencial y con la mayor objetividad posible, de esta manera se prefería una variable cuantitativa respecto de una cualidad que una cualitativa sobre la misma cualidad ya que aportaba mayor consistencia estadística.

El **tamaño muestral a priori** debía ser el número de variables potenciales independientes multiplicado por 10 lo que significaba como mínimo 240 sujetos en cada cohorte. No hubo ningún sujeto en el que faltase la variable dependiente ni un número superior al 20% de las variables por lo que todos los sujetos entraron en el análisis [63].

La construcción del modelo predictivo de mortalidad a los 30 días se realizó en 5 etapas:

- 1) En primer lugar, y siempre de acuerdo con la hipótesis principal del estudio, se estudiaron diferentes tipos de modelos que cumpliesen 3 condiciones: a) ser multicomponente, b) adecuada **calibración** y c) suficiente **discriminación** adecuadas, entendidas estas últimas como una prueba de Hosmer-Lemeshow igual o superior 0,1 y un área bajo la curva ROC igual o superior a 0,7, respectivamente. Aquellos modelos que no cumplieron alguna de estas últimas condiciones fueron desestimados.
- 2) Se realizó un análisis multivariado mediante el **método de regresión de riesgos proporcionales de Cox**. La regresión de Cox es muy similar a la regresión logística, pero a diferencia de ésta utiliza la **hazard ratio** en vez de la *odds ratio*. La **hazard** tiene un sentido dinámico puesto que es una variable a lo largo del tiempo cosa que la *odds ratio* es estática y no se relaciona con el tiempo. Esto supone una ventaja del **modelo de Cox** respecto a la regresión logística ya que aunque el **hazard** sea variable a lo del tiempo la **hazard ratio** es constante a lo largo del tiempo. Así, la **hazard** a tiempo *t* (en nuestro caso a los 30 días) es el cociente entre quienes mueren en ese tiempo y quienes estaban en riesgo de

morir, la comparación de las *hazard* de los 2 grupos es la **hazard ratio**. La interpretación es que, en nuestro caso a los 30 días, el riesgo instantáneo de fallecer es x veces superior en un grupo respecto al otro. Aunque el cociente va cambiando con el tiempo el **modelo de Cox** asume que es constante, ya que su principal supuesto es la proporcionalidad de los **hazards** y la principal ventaja es que valora una serie de variables sobre la función de supervivencia a lo largo de **todo** el periodo de observación sea cual sea el punto que se elija, a diferencia de la regresión logística que no tiene en cuenta la función de supervivencia y valora las variables en un punto final determinado. Además, permite realizar un control adecuado de los **factores de confusión** simplemente introduciéndolos en el modelo y sólo precisa que hayan ocurrido 10 eventos por cada variable independiente que se quiera introducir en el modelo. Se ha empleado el método “*adelante Wald*” porque se quería ser restrictivo en el análisis. La probabilidad de entrada ha sido de 0,05 y de salida 0,1 con un máximo de 20 iteraciones. Se ha calculado el coeficiente beta, la **hazard ratio** con el intervalo de confianza al 95% y la significación estadística correspondiente [61].

- 3) Posteriormente, se ha realizado una **validación interna** del modelo valorando la **calibración** y el **poder discriminativo**. Para la calibración se ha utilizado la prueba de **Hosmer-Lemeshov** y para la discriminación el **área bajo de curva ROC** (*Receiver Operating Characteristic*) que consiste en la relación de la sensibilidad (ordenadas) *versus* 1-especificidad (abscisas). Como previamente se ha comentado se ha considerado una adecuada calibración tener una p igual o superior a 0,1 y una discriminación buena una valor igual o superior a 0,7. En

el mismo proceso se ha construido una tabla de 2×2 (*Tabla 7*) tal como la siguiente:

Observado	Pronosticado		Total		
	Muerte a los 30 días	SI			
Muerte a los 30 días	SI	a	b	a+b	
NO		c	d	c+d	
Total		a+c		b+d	a+b+c+d

Que ha permitido calcular la **sensibilidad**, la **especificidad**, el **valor predictivo positivo** (VPP) y el **valor predictivo negativo** (VPN). La **sensibilidad** indica la proporción de individuos con la condición explorada que son correctamente identificados ($a/a+c$), la **especificidad** sin la condición que son correctamente identificados ($d/b+d$), el **VPP** la proporción de sujetos con el test positivo que tienen la condición ($a/a+b$) y el **VPN** la proporción de sujetos con el test negativo que no tienen la condición.

Además se ha calculado la **likelihood ratio** (LR) o **cociente de verosimilitudes**. Las **LR** pueden realizarse tanto para resultados positivos de cualquier test como para resultados negativos. La **LR para un resultado positivo** ($\text{sensibilidad}/1-\text{especificidad}$) indican las veces que delante de un resultado positivo es más probable que aparezca la condición en un individuo que tiene la condición respecto del que no la tiene, mientras que la **LR para un**

resultado negativo es igual 1-sensibilidad/especificidad. Mientras mayor el valor mejor es el test, considerándose que LR ha de ser superior a 2 [63, 64].

- 4) Una vez obtenidos los resultados del modelo predictivo se ha procedido a construir el **score** categorizando las variables resultantes si éstas eran continuas para una mejor aplicación en la práctica clínica cotidiana. Para realizar esta categorización se han tenido en cuenta o bien definiciones previas aceptadas en la literatura científica o bien se realizado un cálculo de los diferentes percentiles en las variables cuantitativas y las diferencias existentes entre ellos respecto a la función de supervivencia mediante el **método de Kaplan-Meier** considerando que había diferencias cuando el **log-rank** era igual o inferior a 0,05. Para comprobar que la categorización de las variables independientes no perdía significación se ha comprobado con el **método de Cox** (método “introducir”) la significación del modelo. Una vez realizada esta comprobación se han calculado a través de los coeficientes beta del modelo los puntos resultantes a cada categoría de las variables independientes incluidas mediante una relación entre los diferentes valores de beta respecto el valor de beta más pequeño que hubiese y se ha hecho una aproximación de puntos al alza cuando el valor decimal era igual o superior a 0,5 o a la baja cuando el valor decimal era inferior a 0,5. Una vez asignadas las puntuaciones a los diferentes estados de las variables independientes se consigue una puntuación mínima y una puntuación máxima. Se han comparado las diferentes puntuaciones mediante el método de **Kaplan-Meier** y se han agrupado aquellas que en las que la p era igual o superior a 0,05. Así las cosas, se ha construido un **score** que ha

clasificado la probabilidad de fallecer en 3 riesgos diferentes (bajo, intermedio y elevado) [49, 63].

- 5) Finalmente, se ha realizado una **validación externa** en una **cohorte de validación** en temporalmente diferenciada. Se han clasificado los individuos en los diferentes grupos de riesgo y se han comprobado las diferencias de supervivencia mediante el ANOVA de una vía con un análisis *post-hoc* de Bonferroni y las curvas de supervivencia. Posteriormente, se ha procedido a realizar un **análisis de regresión de Cox** con las variables independientes y se ha realizado una **validación interna** en la **cohorte de validación** para conocer la calibración, poder discriminativo, sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y cocientes de verosimilitudes, así como las probabilidades de mortalidad [65].

IV. Resultados

4.1. Características de la cohorte de desarrollo

La **cohorte de desarrollo** está compuesta por 480 sujetos con una edad media de $80,1 \pm 6,8$ años con una distribución por subgrupos de edad del 20,6% para edades comprendidas entre 65 y 74 años, 50,6% entre 75 y 84 años, y 28,8% para edad igual o superior. El 60% de los sujetos fueron mujeres y el 76,9% vivían en su domicilio con algún acompañante, mientras que el 14,4% vivían solos y un 8,8% en residencia.

La **comorbilidad** media fue $2,1 \pm 1,7$ puntos con un 46,3% de sujetos con comorbilidad baja, un 33,8% moderada y el resto elevada. La media de **fármacos** que consumían fue $4,4 \pm 2,6$ con un 44,2% de polifarmacia.

Respecto a las **categorías de las enfermedades** que fueron motivo de ingreso de mayor a menor frecuencia fueron: enfermedad infecciosa (32,5%), enfermedad neurológica (17,5%), enfermedad cardiaca (14,4%), onco-hematológica (11,3%), digestiva (4,4%) y renal (3,8%). La media de diagnósticos fue de $4,7 \pm 2,1$.

La **gravedad** media según el APACHE II fue $9,5 \pm 3,2$ y según el APS de $3,7 \pm 3,1$. Tenían anemia el 39,4% e insuficiencia renal el 56%.

El 40,6% de los sujetos fueron independientes para las **iAVDs** antes del ingreso y el 47,5% para las **bAVDs**. Un 18,8% tenían una dependencia grave o absoluta para las **bAVDs**.

La media de **síndromes geriátricos** fue de $1,6 \pm 1,9$. Un 42,5% no tenía ningún síndrome geriátrico prevalente. La frecuencia de síndromes geriátricos de mayor a menor frecuencia fue **deterioro cognitivo** (33,1%), **delirium** (29,4%), **caídas** (29,4%), **incontinencia urinaria** (26,3%), **síndrome depresivo** (18,1%), **déficits sensoriales**

(15,6%) y **UPP** (11,3%). Un 21,3% de los sujetos habían perdido peso y en un 69,5% se objetivó hipoalbuminemia.

La **estancia media** fue de $10,4 \pm 8,0$ días y el 69,5% de los sujetos que fueron dados de alta fueron a su domicilio anterior al ingreso, en tanto que un 14,9% fueron trasladados a un centro socio-sanitario y el resto a una residencia. El 11,3% reingresó a los 30 días del alta y de éstos el 6,3% murieron.

La **mortalidad a los 30 días** fue del 11,2% (54/480). De los 54 sujetos que fallecieron los 30 días el 94,4% fallecieron en el hospital, siendo la mortalidad hospitalaria del 10,6% (51/480). La estancia media fue de $10,4 \pm 8,0$ (intervalo entre 2 y 31 días) y 16,4% de sujetos tuvieron una estancia hospitalaria igual o superior a 15 días.

En la siguiente tabla (*Tabla 8*) se comparan las diferentes variables entre los supervivientes y los fallecidos:

	Supervivientes (n=426)	Fallecidos (n=54)	Total (n=480)	p
Variables sociodemográficas				
Edad (años), media ± DE	$79,5 \pm 6,8$	$85,0 \pm 5,4$	$80,1 \pm 6,8$	0,0002
Mujeres, n (%)	255 (59,9)	33 (61,1)	288 (60,0)	0,884
Domicilio acompañado, n (%)	321 (75,4)	48 (88,9)	369 (76,9)	0,076
Variables de comorbilidad				
Comorbilidad, media ± DE	$2,0 \pm 1,6$	$2,8 \pm 1,9$	$2,1 \pm 1,7$	0,007

Comorbilidad leve, n (%)	207 (48,6)	15 (27,8)	222 (46,3)	
Comorbilidad moderada,	138 (32,4)	24 (44,4)	162 (33,8)	
n (%)				0,015
Comorbilidad elevada, n (%)				
	81 (19,0)	15 (27,8)	96 (20,0)	
Variables farmacológicas				
Número de fármacos,	4,4 ± 2,7	4,3 ± 2,3	4,4 ± 2,6	0,746
media ± DE				
Polifarmacia, n (%)	177/411 (43,1)	27/51	204/462	0,231
	(52,9)		(44,2)	
Variables de enfermedad				
Categoría mayor diagnóstica, n (%)				0,0001
Enfermedad cardiaca	66 (15,5)	3 (5,6)	69 (14,4)	
Enfermedad renal	18 (4,2)	0 (0)	18 (3,8)	
Enfermedad digestiva	21 (4,9)	0 (0)	21 (4,4)	
Enfermedad neurológica	75 (17,6)	9 (16,7)	84 (17,5)	
Enfermedad hematológica	24 (5,6)	6 (11,1)	30 (6,3)	
Neoplasia	12 (2,8)	12 (22,2)	24 (5,0)	
Enfermedad infecciosa	138 (32,4)	18 (33,3)	156 (32,5)	
Miscelánea	30 (7,0)	3 (5,6)	33 (6,9)	
Número de diagnósticos,	4,7 ± 2,2	5,2 ± 1,6	4,7 ± 2,1	0,026
media ± DE				

Variables de gravedad					
APACHE II, media ± DE	9,2 ± 2,9	12,1 ± 4,3	9,5 ± 3,2	0,0001	
APS, media ± DE	3,4 ± 2,8	6,0 ± 4,1	3,7 ± 3,1	0,0005	
Variables de función física					
iAVDs deficitarias, media ± DE	2,9 ± 2,9	4,8 ± 3,0	3,1 ± 2,9	0,0004	
Independencia, n (%)	180 (42,3)	15 (27,8)	195 (40,6)		
Dependencia leve, n (%)	87 (20,4)	0 (0)	87 (18,1)		
Dependencia moderada, n (%)	30 (7,0)	6 (11,1)	36 (7,5)	0,0003	
Dependencia grave, n (%)	129 (30,3)	33 (61,1)	162 (33,8)		
IB previo, media ± DE	75,4 ± 32,5	56,6 ± 42,1	73,3 ± 34,1	0,002	
Independencia, n (%)	207 (48,6)	21 (38,9)	228 (47,5)		
Dependencia leve, n (%)	117 (27,5)	9 (16,7)	126 (26,3)		
Dependencia moderada, n (%)	18 (4,2)	3 (5,6)	21 (4,4)		
Dependencia grave, n (%)	33 (7,7)	3 (5,6)	21 (4,4)	0,001	
Dependencia absoluta, n (%)	51 (12,0)	18 (33,3)	69 (14,4)		
Variables analíticas					
Hemoglobina (g/L), media ± DE	125,2 ± 25,3	114,1 ± 18,7	124,1 ± 24,9	0,001	
Anemia, n (%)	150/411 (36,5)	30/45 (66,7)	180/456 (39,4)	0,0001	
Creatinina (μmol/L), media ± DE	116,4 ± 85,7	129,4 ± 109,5	117,1 ± 88,3	0,455	
Insuficiencia renal, n (%)	222/405	30/45	252/450	0,155	

	(54,8)	(66,7)	(56,0)	
Na ⁺ plasmático (mmol/L), media ± DE	138,2 ± 5,1	137,2 ± 3,4	138,1 ± 4,9	0,077
Hiponatremia, n (%)	72/402 (17,9)	12/42 (28,6)	84/444 (18,9)	0,100

Variables síndromes geriátricos

Número SG, media ± DE	1,4 ± 1,8	3,1 ± 2,0	1,6 ± 1,9	0,0002
Caídas, n (%)	111 (26,1)	30 (55,6)	141 (29,4)	0,0002
Deterioro cognitivo, n (%)	129 (30,3)	30 (55,6)	159 (33,1)	0,0003
Síndrome depresivo, n (%)	87 (20,4)	0 (0)	87 (18,1)	0,0001
Déficits sensoriales, n (%)	69 (16,2)	6 (11,1)	75 (15,6)	0,427
Delirium, n (%)	108 (25,4)	33 (61,1)	141 (29,4)	0,0002
UPP, n (%)	39 (9,2)	15 (27,8)	54 (11,3)	0,0002
Incontinencia urinaria, n (%)	102 (23,9)	24 (44,4)	126 (26,3)	0,003

Variables nutricionales

Pérdida peso, n (%)	69 (16,2)	33 (61,1)	102 (21,3)	0,0009
Albúmina (g/L), media ± DE	32,6 ± 4,9	29,3 ± 4,5	32,3 ± 4,9	0,0008
Hipoalbuminemia, n (%)	279/414 (67,3)	36/39 (92,3)	315/453 (69,5)	0,0001

4.2. Análisis univariado de mortalidad a los 30 días

En la siguiente tabla (*Tabla 9*) se muestran las principales variables del análisis univariado no ajustado:

	HR ([IC] 95%)	p
Edad	1,120 (1,075-1,166)	0,0005
Hombre	0,930 (0,538-1,608)	0,796
Enfermedad neurológica	4,770 (1,193-19,077)	0,027
Enfermedad hematológica	14,273 (4,024-50,632)	0,0003
APACHE	1,234 (1,156-1,316)	0,0002
APS	1,220 (1,140-1,306)	0,0009
Índex de Charlson	1,252 (1,092-1,437)	0,001
Déficit iAVDs	1,240 (1,124-1,367)	0,0001
IB previo	0,987 (0,980-0,994)	0,0001
Número de síndromes geriátricos	1,430 (1,269-1,610)	0,0004
Caídas	3,173 (1,855-5,428)	0,0002
Deterioro cognitivo	2,713 (1,586-4,642)	0,0002
Síndrome depresivo	0,036 (0,002-0,667)	0,026
Déficits sensoriales	0,663 (0,284-1,550)	0,343
Delirium prevalente	4,219 (2,441-7,294)	0,0002
UPP	3,405 (1,877-6,180)	0,0005
Incontinencia urinaria	2,393 (1,399-4,093)	0,001
Pérdida de peso	6,653 (3,846-11,507)	0,0001
Albúmina	0,895 (0,847-0,947)	0,0001
Hemoglobina	0,986 (0,976-0,996)	0,006
Creatinina	1,001 (0,999-1,004)	0,329

Na ⁺ plasmático	0,965 (0,915-1,018)	0,196
----------------------------	---------------------	-------

4.3. Análisis multivariado de mortalidad a los 30 días

4.3.1. *Interacciones de las variables independientes*

Las interacciones entre las diferentes variables independientes que se muestran en la siguiente tabla (*Tabla 10*):

Variables	Correlación	p	Variables	Correlación	p
APS	0,082	0,071	Edad	-0,327	0,0001
Edad			IB		
APS	0,979	0,0001	Edad	-0,258	0,0001
APACHE II			Albúmina		
APS	0,282	0,0001	Edad	0,044	0,353
Comorbilidad			Hemoglobina		
APS	0,101	0,005	Edad	0,243	0,0001
Déficit iAVD			Caídas		
APS	-0,128	0,005	Edad	0,225	0,0001
IB			Deterioro cognitivo		
APS	-0,118	0,0001	Edad	0,097	0,034
Albúmina			Déficit sensorial		
APS	-0,111	0,001	Edad	0,279	0,0001
Hemoglobina			Delirium		

APS	-0,015 0,699	Edad	0,102 0,008	
Caídas		Úlceras por presión		
APS	0,066 0,091	Edad	0,279 0,0001	
Deterioro cognitivo		Incontinencia urinaria		
APS	0,074 0,061	Edad	0,196 0,0001	
Delirium		Pérdida de peso		
APS	-0,003 0,945	Edad	0,270 0,0001	
Úlceras por presión		Número de SG		
APS	0,080 0,041	Edad	-0,032 0,404	
Incontinencia urinaria		Neoplasia		
APS	0,090 0,049	Pérdida de peso	0,202 0,0001	
Pérdida de peso		Neoplasia		
APS	0,082 0,071	Número de SG	0,626 0,0001	
Número de SG		Déficit iAVD		
APS	0,091 0,046	IB	-0,711 0,0001	
Neoplasia		Déficit iAVD		
Edad	0,046 0,310	IB	-0,313 0,0001	
Comorbilidad		Comorbilidad		
Edad	0,440 0,0001	Significación estadística $p \leq 0,01$		
Déficit iAVD		Significación estadística $p \leq 0,01$		

4.3.2. Modelos de predicción de mortalidad a los 30 días desestimados

Algunos modelos predictivos que incluyen variables predictivas independientes significativas se han desestimado por la existencia de interacciones y mala calibración. En primer lugar se han descartado modelos de variables únicas con índices ya conocidos como el APACHE, índice de Charlson o el IB (*Tabla 11*):

	HR ([IC] 95%)	Calibración Hosmer-Lemeshow	Discriminación Área bajo la curva ([IC] 95%)
APACHE	1,234 (1,156-1,316)	0,000	0,709 (0,634-0,784)
CHARLSON	1,252 (1,092-1,437)	0,000	0,260 (0,544-0,696)
IB	0,987 (0,980-0,994)	0,000	0,384 (0,294-0,474)

Posteriormente se han analizado otros modelos combinados:

- a) Modelo 1: Edad + Déficit AVDs instrumentales.
- b) Modelo 2: Edad + IB.
- c) Modelo 3: Síndromes geriátricos + Nutricional.
- d) Modelo 4: Edad + Nutricional.
- e) Modelo 5: Edad + Comorbilidad + Enfermedades.
- f) Modelo 6: Gravedad + Síndromes geriátricos desagregados.

g) Modelo 7: Gravedad + IB

Las características se describen en la siguiente tabla (*Tabla 12*):

	Variables independientes	Calibración	Discriminación
	HR ([IC] 95%)	Hosmer- Lemeshow	Área bajo la curva ([IC] 95%)
Modelo	Edad: 1,102 (1,054-1,153)	0,000	0,748
1	Déficit iAVD: 1,151 (1,038-1,276)		(0,687-0,808)
Modelo	Edad: 1,109 (1,062-1,157)	0,000	0,731
2	IB: 0,991 (0,983-0,998)		(0,669-0,792)
Modelo	Delirium: 1,923 (1,008-3,672)		
3	UPP: 2,149 (1,151-4,010)	0,000	0,786
	Pérdida de peso: 4,458 (2,370- 8,383)		(0,718-0,855)
Modelo	Edad: 1,142 (1,068-1,221)		
4	Hemoglobina: 0,978 (0,964-0,993)	0,013	0,857
	Pérdida de peso: 6,184 (2,955- 12,939)		(0,815-0,900)

Modelo	Edad: 1,139 (1,089-1,192)		
5	Índex Charlson: 1,221 (1,049-1,420)	0,000	0,855
			(0,818-0,891)

Enfermedad oncohematològica:

4.691 (2,603-8,454)

Modelo	APS: 1,235 (1,150-1,326)		
6	Caídas: 2,366 (1,318-4,250)		
	Delirium: 2,544 (1,422-4,551)	0,000	0,815
	UPP: 2,648 (1,413-4,961)		(0,761-0,868)

Modelo	APACHE: 1,222 (1,142-1,306)	0,000	0,764
7	IB: 0,989 (0,982-0,996)		(0,701-0,827)

4.3.3. Modelo predictivo de mortalidad a los 30 días

El modelo predictivo de mortalidad a los 30 días resultante de la cohorte de desarrollo incluye la gravedad, el número de síndromes geriátricos al ingreso y la hemoglobina.

El **hazard** (λ) en tiempo (t) 30 días se formula:

$$\lambda \text{ (30 días)} = \exp (0,124 \times \text{APS} + 0,440 \times \text{Número de síndromes geriátricos} - 0,229 \times \text{Hemoglobina (g/L)})$$

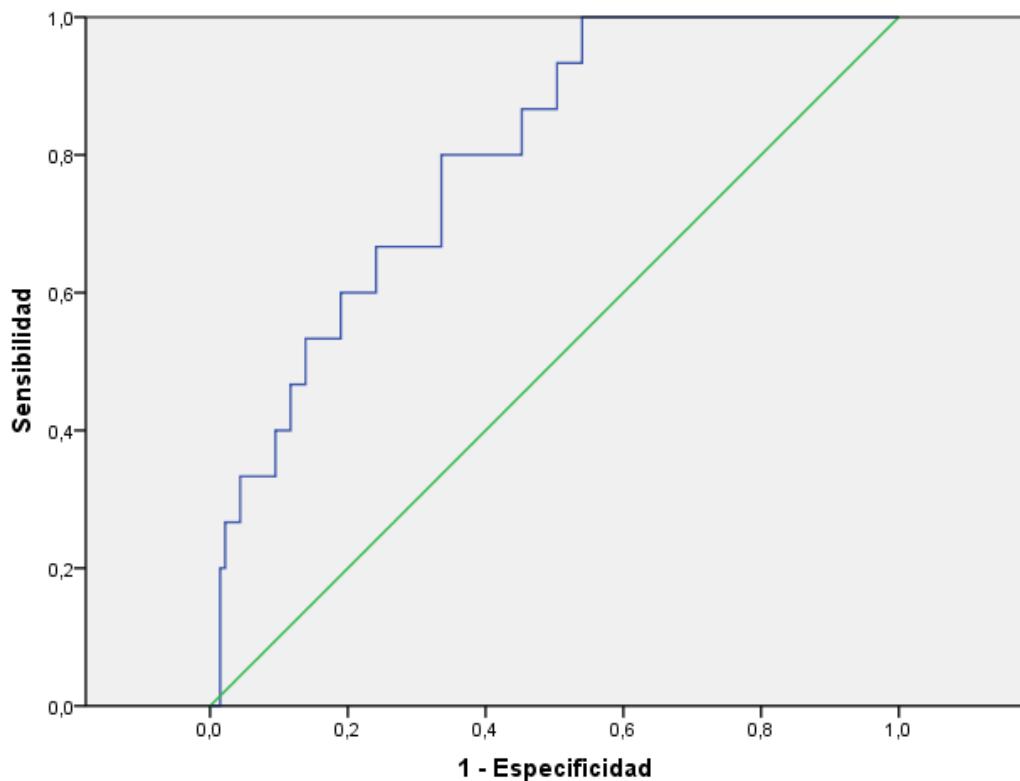
como también puede observarse en la siguiente tabla (*Tabla 13*):

	B	ET	Wald	gl	p	HR	IC 95%
APS	0,124	0,042	8,491	1	0,004	1,132	1,041 1,230
Número de							
síndromes	0,440	0,095	21,519	1	0,0003	1,553	1,290 1,871
geriátricos							
Hemoglobina	-	0,029	0,003	111,737	1	0,0004	0,971 0,966 0,976

La calibración del modelo (prueba de Hosmer-Lemeshow) no tuvo significación estadística ($p=0,292$) y la discriminación se muestra en la siguiente tabla (*Tabla 14*):

Área bajo la curva				
Área	ET	p	IC asintótico al 95%	
0,796	0,030	0,0006	0,738	0,854

Y su representación gráfica (Figura 1):



Los valores observados y pronosticados del modelo se muestran en la tabla 2 x 2 (*Tabla 15*):

Observado	Pronosticado			Porcentaje correcto
	Muerte a los 30 días		Porcentaje	
	SI	NO		
Muerte a los 30 días	SI	6	39	13,3
	NO	6	405	98,5
Porcentaje global				90,1

a partir de la que se calculan (*Tabla 16*):

Sensibilidad	6/12	50%
Especificidad	405/443	91,43%
Valor predictivo negativo	405/411	98,54%
Valor predictivo positivo	6/45	13,33%

y los cocientes de verosimilitudes (*Tabla 17*):

LR +	0,5/0,0857	5,83
LR -	0,5/0,9143	0,54

4.4. Estratificación del modelo predictivo de mortalidad a los 30 días

Las variables independientes (**Hemoglobina, APS y número de síndromes geriátricos**) se han categorizado de la siguiente forma: la hemoglobina se ha categorizado según tuviese o no anemia, la variable APS y la variable número de síndromes geriátricos se han categorizado en función de dos criterios (según percentiles y las diferencias en mortalidad).

En la siguiente tabla (*Tabla 18*) se muestra según el método de Kaplan-Meier las diferencias en la categorización:

Media supervivencia Log-Rank

Hemoglobina

Sin anemia	28,7 (28,1-29,3)	
Con anemia	26,5 (25,3-27,7)	0,0008

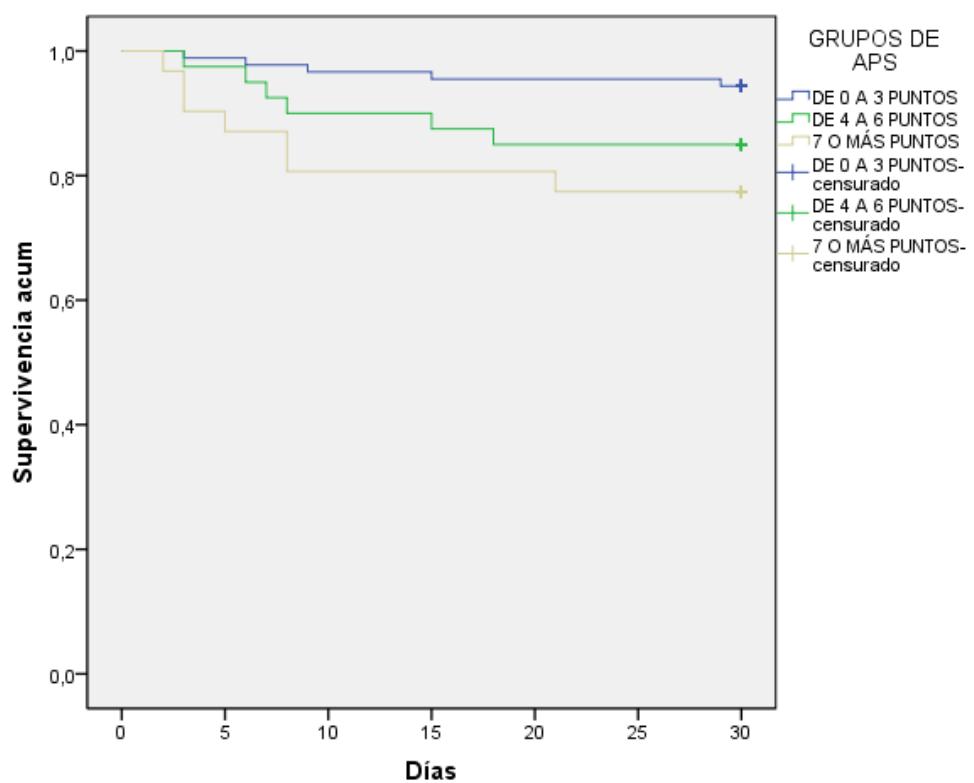
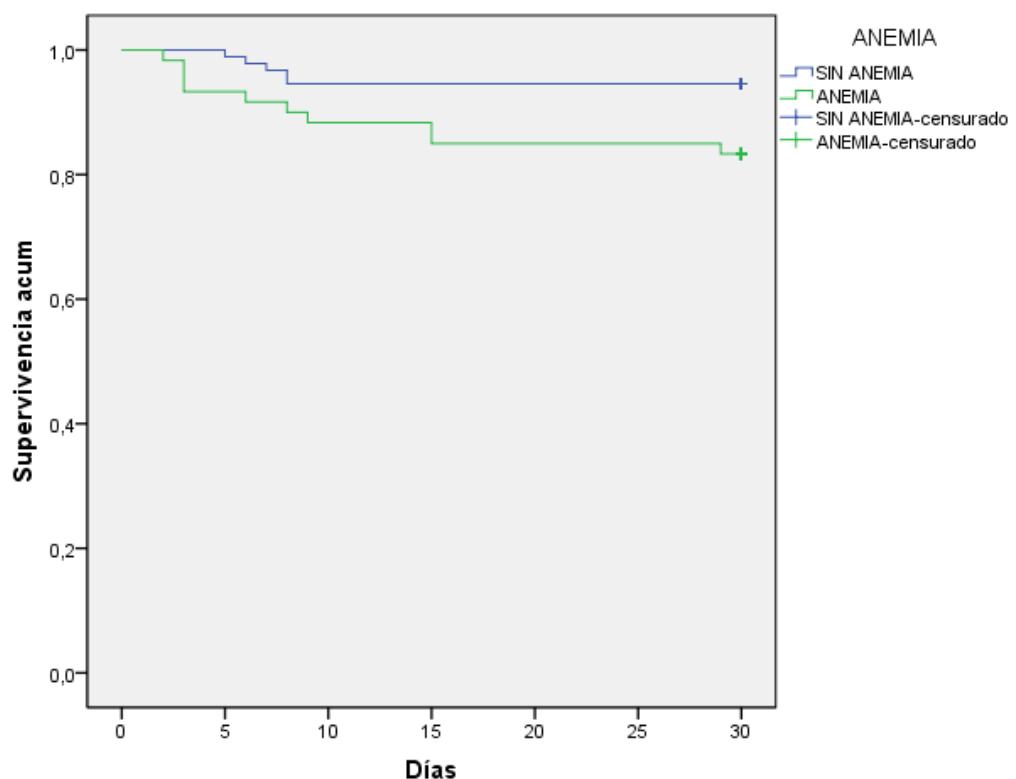
APS

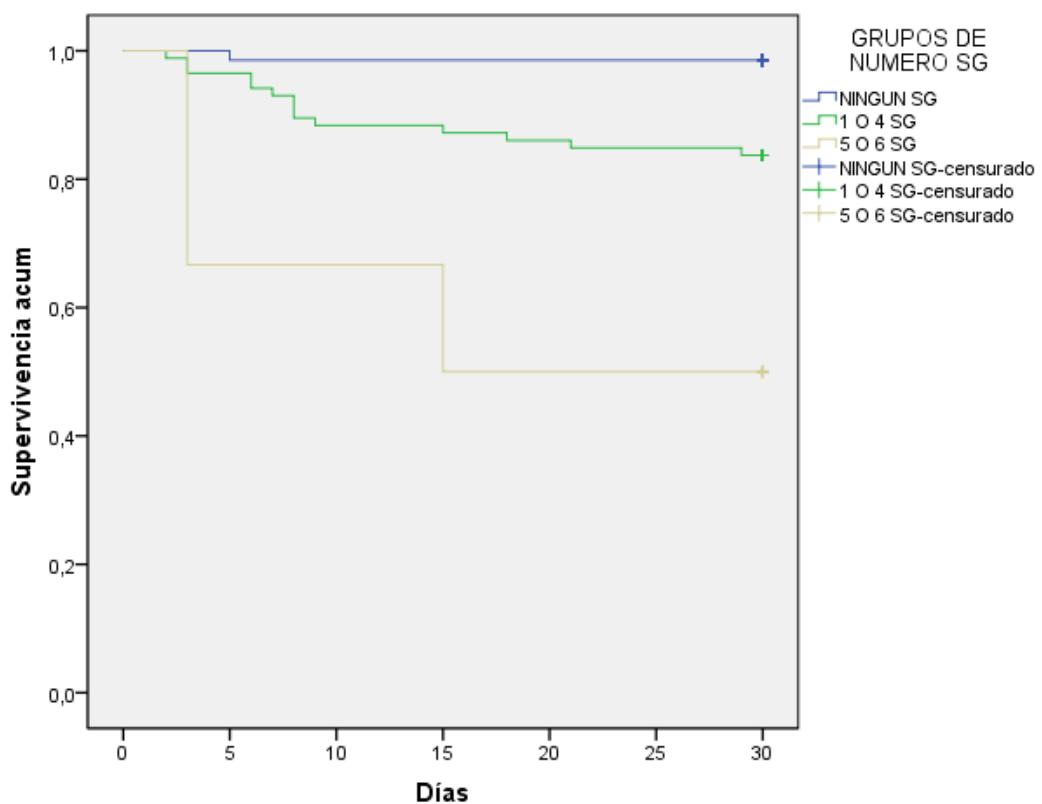
De 0 a 3	29,0 (28,4-29,5)	
De 4 a 6	26,9 (25,5-28,2)	0,0007
≥ 7	24,8 (22,8-26,8)	

Número de síndromes geriátricos

0	29,6 (29,2-30,0)	
1 a 4	26,7 (25,8-27,7)	0,0004
5 a 6	18,5 (12,8-24,1)	

que quedan representadas en las respectivas curvas de supervivencia acumulada (*Figuras 2,3,4*):





La frecuencia absoluta y codificación de las variables independientes categóricas se pueden observar en la siguiente tabla (*Tabla 19*):

		Frecuencia	(1)	(2)
Anemia	0 = sin anemia	276	0	
	1 = con anemia	180	1	
Grupos	0 = de 0 a 3	261	0	0
APS	1 = de 4 a 6	114	1	0
	2 ≥ 7	81	0	1
Grupos	0 = ningún	198	0	0
número	síndrome			
síndromes	1 = de 1 a 4	240	1	0
geriátricos	2 = 5 o 6	18	0	1

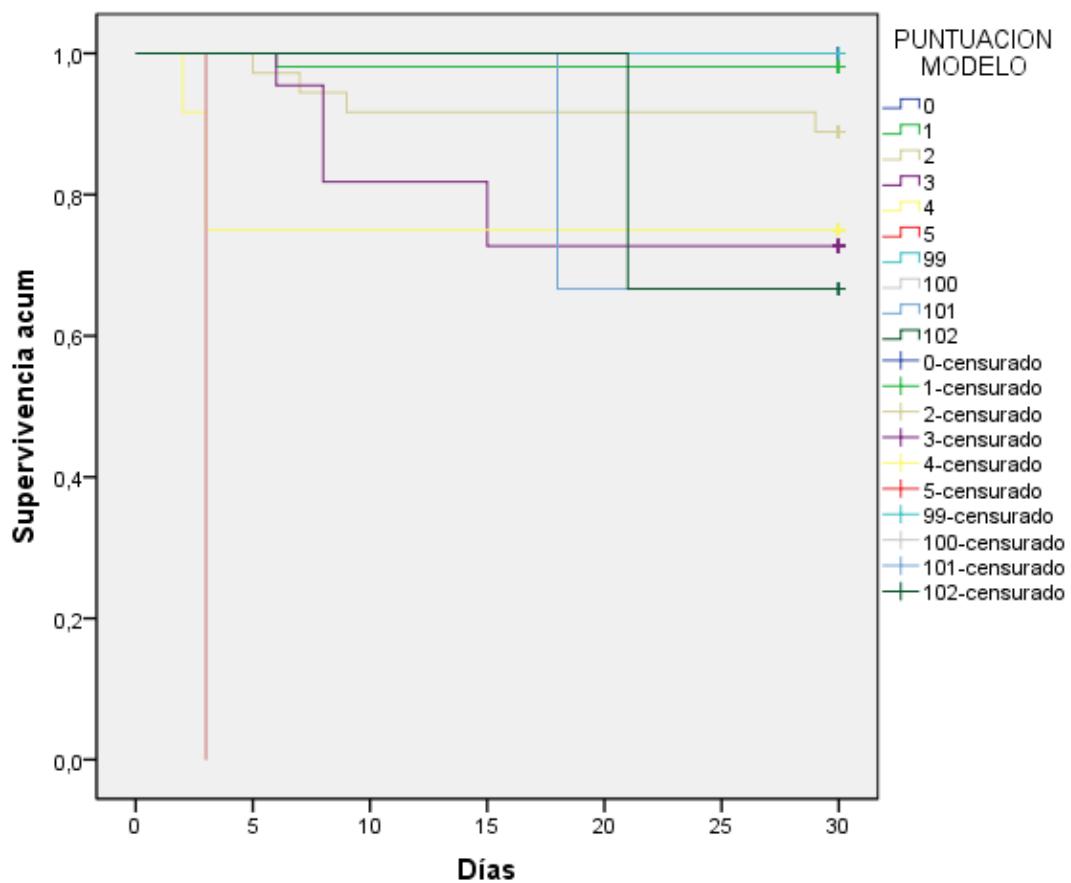
La regresión de Cox muestra (*Tabla 20*):

	Beta	ET	Wald	P	HR	IC 95% para HR
Anemia	0,904	0,334	7,343	0,007	2,470	1,284 4,749
Grupo APS			16,482	0,0002		
Nombre de	1,199	0,394	9,281	0,002	3,318	1,534 7,176
variable Grupo						
APS(1)						
Nombre de	1,543	0,393	15,367	0,0008	4,676	2,163 10,112
variable Grupo						
APS(2)						
Grupo Síndromes			37,339	0,0007		
Geriátricos						
Nombre de	2,127	0,604	12,404	0,0004	8,387	2,568 27,392
variable Grupo						
SG(1)						
Nombre de	3,910	0,677	33,375	0,0007	49,887	13,241 187,955
variable Grupo						
SG(2)						

De esta manera la **puntuación asignada** a las variables será tal como se muestra en la siguiente tabla (*Tabla 21*):

	Cálculo	Ratio betas	Puntuación
Hemoglobina			
No anemia	Referencia	0	0
Anemia	0,904/0,904	1	1
APS			
0 – 3 puntos	Referencia	0	0
4-6 puntos	1,199/0,904	1,32	1
≥7 puntos	1,543/0,904	1,70	2
Síndromes Geriátricos			
0	Referencia	0	0
1-4	2,127/0,904	2,35	2
5-6	3,910/0,904	4,32	4

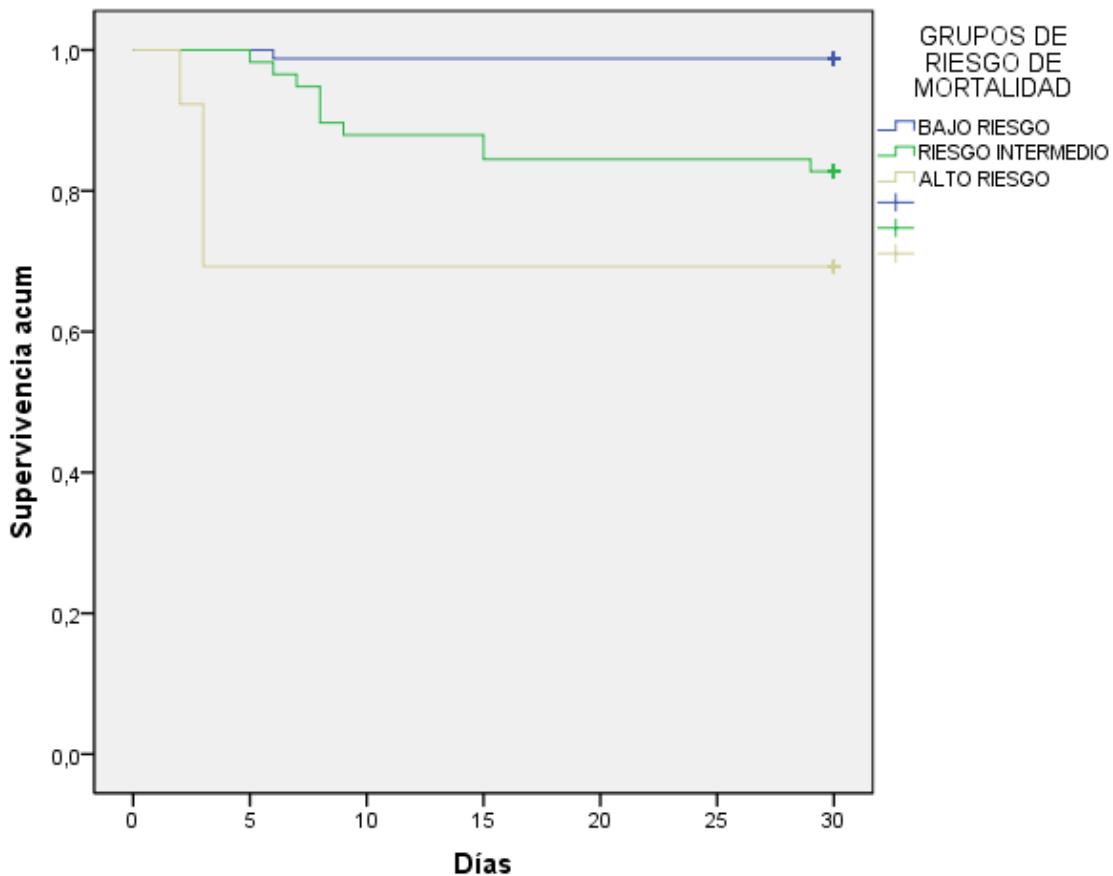
La puntuación puede ir de 0 puntos mínimo a 7 puntos de máximo. La exploración de las puntuaciones por Kaplan- Meier permite comprobar las curvas de supervivencia (*Figura 5*):



Pudiéndose estratificar en 3 grupos diferenciados de riesgo de mortalidad a los 30 días (*Tabla 22*):

Grupos de riesgo de Mortalidad	Media				
	Puntos	Estimación	ET	IC al 95%	
supervivencia					
Bajo riesgo	0-1	29,704	0,170	29,370	30,037
Riesgo intermedio	2-3	26,724	0,585	25,578	27,870
Riesgo alto	4-7	21,615	2,014	17,667	25,563

que representados en curvas de supervivencia (*Figura 6*):



aplicándolo en la cohorte de desarrollo muestra (*Tabla 23*):

	N (%)	Mortalidad	Supervivencia,	Probabilidad
				N (%)
			([IC] 95%)	30 días
Bajo Riesgo	246(51,3)	3 (1,2)	29,7 (29,3-30,0)	1,2%
Riesgo intermedio	186(38,8)	36 (19,4)	26,3 (25,1-27,4)	7,9%

Alto riesgo	48 (10,0)	15 (31,3)	22,6 (19,2-26,5)	20,8%
--------------------	-----------	-----------	------------------	-------

4.5. Validación del modelo predictivo

4.5.1 *Características de la cohorte de validación*

La **cohorte de validación** está compuesta por 420 sujetos con una edad media de $80,2 \pm 7,0$ años con una distribución por subgrupos de edad del 20,7% para edades comprendidas entre 65 y 74 años, 49,3% entre 75 y 84 años, y 30,0% para edad igual o superior. El 55 % de los sujetos fueron mujeres y el 77,1 % vivían en su domicilio con algún acompañante, mientras que el 14,3% vivían solos y el 8,6% en residencia.

La **comorbilidad** media fue $2,1 \pm 1,7$ puntos con un 44,3% de sujetos con comorbilidad baja, un 35,7% moderada y el resto elevada. La media de fármacos que consumían fue $4,5 \pm 2,7$ con un 45,5% de polifarmacia.

Respecto a las **categorías de las enfermedades** que fueron motivo de ingreso de mayor a menor frecuencia fueron: enfermedad infecciosa (35,0%), enfermedad neurológica (16,4%), enfermedad cardiaca (15,7%), onco-hematológica (12,8%), digestiva (4,3%) y renal (4,3%).

La **gravedad** media según el APACHE II fue $9,6 \pm 3,3$ y según el APS de $3,8 \pm 3,2$. Tenían anemia el 42,9% e insuficiencia renal el 57,6%.

El 37,9 % de los sujetos fueron independientes para las **iAVDs** antes del ingreso y el 47,1% para las **bAVDs**. Un 23,5% tenían una dependencia grave o absoluta para las **bAVDs**.

La media de **síndromes geriátricos** fue de $1,1 \pm 1,3$. Un 43,6 % no tenía ningún síndrome geriátrico prevalente. La frecuencia de **síndromes geriátricos** de mayor a menor frecuencia fue deterioro cognitivo (35,0%), caídas (31,4%), delirium (31,4%), incontinencia urinaria (27,1%), síndrome depresivo (17,3%), déficits sensoriales (15,7%) y úlceras por presión (11,4%). Un 23,6% de los sujetos habían perdido peso.

La **estancia media** fue de $9,9 \pm 7,3$ días (17,6% con estancia igual o superior a 15 días) y el 69,7% de los sujetos que fueron dados de alta fueron a su domicilio anterior al ingreso, en tanto que un 15,6% fueron trasladados a un centro socio-sanitario y el resto a una residencia. No se observan diferencias significativas con la cohorte de desarrollo ($p=0,334$).

La **mortalidad a los 30 días** fue del 12,9% (54/420) sin apreciarse significación estadística con la cohorte de desarrollo ($p=0,473$), así mismo la supervivencia media de la cohorte de validación fue de $27,3 \pm 7,3$ días vs $27,6 \pm 6,9$ días de la cohorte de desarrollo ($p=0,490$).

4.5.2 Comparación de la cohorte de desarrollo y validación

En la siguiente tabla (*Tabla 24*) aparece la comparación entre la cohorte de desarrollo y de validación para las principales variables:

	Cohorte de desarrollo (N=480)	Cohorte de validación (N=420)	Total (N=900)	p
Variables sociodemográficas				
Edad (años), media ± DE	80,1 ± 6,8	80,2 ± 7,0	80,1 ± 6,9	0,946
Mujeres, n (%)	288 (60,0)	231 (55,0)	519 (57,7)	0,137
Vive en residencia, n (%)	42 (8,8)	36 (8,6)	78 (8,7)	0,994
Variables de enfermedad				
Categoría mayor diagnóstica				0,899
Enfermedad cardiaca, n (%)	69 (14,4)	66 (15,7)	135 (15,0)	
Enfermedad renal, n (%)	18 (3,8)	18 (4,3)	36 (4,0)	
Enfermedad digestiva, n (%)	21 (4,4)	18 (4,3)	39 (4,3)	
Enfermedad neurológica, n (%)	84 (17,5)	69 (16,4)	153 (17,0)	
Enfermedad hematológica, n (%)	30 (6,3)	27 (6,4)	57 (6,3)	
Enfermedad infecciosa, n (%)	156 (32,5)	147 (35,0)	303 (33,7)	
Neoplasia, n (%)	45 (9,4)	27 (6,4)	72 (8,0)	
Miscelánea, n (%)	33 (6,9)	27 (6,4)	60 (6,7)	
Variable comorbilidad				
Índice de Charlson, media ± DE	2,1 ± 1,7	2,1 ± 1,7	2,1 ± 1,7	0,644
Variable consumo fármacos				
Consumo fármacos, media ± DE	4,4 ± 2,6	4,5 ± 2,7	4,4 ± 2,6	0,773

Variables gravedad				
APACHE II, media ± DE	9,5 ± 3,2	9,6 ± 3,3	9,6 ± 3,2	0,694
APS, media ± DE	3,7 ± 3,1	3,8 ± 3,2	3,7 ± 3,1	0,662
Variables función física				
Déficit iAVD, media ± DE	3,1 ± 2,9	3,0 ± 2,9	3,1 ± 2,9	0,716
Índex Barthel, media ± DE	73,3 ± 34,1	72,2 ± 35,0	72,8 ± 34,5	0,627
Síndromes geriátricos				
Número síndromes	1,3 ± 1,5	1,1 ± 1,3	1,2 ± 1,4	0,092
geriátricos, media ± DE				
Variables nutricionales				
Albúmina (g/L), media ± DE	32,3 ± 4,9	32,4 ± 4,9	32,4 ± 4,9	0,741
Pérdida de peso, n (%)	102 (21,3)	99 (23,6)	201 (22,3)	0,423
Variables analíticas				
Hemoglobina (g/L), media ± DE	124,1 ± 24,9	123,0 ± 24,7	123,6 ± 24,8	0,540
Creatinina (μmol/L), media ± DE	117,7 ± 88,3	121,4 ± 93,3	119,4 ± 90,7	0,546
Natremia (mmol/L), media ± DE	138,1 ± 4,9	138,2 ± 5,0	138,2 ± 5,0	0,802

Los grupos de riesgo se han distribuido de la siguiente forma en las 2 cohortes

(Tabla 25):

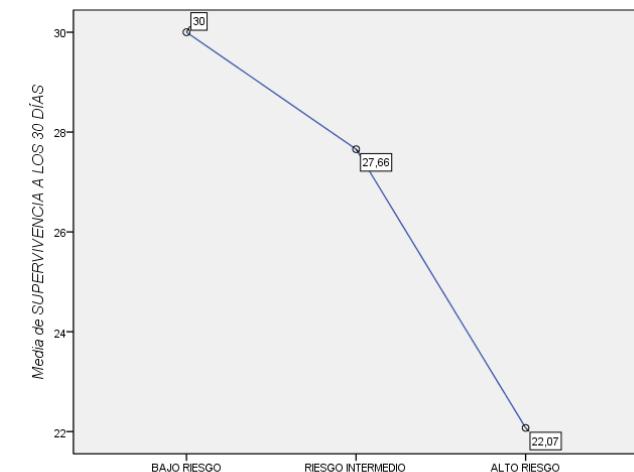
	Cohorte de desarrollo (N=480)	Cohorte de Validación (N=420)	Total (N=900)	P
	246	138	384	
Bajo riesgo	(51,3)	(32,9)	(42,7)	
Riesgo	186	201	387	0,0001
intermedio	(38,8)	(47,9)	(43,0)	
	48	81	129	
Riesgo alto	(10,0)	(19,3)	(14,3)	

4.5.3. Proceso de validación

El modelo desarrollado cuando se aplica en la cohorte de validación diferencia los 3 grupos tal como se muestra en la siguiente tabla (*Tabla 26*) ANOVA de comparaciones múltiples mediante el método *post-hoc* de Bonferroni:

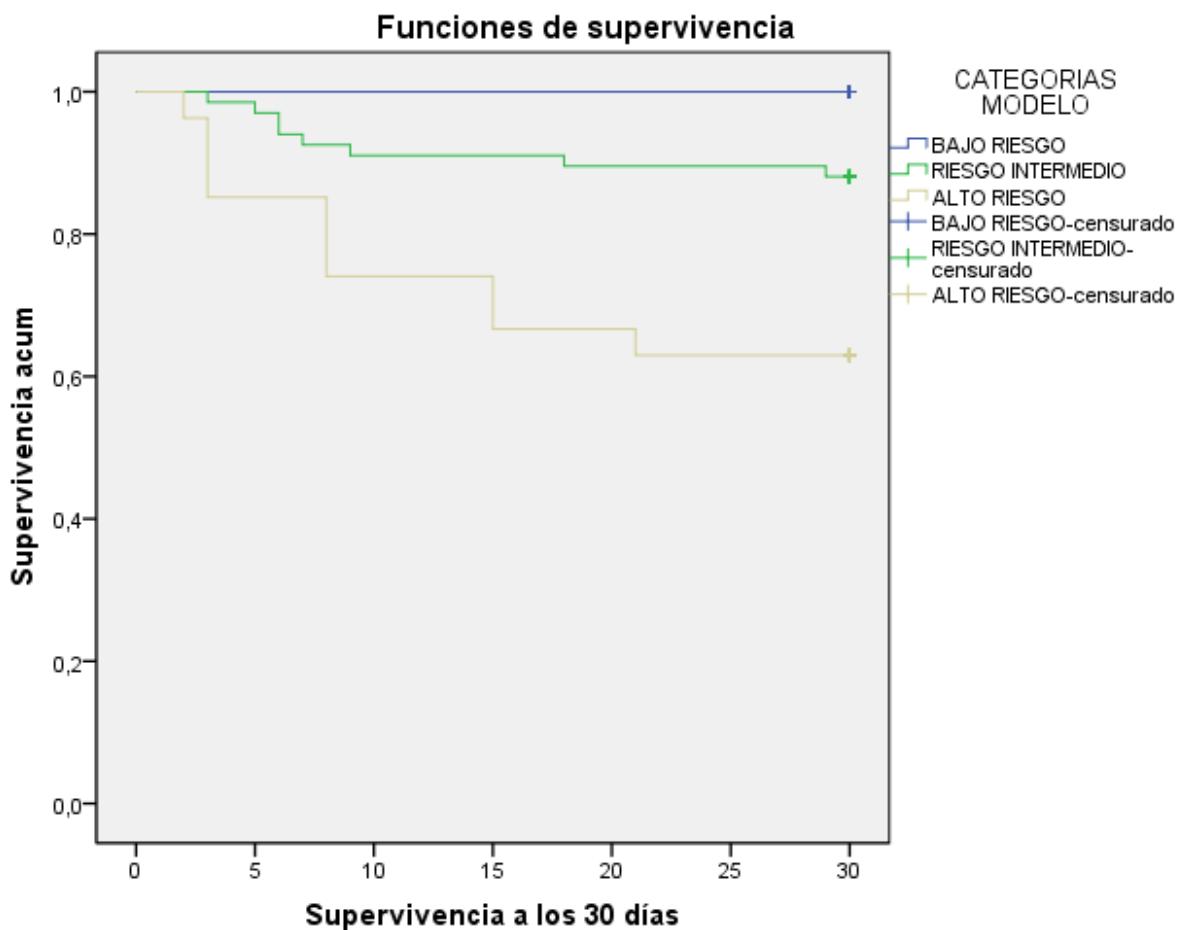
(I)	(J)	Diferencia	Error	p	Intervalo de	
Categorías	Categorías	de medias	típico		confianza al	
Modelo	Modelo	(I-J)			95%	
	Riesgo	2,343 *	0,757	0,006	0,52	4,16
Bajo riesgo	intermedio					
	Riesgo alto	7,926 *	0,958	0,0005	5,62	10,23
Riesgo	Bajo riesgo	-2,343 *	0,757	0,006	-4,16	-0,52
intermedio	Riesgo alto	5,583 *	0,901	0,0004	3,42	7,75
	Bajo riesgo	-7,926 *	0,958	0,0005	-10,23	-5,62
Riesgo alto	Riesgo	-5,583 *	0,901	0,0004	-7,75	-3,42
	intermedio					

En la siguiente gráfica (*Figura 7*) pueden verse representadas las medias de supervivencia por grupos de riesgo en la cohorte de validación:



:

y las curvas de supervivencia según grupo de riesgo (*Figura 8*):



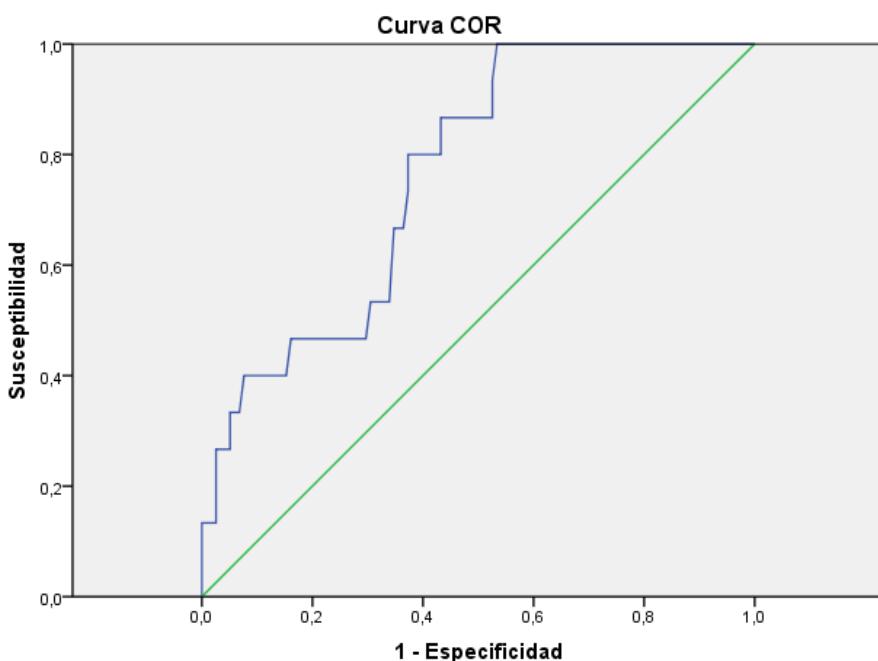
La regresión de Cox en la **cohorte de validación** muestra en la siguiente tabla (*Tabla 27*):

	B	ET	Wald	p	HR	95,0% IC para
	HR					
APS	0,182	0,039	21,632	0,0003	1,199	1,111 1,294
Anemia	0,655	0,337	3,779	0,052	1,925	0,995 3,726
Número de síndromes geriátricos	0,448	0,098	20,893	0,0004	1,565	1,292 1,896

La prueba de Hosmer-Lemeshow no muestra diferencias significativas ($p=0,286$) y la discriminación se observan en las siguientes tabla (*Tabla 28*):

Área	ET	p	IC asintótico al 95%
0,764	0,032	0,0008	0,701 0,826

y gráfico (Figura 9):



Los valores observados y pronosticados se pueden ver en la siguiente tabla 2 x2 (*Tabla 29*):

Observado	Pronosticado			Porcentaje correcto	
	Muerte a los 30 días		Porcentaje		
	SI	NO			
Muerte a los 30 días	SI	3	42	6,7	
	NO	6	348	98,3	
Porcentaje global				88,0	

a partir de la que se calculan (*Tabla 30*):

Sensibilidad	3/9	33,3%
Especificidad	348/390	89,23%
Valor predictivo negativo	348/354	98,30%
Valor predictivo positivo	3/45	6,66%

y los cocientes de verosimilitudes (*Tabla 31*):

LR + 0,33/0,1077 3,06

LR- 0,66/0,8923 0,73

La comparación de las 2 cohortes muestran las siguientes características (*Tabla 32*):

	Calibración ([IC] 95%)	Discriminación ([IC] 95%)	Sens (%)	Esp (%)	VPP (%)	VPN (%)	LR +	LR -
	0,796							
Cohorte de desarrollo	0,292	(0,738-0,854)	50	91,4	13,3	98,5	5,8	0,5
	0,764							
Cohorte de validación	0,286	(0,701-0,826)	33,3	89,2	6,6	98,3	3,0	0,7

y las siguientes **probabilidades de mortalidad a los 30 días** según grupo de riesgo (*Tabla 33*):

	Cohorte de desarrollo	Cohorte de validación
Grupo de bajo riesgo	1,2 %	0 %
Grupo de riesgo intermedio	7,9 %	11,1 %
Grupo de alto riesgo	20,8 %	27 %

V. Discusión

El **modelo predictivo de mortalidad a los 30 días** está formado por 3 variables predictivas: la **puntuación del APS**, el **número de síndromes geriátricos** al ingreso y la **hemoglobina** al ingreso.

Por tanto, incluye variables fisiológicas de **gravedad** (APS) y variables de **fragilidad** (número de síndromes geriátricos) lo que es que apoya la hipótesis del estudio:

“la supervivencia de los ancianos que ingresan en el hospital por una condición médica aguda depende de la fragilidad del individuo y de la gravedad de la condición”

El modelo está calibrado de forma adecuada, tiene un buen poder discriminativo tanto en la cohorte de desarrollo como en la cohorte de validación y se ha construido siguiendo las directrices **TRIPOD** (*Transparent reporting of a multivariate prediction model for individual prognosis or diagnosis*) para los déficits tanto en la metodología como en la publicación observados en diferentes modelos predictivos [49,66].

Se trata, en el conocimiento actual, del **primer modelo** de mortalidad a los 30 días realizado exclusivamente en ancianos hospitalizados que ha empleado la regresión de Cox en la metodología. Este método aporta a un aspecto diferenciado respecto al método de regresión logística binaria empleado en la construcción de otros modelos de mortalidad a los 30 días como el **SCS** [46] o el **PANDORA** [47] el conjunto de variables del modelo predicen la tasa de mortalidad instantánea en cualquier momento de los 30 días del ingreso, mientras que los modelos de regresión logística la predicen al final del periodo.

Por otra parte, es el único modelo de predictivo de mortalidad a los 30 días en ancianos hospitalizados que incluye **síndromes geriátricos**. Es bien es conocido los

síndromes geriátricos en general son factores de riesgo y factores predictivos de mortalidad en los ancianos [13,67, 68]. Algunos modelos de mortalidad precoz han incluido variables diferentes de las funcionales.

El modelo **HOTEL** [38] una de las 5 variables que incluía era la pérdida de la dependencia, si bien cabe recordar que no se validó en ancianos y que la variable final era la mortalidad a las 24 horas del ingreso.

El **SCS** [46] incluía 2 variables funcionales, una era la incapacidad para ponerse en pie (en el momento de la evaluación y otra estar encamado previamente al ingreso. Sin embargo, no poder ponerse de pie en el momento de la evaluación no tiene porqué ser consecuencia de la fragilidad del sujeto sino más bien de la gravedad de la situación, este ha sido uno de los motivos por los que en las potenciales variables del modelo predictivo de mortalidad a los 30 días desarrollado en este trabajo no se incluyó el IB al ingreso.

También, el modelo **PANDORA** [47] incluía una pregunta funcional sobre la capacidad de caminar, pero tener discapacidad para caminar no significa necesariamente tener fragilidad.

En este **modelo de predicción de mortalidad a los 30 días** se ha considerado el **número** de síndromes geriátricos o condiciones geriátricas más que las cada uno de ellos o ellas porque estabilizaba y ajustaba mejor el modelo que la de cada condición geriátrica una a una aunque en el análisis univariado las caídas, el deterioro cognitivo, el síndrome depresivo, el delirium, las UPP y la incontinencia urinaria eran factores de riesgo.

Todos los modelos de mortalidad precoz incluyen la **gravedad** [23, 34-36,38-43]. La consideración que debería hacerse es si *scores* desarrollados en población

adulta no exclusivamente ancianos y entornos como las unidades de cuidados intensivos [53] son aplicables a la hospitalización y los mayores. Yu *et al.* [44] compararon diferentes índices pronósticos con variables fisiológicas que se utilizan en pacientes críticos en 2 cohortes de pacientes ingresados en plantas de hospitalización encontrando que también pueden ser utilizados en este ámbito sin cambios apreciables en la discriminación.

Una de las consecuencias de la **disminución de la hemoglobina** es una peor perfusión tisular. El impacto de la anemia en la mortalidad se ha observado en diferentes circunstancias [69-71] y se ha visto que la disminución de su concentración es un factor pronóstico de mortalidad en ancianos con enfermedades agudas [72].

Los **factores pronósticos de mortalidad a los 30 días** de este estudio no difieren de los ya publicados en ancianos hospitalizados [22]. Sin embargo, otra cosa es que puedan llegar a formar parte de un **modelo pronóstico** determinado ya que puede haber múltiples interacciones entre ellos que dificulten construir un **modelo pronóstico** con una calibración y discriminación adecuada como se ha demostrado en el presente estudio.

En la misma línea, índices empleados de forma habitual para la predicción de mortalidad precoz como el **APACHE II** [53] en las cohortes analizadas no muestra una adecuada calibración, aunque sí una discriminación suficiente. En cambio el **índice de Charlson** [52] y el **IB** [54] no muestran ni calibración ni discriminación adecuadas, cosa no sorprendente puesto que el **índice de Charlson** es un índice de comorbilidad para la predicción de mortalidad anual y no precoz, en tanto que el **IB** no es un índice de predicción sino que evalúa las **bAVDs** [55].

Una fortaleza del estudio es que la **validación externa** no sólo se realizó en una cohorte diferente sino que existe un amplio margen temporal entre la cohorte de desarrollo y la de validación sin que los resultados cambien, lo que aporta consistencia a los resultados [49].

Sin embargo, existen **limitaciones** que hay que tener muy presentes.

En primer lugar se trata de un estudio realizado en el que la práctica clínica realizada se ha realizado con una protocolización determinada y por el mismo equipo médico y de enfermería. Como la predicción se realizaba con las variables al ingreso en el hospital no se tuvo en cuenta el **proceso de cuidados** dentro de las variables predictivas porque el objetivo era que el modelo fuese al inicio del proceso. Pero es conocido que diferentes procesos de cuidados y actitudes pueden cambiar el resultado final sobre todo en ancianos. Un estudio realizado en la unidad de semicríticos del HSP las variables predictivas de mortalidad hospitalaria fueron la gravedad y la intensidad terapéutica [37]. También se ha observado que los ancianos a los que se realiza un proceso de cuidados basado en la **Valoración Geriátrica** tienen menor mortalidad que con la atención tradicional aunque quizá tenga que ver con la intensidad del tratamiento. Saltvedt *et al.* [73] realizaron un ensayo clínico en 254 ancianos mayores de 75 años en 2 salas diferentes de hospitalización (médica general o geriatría) y analizaron la mortalidad a los 90 días del ingreso, observaron que la mortalidad en el grupo de pacientes atendidos en la planta de Geriatría tuvieron una mortalidad del 12% mientras que los atendidos en la planta médica general tuvieron un 27% siendo a su inicio grupos sin diferencias significativas. Cuando se valoran las diferencias existentes en el proceso de atención entre los ámbitos se observa que en la planta de Geriatría se trabajaba de forma interdisciplinar con intervención de terapeutas

ocupacionales, fisioterapeutas y que se disponía de más personal y con mayor dedicación.

En segundo lugar, de las variables que forman parte del modelo la evaluación de **la gravedad no suele medirse en los ancianos** en situaciones agudas fuera de las unidades de críticos lo que dificultaría su aplicación. Sin embargo, existen diferentes calculadoras web que lo permiten de forma fácil [74]. No obstante, parecería que por las características de las variables que forman parte del modelo la variabilidad intraobservador e interobservador debería ser escasa [64].

En tercer lugar, al ser un modelo general los sujetos que forman parte de las cohortes representan un **grupo heterogéneo** de pacientes mayores ingresados en hospitalización especializada en Geriatría y sería de aplicación en principio a este tipo de entornos. Pero falta realizar una **validación externa más amplia** por otros autores en otros ámbitos de hospitalización general y en diferentes tipos de hospitales, es decir un análisis pronóstico tipo 4 [49].

¿Cuáles serían las aplicaciones de este **modelo predictivo estratificado de mortalidad a los 30 días**?

Cualquier modelo predictivo debería ayudar a los clínicos en la toma de decisiones terapéuticas, informar a pacientes y familiares, así como poder comparar diferentes unidades asistenciales [25].

Uno de los pilares de la **atención de salud es la atención o cuidado centrado en la persona** que se define como la provisión de atención respetando y respondiendo a los valores, necesidades y preferencias individuales del paciente y asegurando que los valores del paciente guían las decisiones clínicas [75].

Los pacientes deben disponer toda la información sobre los riesgos y los aspectos de seguridad para poder tomar decisiones. Esta información ha de estar fundamentada y la ha de proveer el profesional sanitario. Disponer de un **score de mortalidad precoz** cuando una persona mayor es hospitalizada permitiría comunicar, en este caso, la probabilidad de muerte. La **atención centrada en la enfermedad y en el profesional sanitario** no sólo ha llevado a conflictos éticos sino también en el caso de las personas mayores a “infratratamientos” y “sobretratamientos” [76].

El uso de índices pronósticos diseñados y validados en ancianos permite adecuar mejor el **nivel y la intensidad terapéutica** [77]. En nuestro entorno, una revisión retrospectiva de ancianos con insuficiencia cardíaca en fase terminal que ingresaron por descompensación y fallecieron durante la hospitalización mostró que recibían tratamientos preventivos que no cambiarían su trayectoria vital y los exponían a un riesgo elevado de efectos adversos y polifarmacia [78]. Los pacientes con una probabilidad elevada de fallecer podrían decidir recibir, por ejemplo cuidados de confort o un paciente mayor que en el momento del ingreso está en coma puede haber dejado unas voluntades anticipadas para determinados riesgos.

El **score de mortalidad precoz a los 30 días** permite conocer la probabilidad posterior de mortalidad a través de la probabilidad previa de mortalidad según el grupo de riesgo y la razón de verosimilitud positiva que en las 2 cohortes es superior a 2. Esta sería la información, con todas las consideraciones descritas, que debería darse al paciente y a la familia para la planificación de la atención [64].

Aunque el objetivo de los índices pronósticos en general no es adecuar el uso de recursos sanitarios. Este **score** de mortalidad a los 30 días podría utilizarse para

seleccionar aquellos ancianos que sería adecuado ingresarlos en una unidad de hospitalización de Geriatría para garantizarles la mejor atención geriátrica.

También el **score** y el modelo con su fórmula matemática para el cálculo de la mortalidad se podría integrar en una **app** teléfono móvil o una web que permitiese a los profesionales consultarla y aplicarla. Hasta el 75% de los médicos jóvenes utilizan los teléfonos móviles como soporte al diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las condiciones médicas [79]. Cuando se utilizan **apps** para realizar cualquier tipo de cálculo los riesgos de minimizan y la seguridad en la atención de los pacientes aumenta [80]. En un estudio que evaluó el uso por parte de internistas de 14 **apps** con **scores** que permitían cálculos la mayoría de las **apps** proporcionaban los resultados con gran exactitud independientemente que fuesen gratuitas o no [81].

Una última aplicación del modelo y no por ello menos importante es su uso para la realización de **ensayos clínicos de intervenciones geriátricas**. Inouye *et al.* estudiaron los factores predisponentes y precipitantes de delirium en ancianos y crearon un modelo predictivo basado en ellos [82, 83] que posteriormente utilizaron para realizar un ensayo clínico para evaluar la eficacia preventiva de una intervención no farmacológica basada en los factores de riesgo que demostró que su eficacia para disminuir la duración del delirium y el número de episodios en todos los ancianos ingresados, pero, y aquí radica la utilidad del modelo predictivo estratificado, sólo en aquellos ancianos con riesgo intermedio de desarrollar delirium la incidencia de delirium disminuyó de forma significativa [84]. Hasta la fecha no se ha demostrado que el ingreso en unidades hospitalarias de Geriatría ni una atención geriátrica en el hospital basada en la valoración geriátrica multidisciplinar [85, 86] o que realizar visitas preventivas a domicilio después del alta hospitalaria disminuyan de forma significativa

la mortalidad hospitalaria [87]. Sin embargo, estos estudios no han estratificado el riesgo de mortalidad de los ancianos y, por supuesto, tampoco han evaluado por grupos de riesgo.

Cualquier tipo de intervención farmacológica o no farmacológica que se desee evaluar en ancianos en la que el resultado final a evaluar sea la mortalidad a los 30 días debería utilizar un modelo pronóstico estratificado.

Para acabar, el envejecimiento y la fragilidad se caracterizan por la pérdida de la complejidad de los sistemas fisiológicos [88]. Los actuales **modelos pronósticos de mortalidad** en ancianos y éste en concreto aunque tienen suficiente valor predictivo están lejos de la perfección. Todos han utilizado una metodología basada en relaciones lineales o logarítmicas de las variables predictivas con la variable final, pero debido a que las relaciones dentro de los sistemas parecen estar basadas en la teoría del caos.

El diseño de futuros modelos de mortalidad en ancianos debería sostenerse en una metodología de modelos dinámicos no lineales [89] con lo que probablemente mejoraría la capacidad predictiva, en este sentido se hace necesario complementar conocimientos y colaborar con otras áreas no médicas como las ciencias matemáticas.

VI. Conclusiones

- La supervivencia de los ancianos que ingresan en el hospital por una condición médica aguda depende de la fragilidad del individuo y de la gravedad de la condición.
- Es posible desarrollar un modelo predictivo de mortalidad a los 30 días en ancianos que ingresan por condiciones médicas agudas aplicable en el momento del ingreso que puede ser de ayuda a los profesionales sanitarios en la práctica clínica habitual, que está adecuadamente calibrado y con suficiente poder discriminativo.
- El modelo de predicción de mortalidad a los 30 días en ancianos que ingresan por condiciones médicas agudas está compuesto por 3 variables: la puntuación del *Acute Physiologic Score*, el número de síndromes geriátricos y la concentración de hemoglobina plasmática.
- Debido a la compleja relación de las variables predictivas es difícil establecer modelos lineales de predicción de mortalidad en los ancianos bien ajustados y debería explorarse en el futuro la utilización de técnicas matemáticas dinámicas.

VII. Bibliografía

1. Eurostat. European Health Interview Survey (EHIS). En:

http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/health/health_care/data/databa

se (consultado el 20 de agosto de 2016).

2. D. Ruiz. La valoración geriátrica en los hospitales: de la quimera a la necesidad. *Rev*

Mult Gerontol. 2005;15 (1):36-39.

3. Rosenthal GE, Kaboli PJ, Barnett MJ, Sirio CA. Age and the risk pf in-hospital death:

Insights from a multihospital Study of intensive care patients. *J Am Geriatr Soc.*

2002;50 (7):1205-1212.

4. Bell CM, Redelmeier DA. Mortality among patients admitted to hospitals on

weekends as compared with weekdays. *N Eng J Med.* 2001;345 (9):663-8.

5. Bliderman CD, Billings JA. Comfort care for dying in the hospital. *N Eng J Med.*

2015;373 (26):2549-61.

6. Campbell SE, Seymour DG, Primrose WR, Lynch JE, Dunstan E, Espallargues M, *et al.*

A multicentre European study of factors affecting the discharge destination of older

people admitted to hospital: analysis of in-hospital data from the ACMEplus project.

Age Ageing. 2005;34 (5):467-75.

7. Inouye SK, Schlesinger MJ, Lydon TJ. Delirium: a symptom of how hospital care is

falling older persons an a window to improve quality of hospital care. *Am J*

Med. 1999;106 (5):656-73.

8. Gill TM, Allone HG, Gahbauer EA, Murphy TE. Change in disability after

hospitalization or restricted activity in older persons. *JAMA.* 2010;304 (17):1919-1928.

9. Zisberg A, Shadmi E, Gur-Yaush N, Tonkilch O, Sinoff G. Hospital-associated

functional decline: The role of hospitalization processes beyond individual risk factors.

J Am Geriatr Soc. 2015;63:55-62.

10. Gill TM, Allone HG, Holford TR, Cuo Z. Hospitalization, restricted activity, and development of disability among older persons. *JAMA*. 2004;292 (17):2115-2124.
11. Covinsky KE, Pieluisi E, Johnston CB. Hospitalization-Associated Disability. "She was probably able to ambulate, but I'm not sure". *JAMA*. 2011;26(16):1782-93.
12. Kane RL, Shamliyan T, Talley K, Pacala J. The Association Between Geriatric Syndromes and Survival. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60 (5):896-904.
13. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381:752-62.
14. Rockwood, K., Mitnitski, A., Song, X., Steen, B., Skoog, I. Long-term risks of death and institutionalization of elderly people in relation to deficit accumulation at age 70. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54:975–979.
15. Fried, L.P., Tangen, C.M., Walston, J., Newman, A.B., Hirsch, C., Gottdiener, J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56, M146–M156.
16. Rockwood, K., Mitnitski, A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clin. Geriatr. Med.* 2011; 27, 17–26.
17. Shamliyan T, Talley KMC, Ramakrishnan R, Kane RL. Association of frailty with survival: A systematic literature review. *Ageing Res Reviews*. 2013; 12:719– 736.
18. Chang SF, Lin PL. Frail phenotype and mortality prediction: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Nurs Studies*. 2015; 52:1362–1374.

19. Hemingway H, Croft P, Perel P, Hayden JA, Abrams K, Timmis A, *et al*. Prognosis research strategy (PROGRESS) 1: A framework for researching clinical outcomes. *BMJ*. 2013;346:e5595.
20. Riley RD, Sauerbrei W, Altman DG. Prognostic markers in cancer: the evolution of evidence from single studies to meta-analysis, and beyond. *Br J Cancer*. 2009; 100: 1219–1229.
21. Altman DG, Riley RD. An evidence-based approach to prognostic markers. *Nat Clin Pract Oncol*. 2005; 2: 466–472.
22. Thomas JM, Cooney LM, Fried TR. Systematic review: Health-Related characteristics of elderly Hospitalized adults and Nursing home residents associated with short-term mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61 (6):902-11.
23. Carpenter CR, Shelton E, Fowler S, Suffoletto B, Platts-Mills TF, Rothman RE, *et al*. Risk factors and Screening Instruments to Predict Adverse Outcomes for Undifferentiated Older Emergency Department patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med*.2015;22 (1):1-21.
24. Moons KG, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ*. 2009; 338: b375.
25. Hingorany AD, Windt DA, Riley RD, Abrams K, Moons KG, Steyerberg EW *et al*. Prognosis research strategy (PROGRESS) 4: stratified medicine research. *BMJ*. 2013;346:e5793.
26. Kent DM, Hayward RA. Limitations of applying summary results of clinical trials to individual patients: the need for risk stratification. *JAMA*. 2007; 298: 1209–1212.

27. Steyerberg EW, Moons KG, van der Windt DA, Hayden JA, Perei P, Schroter S, *et al.* Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: prognostic model research. *BMJ*. 2013;10(2):e1001381.
28. Trusheim MR, Berndt ER, Douglas FL. Stratified medicine: strategic and economic implications of combining drugs and clinical biomarkers. *Nat Rev Drug Discov*. 2007; 6: 287–293.
29. Lassere MN, Johnson KR, Boers M, Tugwell P, Brooks P, *et al.* Definitions and validation criteria for biomarkers and surrogate endpoints: development and testing of a quantitative hierarchical levels of evidence schema. *J Rheumatol*. 2007; 34: 607–615.
30. Hernandez AV, Steyerberg EW, Habbema JD. Covariate adjustment in randomized controlled trials with dichotomous outcomes increases statistical power and reduces sample size requirements. *J Clin Epidemiol*. 2004; 57: 454–460.
31. Roozenbeek B, Maas AI, Lingsma HF, Butcher I, Lu J, *et al.* Baseline characteristics and statistical power in randomized controlled trials: selection, prognostic targeting, or covariate adjustment? *Crit Care Med*. 2009; 37: 2683–2690.
32. Jarman B, Pieter D, van der Veen AA, Kool RB, Aylin P, *et al.* The hospital standardised mortality ratio: a powerful tool for Dutch hospitals to assess their quality of care? *Qual Saf Health Care*. 2010; 19: 9–13.
33. Lingsma HF, Roozenbeek B, Li B, Lu J, Weir J, *et al.* Large between center differences in outcome after moderate and severe traumatic brain injury in the international mission on prognosis and clinical trial design in traumatic brain injury (IMPACT) study. *Neurosurgery*. 2011; 68: 601–607.

34. Minne L, Ludikhuijs J, de Rooij S, Abu-Hanna A. Characterizing Predictive Models of Mortality for Older Adults and Their Validation for Use in Clinical Practice. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59 (6):1110-5.
35. Minne L, Ludikhuijs J, de Jong E, de Rooij S, Abu-Hanna A. Prognostic models for predicting mortality in elderly ICU patients: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2011;37:1258-1268.
36. Yourman LC, Lee SJ, Schonberg MA, Widera EW, Smith AK. Prognostic Indices for Older Adults: A Systematic review. *JAMA.* 2012;307 (2):182-192.
37. Torres OH, Francia E, Longobardi V, Gich I, Benito S, Ruiz D. Short- and long-term outcomes of older patients in intermediate care units. *Intensive Care Med.* 2006;32 (7):1052-9.
38. Kellett J, Deane B, Gleason M. Derivation and validation of a score based on hypotension, Oxygen saturation, low Temperature, ECG changes and Loss of independence (HOTEL) that predicts early mortality between 15 min and 24h after admission to an acute medical unit. *Resuscitation.* 2008;78:52-8.
39. Subbe CP, Kruger M, Rutheford P, Gemmel L. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *Q J Med.* 2001;94:521-526.
40. Cattermole GN, Mak SKP, Liow CHE, Fung Ho M, Grace Hung KY, Keung KM, et al. Derivation of a prognostic score for identifying critically ill in an emergency department resuscitation room. *Resuscitation.* 2009;80:1000-5.

41. Olson T, Lind L. Comparison of the Rapid Emergency Score and APACHE II in Nonsurgical Emergency Department Patients. *Academic Emerg Med.* 2003;10 (10):1040-8.
42. Jo Teubner D, Considine J, Hakendorf P, Kim S, Berstein AD. Model to predict inpatient mortality from information gathered at presentation to an emergency department: The Triage Information Mortality Model (TIMM). *Emerg Med Austral.* 2015;27:300-6.
43. Duckitt RW, Buxton-Thomas R, Walker J, Cheek E, Bewick V, Venn R, *et al.* Worthing physiological early-warning system for medical admissions. An observational, population-based single-centre study. *Br J Anaesth.* 2007;98 (6):769-74.
44. Yu S, Leung S, Heo M, Soto GJ, Shah RT, Gunda S, *et al.* Comparison of risk prediction scoring systems for ward patients: a retrospective nested case-control study. *Crit Care.* 2014;18:R132.
45. Francia E, Casademont J. Influencia de la edad de los pacientes en los modelos probabilísticos de mortalidad al ingreso en salas de Medicina Interna General. *Med Clin (Barc).* 2012;139 (5):197-202.
46. Kellett J, Deane B. The Simple Clinical Score predicts mortality for 30 days after admission to an acute medical unit. *Q J Med.* 2006;99:771-81.
47. Hiesmayr M, Frantal S, Schindler K, Themessi-Huber, Mouhieddine M, Schuh C, *et al.* The Patient-And Nutrition-Derived Outcome Risk Assessment Score (PANDORA): Development of simple Predictive Risk Score for 30-Day In-Hospital Mortality Based on Demographics, Clinical Observation, and Nutrition. *PLoS One.* 2015;10(5):e0127316.

48. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotzsche PC, Vandenbroucke JP. Declaración de la iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology): Directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Rev Esp Salud Pública*. 2008;82:251-259.
49. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM. Transparent Reporting of a multivariate prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD Statement. *Eur J Clin Invest*. 2015;45 (2):204-214.
50. Hulley SB, Newman TB, Cummings SR. Elección de los participantes del estudio: especificación, muestreo e inclusión. En: Hulley SB, Cummings SR, Browner WR, Grady DG, Newman TB editors. **Diseño de Investigaciones clínicas**. Walter Kluwer Health-Lippincott Williams&Wilkins (4^aed); 2014: 23-31. ISBN:978-84-15480-86-2.
51. Lo B, Grady DG. Abordaje de cuestiones éticas. En: Hulley SB, Cummings SR, Browner WR, Grady DG, Newman TB editors. **Diseño de Investigaciones clínicas** . Walter Kluwer Health-Lippincott Williams&Wilkins (4^aed);2014:209-222. ISBN:978-84-15480-86-2.
52. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40 (5):373-83.
53. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1986;13 (10):818-29.
54. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J.* 1965;14:61-5.

55. Cid-Ruzafa J, Damián-Moreno J. Evaluación de la discapacidad: Índex de Barthel. *Rev Esp Salud Pública*. 1997;71 (2):127-37.
56. Izaks DJ, Westerndorp RG, Knook DL. The definition of anemia in older persons. *JAMA*. 1999;282 (18):1714-7.
57. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Sugal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 1990;113 (12):941-8.
58. Martínez MA, de Irala J, Bes M. Datos categóricos y porcentajes: Comparación de proporciones. 235-270. En: Martínez MA, Sánchez A, Faulin J editores. **Bioestadística amigable**. Díaz de Santos ediciones (2^a ed); 2006:235-270. ISBN:84-7978-791-0
59. Martínez MA, Seguñi M, López M. Comparación de medias entre dos grupos. En: Martínez MA, Sánchez A, Faulin J editores. **Bioestadística amigable**. Díaz de Santos ediciones (2^a ed); 2006: 293-335. ISBN:84-7978-791-0
60. Martínez MA, Calasanz MJ, Tortosa A. Comparaciones de k medias (tres o más grupos). En: Martínez MA, Sánchez A, Faulin J editores. **Bioestadística amigable**. Díaz de Santos ediciones (2^a ed); 2006:419-467. ISBN:84-7978-791-0
61. Seguí M, Martínez MA, Sánchez A. Aspectos avanzados de regresión de Cox. 811-820. En: Martínez MA, Sánchez A, Faulin J editores. **Bioestadística amigable**. Díaz de Santos ediciones (2^a ed); 2006:811-820. ISBN:84-7978-791-0
62. Martínez MA, Palma S, Toledo E. Correlación y regresión. En: Martínez MA, Sánchez A, Faulin J editores. **Bioestadística amigable**. Díaz de Santos ediciones (2^a ed); 2006:551-642. ISBN:84-7978-791-0

63. Petrie A, Sabin C. **Medical Statistics at a Glance**. Blackwell Science ed. 2000.
ISBN:0-632-05075-6
64. Newman TB, Browner WS, Cummings SR, Hulley SB. Diseño de estudios de pruebas médicas. En: Hulley SB, Cummings SR, Browner WR, Grady DG, Newman TB editors. **Diseño de Investigaciones clínicas** . Walter Kluwer Health-Lippincott Williams&Wilkins (4^ªed); 2014:171-191. *ISBN:978-84-15480-86-2*.
65. Royston P, Altman D. External validation of a Cox prognostic model: principles and methods. **BMC Research Methodol.** 2013;13:33.
66. Bouwmeester W, Zuijthoff NP, Mallett S, Geerlings MJ, Vergouwe Y, Steyerberg EW, *et al.* **PLoS Med.** 2012;9:1-12.
67. Koroukian SM, Schiltz N, Warner DF, Sun J, Bakaki PM, Smyth KA, *et al.* Combinations of chronic conditions, Functional Limitations, and Geriatric Syndromes that predict health outcomes. **J Gen Intern Med.** 2016;31(6):630-7.
68. Jackson TA, Wilson D, Richardson S, Lord JM. Predicting outcome in older hospital patients with delirium: a systematic literature review. **Int J Geriatr Psychiatry.** 2016;31 (4):392-9.
69. Landi F, Russo A, Danese P, Liperoti R, Barillaro C, Bernabei R, *et al.* Anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in nursing home older residents. **J Am Med Dir Assoc.** 2007;8 (5):322-7.
70. Zakai NA, Katz R, Hirsch C, Shlipañ MG, Chaves PH, Newman AB, Cushman M. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. **Arch Intern Med.** 2005;165 (19):2214-20.

71. Beghé C, Wilson A, Ershler WB. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. **Am J Med.** 2004;116 Suppl 7A:3S-10S.
72. Mukhopadhyay A, Tai BC, See KC, Ng WY, Lim TK, Onslong S, *et al.* Risk factors for hospital and long-term mortality of critically ill elderly patients admitted to an intensive care unit. **Biomed Res Int.** 2014;960575. Doi:10.1155/2014/960575.
73. Saltvedt I, Opdahl ES, Fayers P, Kaasa S, Sletvold O. Reduced mortality in treating acutely sick, frail older patients In a Geriatric Evaluation and Management Unit. A Prospective Randomized Trial. **J Am Geriatr Soc.** 2002;50:792-8.
74. APACHE II. www.clinicalcalc.com (Consultado 28 agosto 2016).].
75. American Geriatrics Society. Person-Centered Care: A definition and Essential Elements. **J Am Geriatr Soc.** 2016;64:15-18.
76. Tinetti ME, Fried T. The End of the Disease Era. **Am J Med.** 2004;116:179-85.
77. Pilotto A, Sancarlo D, Daragiati J, Panza F. Perspective: the challenge of clinical decision-making for drug treatment in older people. The role of multidimensional assessment and prognosis. **Front Med (Lausanne).** 2015;1:61. doi: 10.3389/fmed.2014.00061.
78. Barcelo M, Torres O, Ruiz D, Casademont J. Appropriateness of medications prescribed to elderly patients with advanced heart failure and limited expectancy who died during hospitalization. **Drugs Aging.** 2014;31 (7):541-6.
79. Payne KB, Wharrad H, Watts K. Smartphone and medical related App use among medical students and junior doctors in the United Kingdom (UK): a regional survey. **BMC Med Inform Decis Mak.** 2012;12:121.

80. Sherwin-Smith J, Pritchard-Jones R. Medical applications: the future regulation. **Bull R Coll Surg Eng.** 2012;94(1):12-13.
81. Bierbrier R, Lo V, Wu RC. Evaluation of the Accuracy of Smartphone Medical Calculation Apps. **J Med Int Res.** 2014;16(2):e32.
82. Inouye SK, Viscoli CM, Horwitz RI, Hurst LD, Tinetti ME. A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics. **Ann Intern Med.** 1993;119 (6):474-81.
83. Inouye SK, Charpenter PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. **JAMA.** 1996;275 (11):852-7.
84. Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, *et al.* A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. **N Eng J Med.** 1999;340 (9):669-76.
85. Van Craen K, Braes T, Wellens N, Denhaerynck K, Flamaing J, Moons P, *et al.* The Effectiveness of Inpatient Geriatric Evaluation and Management Units: A Systematic Review and Meta-Analysis. **J Am Geriatr Soc.** 2010;58:83-92.
86. Hickman LD, Phillips JL, Newton PJ, Halcomb EJ, Al Abed N, Davidson PM. Multidisciplinary team interventions to optimize health outcomes for older people in acute care settings: A systematic review. **Arch Gerontol Geriatr.** 2015;61:322-9.
87. Mayo-Wilson E, Grant S, Burton J, Parsons A, Underhill K, Montgomery P. Preventive Home Visits for Mortality, Morbidity, and Institutionalization in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS ONE.** 2014;9 (3):e89257.

88. Lipsitz LA, Goldberger AL. Loss of “complexity” and aging. Potential applications of fractals and chaos theory to senescence. **JAMA**. 1992;267 (13):1806-9.]

89. Topolski S, Stumberg J. Validation of a non-linear model of health. **J Eval Clin Pract**. 2014;20 (6):1026-35.