

TÍTULO: Evaluación del pronóstico de mortalidad por los índices de gravedad Apache II y IV.

Autores: Dr. Amaury Chang Cruz (laura.montaves@infomed.sld.cu); Dr. Abdel Elicio Peña Quijada; Dr. Teddy Osmin Tamargo Barbeito; Dra. Rosa Jiménez Paneque y Dr. Armando Bárbaro Pardo Núñez.

Centro de trabajo: Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. Unidad de Cuidados Intensivos Polivalente. La Habana. Cuba.

Mención en la instancia nacional del Concurso Premio Anual de la Salud 2012.

RESUMEN

Se realizó un estudio de cohorte de carácter retrospectivo, con 507 pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario “Hermanos Ameijeiras”; para validar el uso de nuevos modelos pronósticos de mortalidad basados en los scores de gravedad APACHE II y IV. El pronóstico se estableció por Regresión Logística Múltiple, comprobándose la calibración de los modelos por el test de Hosmer Lemeshow y la Razón Estandarizada de Mortalidad, la discriminación se obtuvo de las curvas Características Operativas del Receptor. Las variables más influyentes en la mortalidad fueron los scores de gravedad APACHE II y IV ($p < 0.05$). Los modelos en general lograron calibración por algún método y todos tuvieron excelente discriminación. No se encontraron diferencias significativas en el pronóstico de los modelos APACHE II y APACHE IV. Todos los modelos validaron su utilidad pronóstica en la UCI, equiparándose con los utilizados en todo el mundo.

Palabras claves: índices de mortalidad, pronóstico de mortalidad

INTRODUCCIÓN

En la práctica médica actual, se incrementa el uso de modelos pronósticos matemáticos para interpretar y predecir las dinámicas y controles en la toma de decisiones. Los sistemas pronósticos son instrumentos que predicen la evolución de los pacientes basándose en parámetros fisiológicos que se correlacionan con la evolución, el análisis estadístico o a la opinión de expertos. Estas herramientas utilizadas racionalmente superan la experiencia individual de cualquier médico, aplicando al juicio clínico sin suplantarlos, un necesario orden de prioridades, profundidad y objetividad estadística, para la toma de decisiones médicas y administrativas. En cuidados intensivos, cuando se menciona algún índice pronóstico de mortalidad, se hace referencia a un sistema que estima la probabilidad que tiene un paciente de egresar vivo o fallecido.^{1,2}

En 1981 William Knaus, en la Universidad George Washington, USA, desarrolló la primera versión del APACHE, posteriormente en 1985 se publica la versión APACHE II, en 1991 APACHE III y en 2006 APACHE IV. Todas las versiones con un grado de complejidad creciente basan sus predicciones en modelos de regresión logística múltiple. La variable común a todos los modelos es el score de gravedad APACHE determinado por la suma de tres componentes básicos: la edad, valoración de

enfermedades crónicas y el Acute Physiology Score (APS). La última versión, más compleja, representa la actualidad de los sistemas APACHE, con varias aplicaciones predictivas importantes: probabilidad de morir en la UCI y el hospital, probabilidad de egresar vivo en las próximas 48 horas, prolongación de la estadía en UCI y hospitalaria, la obtención de un Therapeutic Intervention Scoring System (TISS), determinar el riesgo del tratamiento activo, la monitorización hemodinámica invasiva y duración de la ventilación mecánica, lo cual hace que supere con creces a sus predecesores. El futuro de los sistemas APACHE conduce a la sofisticación, pero con serias restricciones de su uso en el mundo por el imprescindible pago de una licencia comercial y la elaboración de modelos predictivos de uso exclusivo por la CERNER CORPORATION.^{3,4-8}

En nuestro país se han realizado varios estudios alrededor de los índices pronósticos adecuándolos a las condiciones de las unidades cubanas, tanto las destinadas a pacientes adultos como pediátricos. Se han elaborado estudios sobre MPM II, Simplified Acute Physiology Score (SAPS) y escasas validaciones del APACHE II, siendo en ocasiones solo meras descripciones del comportamiento del índice en diferentes patologías, a partir de datos de los estudios originales.⁹⁻²⁸

Es necesario precisar que no se puede considerar ningún sistema pronóstico como terminado, por lo que debe evaluarse su desempeño en tiempo real. Los pronósticos originales son continuamente ajustados y actualizados con el decursar del tiempo, variándose las decisiones basadas en estas predicciones.²⁹⁻³²

Dada la importancia de los índices pronósticos, la necesidad de renovar el modelo APACHE II y al no existir hasta el momento estudios publicados sobre el APACHE IV en Cuba, se realizó este estudio con nuevos modelos predictivos basados en los índices de gravedad APACHE II y IV.

OBJETIVOS

General:

1. Validar el uso de nuevos modelos pronósticos basados en los índices de gravedad APACHE II y IV, para la estimación de mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras".

Específicos:

1. Analizar la influencia de las variables incluidas en los modelos predictivos sobre el riesgo de morir.
2. Estimar la probabilidad de morir por los modelos adaptados de APACHE II y IV.
3. Validar los índices pronósticos propuestos.
4. Identificar entre los modelos el de mejor pronóstico de mortalidad.

MATERIAL Y MÉTODO

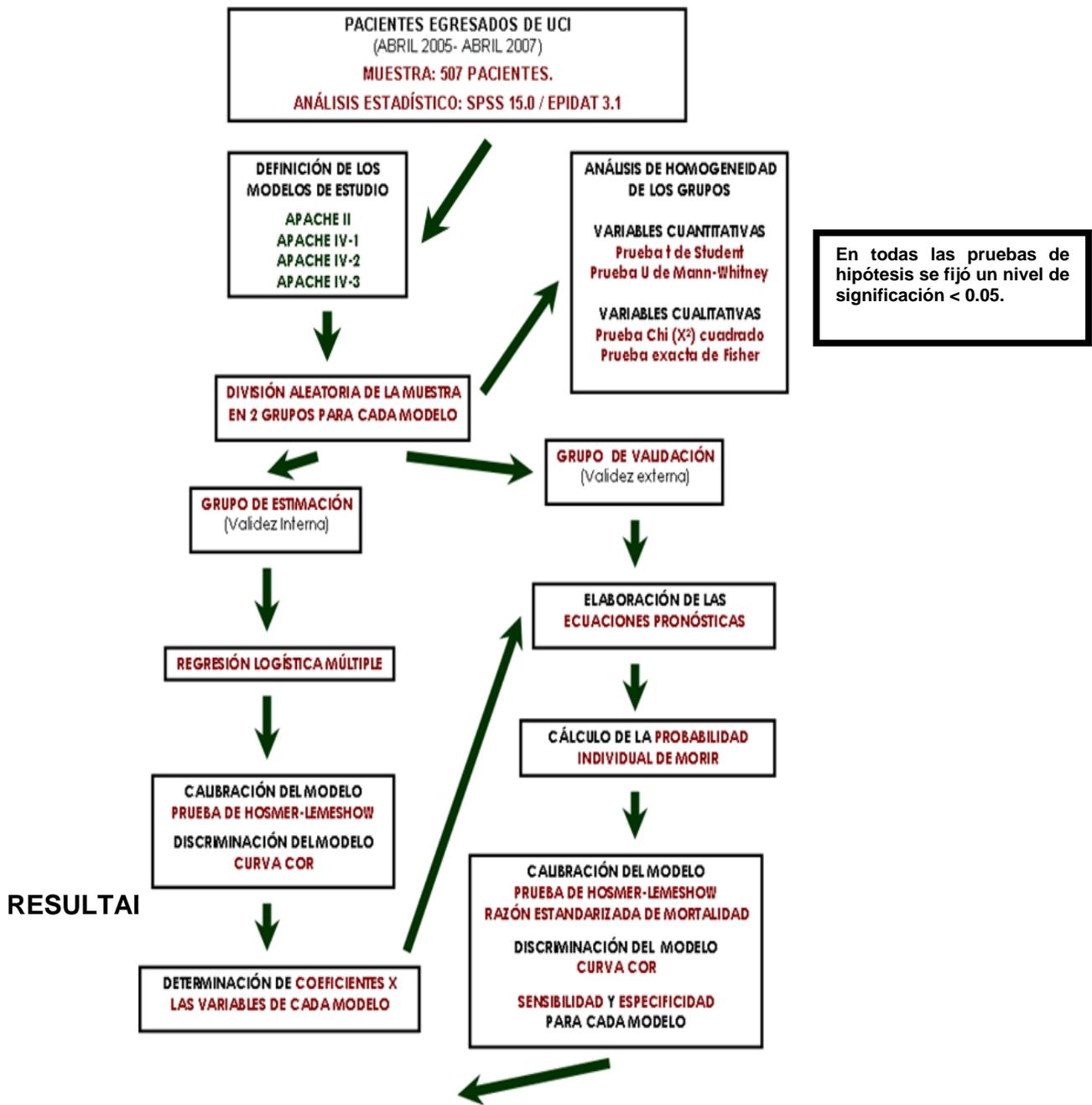
Se realizó un estudio de cohorte de carácter retrospectivo, con pacientes egresados de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", de La Habana. El periodo de estudio abarcó dos años utilizando el intervalo desde el 15 abril de 2005 hasta el 15 de abril de 2007. La muestra se conformó con las

historias clínicas de 507 pacientes al aplicar los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

VARIABLES DEL ESTUDIO:

Las variables más significativas fueron: **Score de gravedad APACHE II, Score de gravedad APACHE IV y Δ APS IV.** Se incluyeron otras variables comunes a versiones previas de los modelos de APACHE: edad, enfermedades crónicas, sexo, estadía pre-UCI, PaO₂/FiO₂, Escala del Coma de Glasgow ajustada, estado al egreso, tipo de paciente, procedencia, ventilación mecánica artificial, trombolisis en el IMA y el diagnóstico con 9 categorías modificadas para el estudio (Cardiovascular, Genitourinario, Gestación y Puerperio, Gastrointestinal, Neurológico, Respiratorio, Trasplante, Traumas y Otros).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO (diagrama de flujo con los procedimientos utilizados):



Cuadro 4. Estimación de la Función de Regresión Logística (APACHE II).

VARIABLES	B	BE	p	Exp (B)	IC 95 % Exp (B)	
					LI	LS
CONSTANTE	-4.293	-1.650	0.01	0.014		
SCORE DE GRAVEDAD APACHE II	0.114	1.085	0.005	1.12	1.036	1.212
ESTADÍA PRE-UCI	0.024	0.205	0.268	1.024	0.982	1.068
PaO ₂ /FiO ₂ -1	-0.001	-0.139	0.594	0.999	0.996	1.002
ECG AJUSTADA	0.205	0.870	0.003	1.227	1.073	1.405
SEXO ^a	-0.744	-0.371	0.107	0.475	0.193	1.173
TIPO DE PACIENTE ^b	0.131	0.052	0.803	1.14	0.407	3.194
TROMBOLISIS EN EL IMA	-1.906	-0.265	0.151	0.149	0.011	2.009
VMA-1	1.318	0.653	0.005	3.736	1.505	9.276
PROCEDENCIA	Dummy (categoría de referencia: ingreso directo)					
Sala	0.771	0.335	0.208	2.163	0.651	7.191
SO / UCPO	0.323	0.128	0.661	1.381	0.325	5.865
Otro hospital	0.892	0.382	0.166	2.439	0.692	8.606
DIAGNÓSTICO	Dummy (categoría de referencia: trauma)					
Cardiovascular	0.034	0.014	0.977	1.035	0.104	10.32
Genitourinario	0.725	0.138	0.607	2.065	0.131	32.676
Gestación y puerperio	-0.751	-0.139	0.618	0.472	0.025	9.073
Gastrointestinal	-0.011	-0.004	0.993	0.989	0.097	10.132
Neurológico	-0.827	-0.352	0.503	0.437	0.039	4.91
Respiratorio	-1.186	-0.458	0.317	0.305	0.03	3.117
Trasplante	-0.276	-0.054	0.871	0.759	0.027	21.075
Otros	-1.646	-0.364	0.314	0.193	0.008	4.736

LEYENDA:

a: la categoría de referencia es el sexo femenino.

b: la categoría de referencia es clínico/quirúrgico electivo.

B: coeficiente. **BE:** coeficiente estandarizado. **p:** probabilidad. **Exp (B):** odds ratio.

IC: intervalo de confianza. **LI:** límite inferior. **LS:** límite superior.

Cuadro 5. Estimación de la Función de Regresión Logística (APACHE IV-1).

VARIABLES	B	BE	p	Exp (B)	IC 95 % Exp (B)	
					LI	LS
CONSTANTE	-4.672	-1.599	0.003	0.009		
SCORE DE GRAVEDAD APACHE IV-1	0.043	1.434	<0.001	1.044	1.021	1.067
ESTADÍA PRE-UCI	0.019	0.165	0.371	1.019	0.978	1.063
PaO ₂ /FiO ₂ -1	0.000	0.071	0.793	1.000	0.997	1.003
ECG AJUSTADA	0.193	0.822	0.005	1.213	1.06	1.389
SEXO ^a	-0.867	-0.432	0.067	0.42	0.166	1.062
TIPO DE PACIENTE ^b	0.604	0.238	0.269	1.83	0.627	5.337
TROMBOLISIS EN EL IMA	-1.66	-0.231	0.191	0.19	0.016	2.286
VMA-1	1.241	0.615	0.008	3.459	1.389	8.614
PROCEDENCIA	Dummy (categoría de referencia: ingreso directo)					
Sala	0.755	0.328	0.235	2.128	0.612	7.4
SO/ UCPO	0.806	0.318	0.298	2.238	0.49	10.214
Otro hospital	0.822	0.352	0.216	2.275	0.618	8.368
DIAGNÓSTICO	Dummy (categoría de referencia: trauma)					
Cardiovascular	-0.362	-0.148	0.75	0.696	0.075	6.452
Genitourinario	0.000	0.000	1.000	1.000	0.064	15.52
Gestación y puerperio	-1.036	-0.192	0.495	0.355	0.018	6.964
Gastrointestinal	-0.744	-0.277	0.519	0.475	0.049	4.568
Neurológico	-1.122	-0.477	0.352	0.326	0.031	3.458
Respiratorio	-1.173	-0.452	0.302	0.31	0.033	2.863
Trasplante	-1.115	-0.217	0.508	0.328	0.012	8.9
Otros	-1.24	-0.274	0.443	0.289	0.012	6.895

LEYENDA:

a: la categoría de referencia es el sexo femenino.

b: la categoría de referencia es clínico/quirúrgico electivo.

B: coeficiente. **BE:** coeficiente estandarizado. **p:** probabilidad. **Exp (B):** odds ratio.

IC: intervalo de confianza. **LI:** límite inferior. **LS:** límite superior.

Los cuadros del 4 al 5 muestran algunas de las funciones logísticas estimadas. El denominador común fue la significación de los scores de gravedad de APACHE II y IV evolutivos como las variables más influyentes en el pronóstico de mortalidad. En los 2 primeros días también mostraron una influencia significativa la Escala del Coma de Glasgow y la ventilación mecánica artificial.

Cuadro 8. Calibración y discriminación de los modelos pronósticos.

MODELOS		HOSMER-LEMESHOW (calibración)		ABC-COR (discriminación)	
		C	p	ÁREA	IC de 95 %
VALIDEZ INTERNA (Grupo Estimación)	APACHE II	24.578	0.002	0.909	0.866 – 0.952
	APACHE IV-1	8.362	0.399	0.915	0.872 – 0.958
	APACHE IV-2	9.259	0.321	0.922	0.876 – 0.968
	APACHE IV-3	16.49	0.036	0.911	0.850 – 0.972
VALIDEZ EXTERNA (Grupo Validación)	APACHE II	8.977	0.062	0.858	0.795 – 0.921
	APACHE IV-1	5.869	0.209	0.873	0.818 – 0.928
	APACHE IV-2	5.884	0.208	0.872	0.810 – 0.935
	APACHE IV-3	12.489	0.014	0.926	0.865 – 0.987

LEYENDA:
 C: chi (X^2) cuadrado.
 p: probabilidad.
 ABC-COR: área bajo la curva COR (características operativas del receptor).
 IC: intervalo de confianza.

Entre todos los modelos se evidencia que los modelos APACHE II y APACHE IV-3 no calibraron por Hosmer-Lemeshow, pero en general todos tuvieron una excelente discriminación por ABC-COR por reflejar un valor superior a 0.80, con intervalos de confianza ajustados

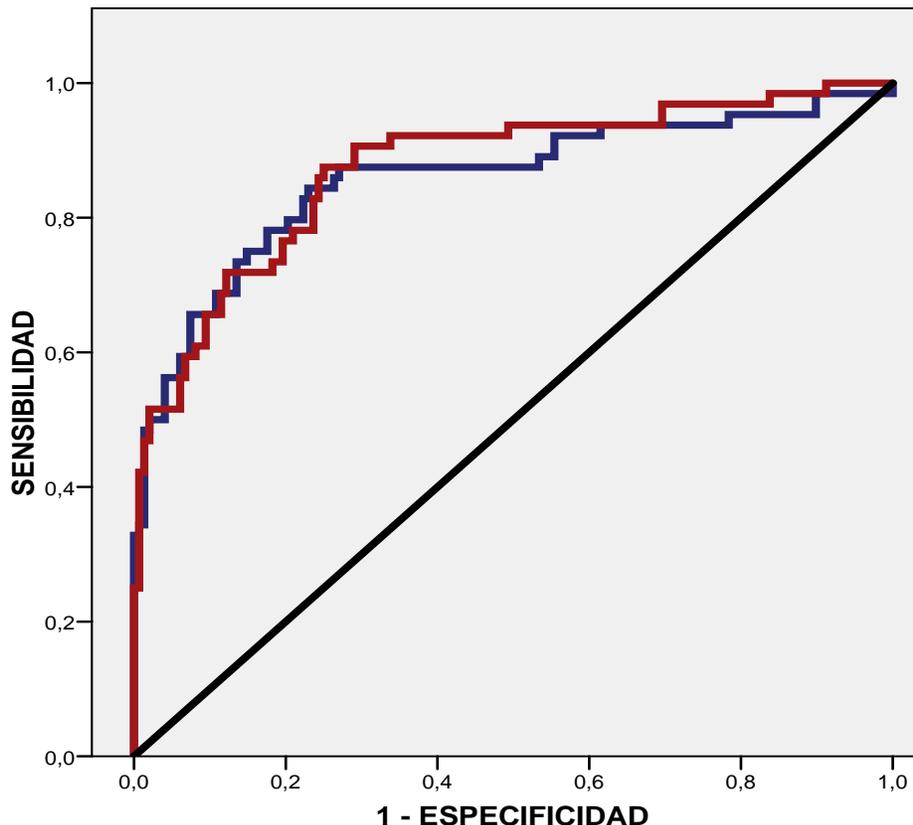
Tabla 1. Mortalidad observada, pronosticada y razón estandarizada de mortalidad determinadas por los modelos pronósticos en la validación

MODELOS	APACHE II	APACHE IV-1	APACHE IV-2	APACHE IV-3
n	212	212	180	137
FALLECIDOS	64	64	54	43
MORTALIDAD OBSERVADA	64/212 (0.30)	64/212 (0.30)	54/180 (0.30)	43/137 (0.31)
MORTALIDAD PRONOSTICADA	58/212 (0.27)	62/212 (0.29)	59/180 (0.33)	44/137 (0.32)
REM	1.10	1.03	0.91	0.97
IC de 95%	0.85 -1.40	0.80 -1.31	0.69 -1.19	0.72-1.30

LEYENDA:
 n: muestra.
 REM: razón estandarizada de mortalidad.
 IC: intervalo de confianza para la REM.

Existen similitudes entre la mortalidad real y la esperada. La REM se mantuvo cercana a 1.00 en todos los modelos, lo cual denota buena calibración por este método al determinar intervalos de confianza ajustados, incluyendo en ellos el valor 1.00. Los APACHE II y IV-1 subestimaron la mortalidad (REM>1.00) y el APACHE IV-2 y IV-3 la sobrestimaron (REM<1.00).

Gráfico 1. Comparación de las ABC-COR para modelos APACHE II y APACHE IV-1.



LEYENDA:

- Modelo APACHE II.
- Modelo APACHE IV-1.
- Línea de referencia.

MODELOS	ABC-COR	χ^2	GL	p
APACHE II	0.858	1.454	1	0.228
APACHE IV-1	0.873			

LEYENDA:
 ABC-COR: área bajo la curva COR (características operativas del receptor).
 χ^2 : prueba chi cuadrado.
 GL: grados de libertad.
 p: probabilidad.

La comparación en el gráfico 1 de los modelos APACHE II y APACHE IV-1, muestra valores distintos de ABC-COR y diferenciación visual cualitativa en el recorrido de las curvas, a favor del APACHE-IV-1; sin embargo no existe diferencia estadística significativa entre modelos ($p=0.228$).

Puede decirse que el APACHE IV-1 tuvo mejores resultados que el APACHE II en cuanto a la calibración por H-L, pero resultados similares por REM y ABC-COR (discriminación). Entre ellos hubo disparidad entre la sensibilidad (APACHE II > APACHE IV-1) y especificidad (APACHE II < APACHE IV-1). Entre los modelos de APACHE IV, fue el IV-3 el que no calibró por H-L, pero con resultados parejos en cuanto a la REM y ABC-COR. El APACHE IV-3 obtuvo los valores más altos de sensibilidad y especificidad con respecto a los otros.

DISCUSIÓN

El score de gravedad APACHE II, brinda información acerca de la gravedad de un paciente a partir del puntaje que obtiene por sus componentes (APS II+EDAD+ECNT). Esta variable constituye la base del modelo con el mismo nombre, su influencia sobre la mortalidad se refleja en la regresión logística asociada con otras variables independientes. Para este estudio el punto de corte referido se fijó en 33 a partir del análisis del comportamiento del índice en toda la muestra. Chang et al, utilizaron el score como predictor de mortalidad evolutiva, fijando 3 categorías con diferencias en la mortalidad, siendo la > 35 puntos la que representó el 100% de fallecidos. Aunque estos trabajos fueron posteriormente criticados y modificados por varios investigadores aún mantienen vigencia como prototipo de estudio.³³⁻³⁹ Pérez Assef en el Hospital “Enrique Cabrera” de la Habana, validó los resultados de Chang, obteniendo que todos los pacientes con los puntajes >35 ya descritos fallecieron.¹⁴ Sanvastano en Argentina, año 2009, dividió el valor del puntaje en 4 categorías obteniendo 80% de mortalidad por score superior a 30 puntos.³¹

Como las versiones anteriores, el score de gravedad APACHE IV evalúa la asociación entre el APS IV, la edad y las enfermedades crónicas. El aumento del número de variables del APS y la mayor puntuación otorgada en este caso a los componentes del índices establecen diferencias con el APACHE II. Fue interés particular de los autores de este trabajo evaluar este índice e incluirlo en las regresiones logísticas, demostrando ser la variable de mayor influencia sobre la probabilidad de morir en los modelos evolutivos. Los puntos de corte para la mortalidad no están bien definidos como el APACHE II, por estudios previos, no obstante el rango para 100% de mortalidad debe ubicarse entre los 96 y 114 puntos. Conviene contrastar con otros estudios los valores medios del índice, aún cuando la mayoría de las investigaciones actuales no reflejen su puntaje específico, como demostró Kam et al, en su revisión de 200 artículos originales sobre el tema.⁴⁰ Zimmerman et al, definen una media de score APACHE IV en 51.4 puntos.⁴¹ En general pueden ser equiparables los resultados al ubicarlos en el contexto de una UCI polivalente, que se ajusta tal y como se aprecia a estándares mundiales. Como no existen trabajos sobre APACHE IV en Cuba publicados, no es posible comparación alguna.

Se ha demostrado la influencia del nosocomio en los días previos al ingreso en la UCI, sobre la evolución posterior del paciente. En general los pocos pacientes con estadías previas prolongadas correspondieron a pacientes con enfermedades neurológicas y hematológicas que reportan estadías prolongadas (>30 días) en la institución. El valor medio fue de 3.4 ± 8 días influido sin dudas por valores extremos de 2 pacientes neuroquirúrgicas con más de 60 días de estadía. Zimmerman and Kramer et al, obtuvieron una estadía previa de 0.94 días, evaluando además que la probabilidad de morir se incrementaba en más de un 10 % cuando el Previous ICU LOS (Previous ICU Length of Stay), superaba los 4 días.^{3,41}

El resto de las variables mostraron un comportamiento similar a lo reportado por otros autores en el mundo.

De forma general el validar un modelo pronóstico implica discernir en el comportamiento de su capacidad predictiva la discriminación y calibración con que lo hace, siendo esta última el talón de Aquiles para los modelos como el APACHE. El método de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow ha sido ampliamente criticado, pero continua siendo la referencia para calibrar los modelos asociando a la REM. Las razones de la no calibración pueden estar relacionadas con la variabilidad de pacientes en la muestra y la mortalidad por causas adquiridas en la UCI que se presenta en un plazo < 48 horas tras el egreso a una sala hospitalaria.⁴² El no calibrar por este método no constituye una limitante para utilizar estos modelos demostrado por varios estudios que no lograron este objetivo: Arabi et al, con APACHE II ($p < 0.001$),⁴³ Domínguez y colaboradores, APACHE II ($p = 0.025$),⁴⁴ Kuzniewicz et al para APACHE IV ($p = 0.01$).⁴² Para los modelos APACHE II que sí calibraron por H-L pueden citarse estos resultados comparativos: Padrón y colaboradores ($p = 0.56$),⁹ Krauss et al ($p > 0.05$).⁴⁵ Considerando la calibración del APACHE IV: Zimmerman et al ($p = 0.08$),³ Keegan et al ($p = 0.145$).⁴⁶ En general puede apreciarse la disparidad existente entre los resultados de diversos autores, aún así se utilizan buscando la calibración por otros métodos.

Para analizar la REM como método de calibración adicional se expone a continuación una muestra sobre el resultado de este parámetro en varias investigaciones que no calibraron: Juneja et al⁴⁷ y Metaxa et al⁴⁸, las dos en relación con sistemas de APACHE II. La tendencia general fue a la calibración: Dahhan et al (REM= 1.06, IC95%:0.7-1.5),⁴⁹ Arabi et al (REM=0.95, IC95%:0.83–1.06).⁴³ Puede analizarse que existen similitudes en el comportamiento de la REM con lo reportado, siendo la sobrestimación de la mortalidad por estos índices la tendencia general con raras excepciones. Las REM obtenidas por este estudio tienen un alto nivel de ajuste, al contrastar la evidencia planteada.

Las ABC-ROC utilizadas para evaluar la discriminación de los modelos, se comportaron con un ajuste óptimo de las predicciones comparado a lo reportado por otros autores que no tuvieron un buen resultado: Landa y colaboradores,¹⁶ Arabi et al.⁴³ Otras investigaciones fueron similares a la que se presenta con buena discriminación: Park et al (ABC-COR=0.82, IC95%:0.70-0.89),⁵⁰ Zimmerman et al (ABC-COR=0.88, sin especificar el IC95%).^{3,41}

Al comparar la capacidad pronóstica global de los modelos APACHE IV-1 y APACHE II se establecieron discrepancias en la calibración por H-L, que a criterio nuestro se explican por las diferencias entre los índices de gravedad de cada uno. Al parecer las variables contenidas en el APS IV con una mayor puntuación y estratificación diferente de la edad y las enfermedades crónicas influyeron en este resultado.

No es posible, justificar diferencias significativas entre los modelos de APACHE IV. No obstante, al no calibrar por H-L en modelo IV-3, podría decirse que esto se explica por la reducción ostensible de la muestra en relación con los días anteriores. El mundo se comporta de manera diferente. APACHE II superior a APACHE III,^{30,51,52} APACHE IV superior a APACHE III,^{3,41} APACHE IV superior a APACHE II,⁵³ APACHE IV es superior a APACHE II y III.⁵⁴ Al parecer el APACHE IV se muestra superior en sus predicciones.⁵⁵ Los cambios al modelo predictivo de APACHE II en la investigación que se presenta minimizó las diferencias con el APACHE IV.

CONCLUSIONES

- Los scores de gravedad APACHE II y IV son las variables más significativas en el pronóstico de mortalidad.
- La estimación de la probabilidad de morir por los modelos modificados de APACHE II y APACHE IV fue exitosa, al no existir diferencias significativas entre la mortalidad real y la pronosticada.
- Pueden utilizarse en la UCI del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” los modelos de APACHE II y IV validados, con buen nivel de discriminación y calibración comparables con otros utilizados en el mundo.
- No existen diferencias significativas en la capacidad pronóstica de los modelos modificados de APACHE II y APACHE IV-1 o entre los modelos de APACHE IV evolutivos utilizados en el estudio.

RECOMENDACIONES

- Proponer un estudio multicéntrico para el desarrollo de esta versión de APACHE IV, que valide su uso en todo el país, lo que permitirá una muestra superior de pacientes, obtener hasta el séptimo día ecuaciones predictivas más ajustadas a la mortalidad y establecer una norma nacional para su aplicación en Cuba.
- Elaborar un programa informatizado para el registro de todas las variables necesarias.
- Profundizar en el desarrollo de nuevos modelos pronósticos adaptados a las condiciones económicas y sociales del país.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Institutes of Health. Consensus Development Conference on Critical Care Medicine. Crit Care Med 1983 Mar 7-9; 46:1-26.
2. Lovesio, Carlos. El factor pronóstico en terapia intensiva. En: Lovesio, Carlos. Medicina Intensiva. 5ª.ed. Argentina: El Ateneo, 2006.p.1541-1546.
3. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: Hospital mortality assessment for today's critically ill patients. Crit Care Med 2006; 34(5):1297-1310.
4. Kakar P, Govil et al. Validation of APACHE IV in patients with severe acute pancreatitis. Critical Care Medicine 2008; 12 (2):500.
5. Brinkman S, et al. External validation of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation IV in Dutch intensive care units and comparison with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Simplified Acute Physiology Score II. Crit Care Med 2006 ;34(5):1297-310.
6. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila F. The Impact of Diagnostic Specificity on the Accuracy of Apache IV Mortality Predictions. Critical Care Medicine 2005; 33(12):112.
7. Kramer AA, Jing Y, Zimmerman JE. Independent Validation of Apache IV ICU Length of Stay Prediction. Crit Care Med 2006; 34(12):455.

8. Haddad Z, Falissard BF, Chokri KC, Kamel BK, Nader BN, Nagi SN, Riadh SR. Disparity in outcome prediction between APACHE II, APACHE III and APACHE IV. *Crit Care Med* 2008;12 (2):501.
9. Padrón, y col. Validación del sistema predictivo APACHE II en un grupo de pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos. *Rev Cubana Med Milit* 2003; 32(2):130-136.
10. Fernández FR, Padrón AS, Quiñónez AZ, Chávez EP. Utilización del Modelo de Probabilidad de Mortalidad II (MPM II) en un grupo de pacientes críticos. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias* 2003; 2:55-61.
11. Pérez AA, Oliva MP, Calixto DA, Díaz JM. Mortalidad hospitalaria en pacientes ingresados. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias* 2003; 2: 2-7.
12. Pérez AA, Oliva MP, Calixto DA, Naranjo SI, Hernández JDB, Tamayo FG. Determinación diaria de la severidad de las enfermedades para medir la mortalidad en cuidados intensivos. *Journal-Quinta, Index medico*, 2001[ref. 2 de octubre 2010].
Disponible en Web: <http://indexmedico.com/publicaciones/indexmedjournal/edición5/severidad-uci/perez-assef.htm>
13. Fernández FR, Padrón AS, Quiñónez AZ, Chávez EP. Aplicación del Modelo de Probabilidad de Mortalidad II adaptado (MPM II) a un grupo de pacientes en estado crítico. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias* 2003; 2:62-68.
14. Pérez AA, Gómez PRF, Naranjo IS, Cid RF. Aplicación de los criterios pronósticos de Chang a los pacientes ingresados en cuidados intensivos. *Mapfre Medicina* 2002; 13:135-138.
15. Fernández FR, López JH, Pérez RFM y col. Aplicación de la escala pronóstica de Mayer en el niño politraumatizado. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias* 2003; 2:8-16.
16. Landa ALT, Rubiera RJ, Sordo RD. Valoración del APACHE II inicial como predictor de mortalidad en pacientes ventilados. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias* 2010; 9 (3):1771-1787.
17. Iraola MDF, Rodríguez RR, Santana AAC, Pons FM. Valor pronóstico del índice de trauma en la unidad de cuidados intensivos. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias* 2003; 2:2.
18. Pérez AA, Cid RF, Gómez PRF, Naranjo IS, Calixto AD. Comportamiento y pronóstico del síndrome de disfunción múltiple de órganos. *Mapfre Medicina* 2002; 13:165-169.
19. Pérez AA. Mortalidad materna en cuidados intensivos: evaluación con una escala pronóstica. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias* 2004; 3(4):5-10.

20. Morejón DC, Gómez AS, López MIP, Trueba DR, Castillo BDL. Morbimortalidad por trauma grave. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias* 2006; 5(2):333-354.
21. Padrón AS, Puga MT, Peña RD, Bravo RP, Quiñónez AZ. Validación de la Escala Pronóstica del Enfermo Crítico I (EPEC I) comparada con las predicciones de mortalidad del APACHE II. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias* 2002; 1:20-28.
22. Padrón AS, Puga MT, Peña RD, Bravo RP, Quiñónez AZ. Escala Pronostica del Enfermo Crítico (EPEC). Propuesta de una nueva escala predictiva. Primera versión. *Rev Cub Med Int Emerg* 2002; 1 9-:9
23. Abizanda R, Padrón A, Vidal B, Mas S, Berenguer A, Madero J, Heras A. Estimación pronóstica en enfermos críticos. Validación de un nuevo y muy sencillo sistema de estimación pronóstica de supervivencia en pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos. *Medicina Intensiva* 2006;30(3):101-8.
24. Fernández FR. “Aplicación de sistemas predictivos a pacientes ingresados en cuidados intensivos”. [Tesis doctoral]. Hospital Militar Central “Dr. Luis Díaz Soto”. La Habana. 2005. Disponible en: <http://www.docstoc.com/docs/38735631/SISTEMA-PARA-EVALUAR-LA-GRAVEDAD-DE-LOS-ADOLESCENTES-INGRESADOS>.
25. Urrutia OM, Fernández FR, Francisco JCP, Cuevas AS. Sistema para evaluar la gravedad en unidades de cuidados intensivos “SEGRAV - 23”. La Habana. Infomed. [ref. 3 de agosto 2010]. Disponible en Web: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/urgencia/033/sistema_para_evaluar_la_gravedad_en_unidades_de_cuidados_intensivos.pdf
26. López MP. “Validación de un sistema para evaluar grado de gravedad en una UTIP”. [Trabajo de Terminación de Residencia]. Hospital Militar “Carlos J. Finlay”. Ciudad de La Habana.1998. Disponible en Web: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/ucipediatria/fernandofdez.pdf>
27. Urrutia OM. “Sistema para evaluar gravedad de adolescentes en cuidados intensivos”. [Trabajo de Terminación de Residencia]. Hospital Militar Central “Dr. Luis Díaz Soto”. Facultad “Calixto García”. Ciudad de La Habana.2005. Disponible en Web: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/urgencia/033_-_sistema_para_evaluar_la_gravedad_en_unidades_de_cuidados_intensivos.pdf.
28. Mercader RB. “APACHE evolutivo en UCI”. [Trabajo de Terminación de Residencia]. Hospital Docente Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. Ciudad de la Habana.2003.
29. Hossein A. Toma de decisiones en periodos de tiempo crítico en economía y finanzas. Modelo de Selección en el Acertamiento de Box-Jenkins para Pronósticos. [monografía en Internet]. EE.UU. 2009. Disponible en Web: <http://home.ubalt.edu/ntsbarsh/stat-data/Forecasts.htm>

30. Kramer, AA. Predictive mortality models are not like fine wine. *Critical Care Medicine* 2005; 9:636-637.
31. Savastano L, Benito O, Cremaschi F. Análisis de la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Central de Mendoza, Argentina. *Revista Médica Universitaria* 2009; 5(3): 73-75.
32. Molinero LM. La Regresión Logística (II).[monografía en Internet]. [ref. 10 de agosto 2010]. Disponible en Web: <http://www.seh-lilha.org/rlogis2.htm>.
33. Chang RWS, et al. Predicting deaths among intensive care units patients. *Critical Care Medicine* 1998;16:34-42.
34. Chang RWS. Individual outcome prediction models for intensive care units. *Lancet* 1989; II:143-46.
35. Chang RWS, Jacobs S, Lee B. Predicting outcome among intensive care unit patients using computerized trend analysis of daily APACHE II scores corrected for organ failure. *Int Care Med* 1988;14: 558-566.
36. Chang RWS, Jacobs S, Lee B. Use of APACHE II severity of disease classification to identify intensive-care-unit patients who would not benefit from total parenteral nutrition. *Lancet* 1986; I:1483-1486.
37. Jacobs S, Chang RWS, Lee B: One year's experience with the APACHE II severity of disease classification system in a general intensive care unit. *Anaesthesia* 1987; 42: 738-744.
38. Jacobs S, Chang RWS, Lee B. Audit of intensive care: a 30 month experience using the APACHE II severity of disease classification system. *Intensive Care Medicine* 1988;14:567-574.
39. Rogers J, Fuller HD. Use of daily Acute Physiology and chronic health evaluation (APACHE) II scores to predict individual patient survival rate. *Critical Care Medicine* 1994;1402 -05.
40. Kam R, Bunce C, Handy JM. Inadvisably presenting APACHE scores as parametric data: a study of 200 original articles from leading journals. *Critical Care Medicine* 2011; 15(1): 502.
41. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM, Shaffer VL. Intensive care unit length of stay: Benchmarking based on Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV. *Crit Care Med* 2006; 34(10): 2517-2529.
42. Kusniewicz MW, et al. Variation in ICU Risk-Adjusted Mortality: Impact of Methods of Assessment and Potential Confounders. *Chest* 2008;133:1319-1327.
43. Arabi, et al. Assessment of six mortality prediction models in patients admitted with severe sepsis and septic shock to the intensive care unit: a prospective cohort study. *Critical Care Medicine* 2003; 7(5):321.
44. Domínguez L, y col. Evaluación de la reproducibilidad de la recogida de datos para el APACHE II, APACHE III adaptado para España y SAPS II en 9 Unidades de Cuidados Intensivos en España. *Medicina Intensiva* 2008;32(1):15-22.

45. Krauss C, et al. Assessment of the performance of the SAPS 3, SAPS II, and APACHE II prognostic models in a surgical ICU. *Critical Care Medicine* 2008, 12(2): 502.
46. Keegan MT, Gajic O, Afessa B. Influence of resuscitation status on the performance of APACHE III, APACHE IV and SAPS III. *Critical Care Medicine* 2011;15(1):505.
47. Juneja D, et al. ICU scoring systems: which one to use in oncology patients?. *Critical Care Medicine* 2011; 15(1): 503.
48. Metaxa V, et al. Impact of increased numbers of intensive care consultants on outcome in a central London teaching hospital. *Critical Care Medicine* 2011; 15(1):473.
49. Dahhan T, Al-Sanouri I, Al-Awadhi H, Jamil M, Kherallah M. Performance of the APACHE IV system in patients with acute renal failure. *Critical Care Medicine* 2009; 13(1): 509.
50. Park SK, et al. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Simplified Acute Physiology Score II in Predicting Hospital Mortality of Neurosurgical Intensive Care Unit Patients. *J Korean Med Sci* 2009; 24:420-6.
51. Keegan MT, et al . APACHE III outcome prediction in patients admitted to the intensive care unit after liver transplantation: a retrospective cohort study. *BMC Surgery* 2009; 9:11.
52. Pappachan JV, et al. Comparison of Outcome From Intensive Care Admission After Adjustment for Case Mix by the APACHE III Prognostic System. *Chest Journal* 2010; 132:410-417.
53. Dahhan T, Jamil M, Al-Tarifi A, Abouchala N, Kherallah M. Validation of the APACHE IV scoring system in patients with severe sepsis and comparison with the APACHE II system. *Critical Care Medicine* 2009; 13(1):511.
54. Livingston BM, MacKirdy FN, Howie JC, Jones R, Norrie JD. Assessment of the performance of five intensive care scoring models within a large Scottish database. *Critical Care Medicine* 2000; 28:1820-1827.
55. Vincent JL, Moreno R. Clinical review: Scoring systems in the critically ill. *Critical Care Medicine* 2010; 14:207.