

Aplicabilidad de un modelo predictivo de muerte por resección de cáncer de pulmón a la toma de decisiones individualizadas

G. Varela, M.F. Jiménez y N. Novoa

Sección de Cirugía Torácica. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

OBJETIVO: Evaluar la fiabilidad de un modelo de regresión logística para predecir el riesgo individual de muerte por resección de cáncer pulmonar (CP).

MÉTODO: Estudio de 515 casos consecutivos sometidos a resección pulmonar anatómica (lobectomía o neumonectomía) por CP entre enero de 1994 y diciembre de 2001. La variable dependiente fue la mortalidad hospitalaria o extrahospitalaria en los 30 días siguientes a la intervención; las variables independientes continuas: la edad, el índice de masa corporal y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo, en porcentaje del teórico (FEV₁ppo), y las variables independientes binarias: cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, arritmia preoperatoria, quimioterapia de inducción, tipo de resección realizada (lobectomía o neumonectomía), resección de pared torácica, extensión tumoral (tumor localizado o extendido) y transfusión sanguínea perioperatoria. Todas las variables han sido recogidas de forma prospectiva. Se ha realizado un análisis univariante utilizando tablas de contingencia para las variables binarias y ANOVA para las continuas; posteriormente, se ha efectuado un análisis de regresión logística por pasos hacia atrás y se ha calculado la probabilidad de muerte para cada caso individual. Con este valor se ha construido una curva ROC utilizando como variable de estado la aparición de muerte operatoria.

RESULTADOS: En el análisis multivariante, las siguientes variables se han encontrado relacionadas de forma independiente con la mortalidad: edad ($p < 0,001$; *odds ratio* [OR] = 1,11), extensión tumoral ($p = 0,002$; OR = 3,47) y transfusión perioperatoria ($p = 0,004$; OR = 3,87). El área bajo la curva ROC es de 0,77, pero esto es debido a una especificidad elevada, ya que ningún caso de complicación pudo ser predicho.

CONCLUSIÓN: Aunque se encuentran algunas variables relacionadas con la muerte operatoria, el modelo descrito no es capaz de predecir la muerte operatoria. Por tanto, la aplicabilidad a la toma de decisiones individualizadas es de escasa utilidad.

Palabras clave: Resección pulmonar. Mortalidad operatoria. Predicción del riesgo quirúrgico.

A model to predict death after lung cancer resection: applicability to individual cases

OBJECTIVE: To evaluate the reliability of a logistic regression model to predict individual risk of death related to lung cancer resection.

METHOD: A study of 515 consecutive patients undergoing anatomical pulmonary resection (lobectomy or pneumectomy) for lung cancer between January 1994 and December 2001. Dependent variable: death in or out of hospital within 30 days of surgery. Continuous independent variables: age, body mass index, and percent of predicted postoperative FEV1. Binary independent variables: ischemic heart disease, diabetes mellitus, preoperative arrhythmia, induction chemotherapy, type of resection (lobectomy or pneumectomy), chest wall resection, tumor extension (localized or extended tumor) and perioperative blood transfusion. All data were gathered prospectively. A univariate analysis was performed using contingency tables for binary variables and analysis of variance for continuous ones; stepwise logistic regression analysis was then performed and the likelihood of death for each individual was calculated. A receiver operating characteristic (ROC) curve was constructed with the data, using surgical death as the state variable.

RESULTS: The following variables were found to be independently related to death in the univariate analysis: age ($p < 0,001$, odds ratio 1.11); tumor extension ($p = 0,002$; OR 3.47) and perioperative transfusion ($p = 0,004$; OR 3.87). The area under the ROC curve was 0.77, attributable to high specificity given that none of the complications could have been predicted.

CONCLUSION: Although some variables are related to surgical death, the described model is not able to give a prediction. Therefore, the model is of little use for application in making decisions about individual cases.

Key words: Lung resection. Operative mortality. Surgical risk prediction.

Introducción

Aunque se han publicado numerosos artículos que describen la asociación independiente de diversas va-

riables con la muerte del paciente después de una resección pulmonar, no se conoce si los modelos de regresión publicados tienen la suficiente fiabilidad para poder ser aplicados en la toma de decisiones individualizada.

El objetivo de esta publicación es evaluar la sensibilidad y especificidad de un modelo de regresión logística, similar a otros publicados, para predecir la muerte operatoria de pacientes intervenidos por carcinoma bronquial en un mismo centro hospitalario.

Correspondencia: Dr. G. Varela.
Sección de Cirugía Torácica. Hospital Universitario de Salamanca.
P.º San Vicente, 58. 37007 Salamanca. España.
Correo electrónico: gvs@usal.es

Recibido: 28-6-2002; aceptado para su publicación: 7-1-2003.

Método

Población estudiada

Se han incluido para estudio los registros de todos los pacientes intervenidos de forma programada en la Sección de Cirugía Torácica del Hospital Universitario de Salamanca, diagnosticados de cáncer de pulmón, a los que se les ha realizado, como procedimiento quirúrgico principal, una lobectomía, bilobectomía o neumonectomía regladas o ampliadas entre el 1 de enero de 1994 y el 31 de diciembre de 2001. Se ha excluido a los pacientes a los que se les había realizado segmentectomía, resección en cuña o toracotomía exploradora.

Criterios de operabilidad de los pacientes

Durante todo el período de tiempo que abarca el estudio se han mantenido criterios uniformes de operabilidad y, salvo en dos casos con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo, en porcentaje del teórico (FEV₁ppo) menor del 30%, no se ha considerado indicada la cirugía en los casos siguientes:

1. Mal estado general, representado por un índice de Karnofski inferior a 50%.
2. Presencia de alguna enfermedad sistémica de peor pronóstico que aquella por la que iba a ser intervenido el paciente.
3. Infarto agudo de miocardio reciente (3 meses) o angina inestable.
4. Prueba de esfuerzo cardiológico clínica o eléctricamente positiva. (En este caso se aconsejaba la coronariografía y el tratamiento por angioplastia o *bypass* previo a la resección pulmonar.)
5. Insuficiencia respiratoria no controlable con oxigenoterapia.
6. Hipercapnia con PCO₂ superior a 46 mmHg.
7. FEV₁ calculado postoperatorio inferior al 30% del valor teórico del paciente.

Fuentes de información y control de calidad de los datos

Toda la información acerca de las variables seleccionadas proviene de una base de datos en Access, en la que se recoge, de forma prospectiva, y se registra en tiempo real una serie de variables demográficas y clínicas de cada paciente. En la base de datos se recogen, codificados según la Clasificación Internacional de Enfermedades (9.^a edición, Modificación Clínica), los diagnósticos, procedimientos quirúrgicos, complicaciones y supervivencia de cada paciente. Toda la información se ha registrado, por tanto, de forma prospectiva. Los datos utilizados fueron revisados por dos observadores independientes y se depuraron los valores anormales.

Variables analizadas

Se ha estudiado la variable dependiente muerte operatoria, definida como la muerte del paciente por cualquier causa durante el ingreso hospitalario o en los 30 días siguientes a la cirugía.

Las variables independientes continuas introducidas son las siguientes: edad, índice de masa corporal (IMC), FEV₁ppo, calculado según la fórmula de Kearney et al¹, en la que se tienen en cuenta los segmentos pulmonares extirpados y los que se encontraban obstruidos antes de la intervención. En todos los casos se ha realizado una broncoscopia en el quirófano, previa a la toracotomía, por lo que el número de segmentos obstruidos corresponde al valor real en el momento de la intervención.

Todas las variables cualitativas se han tratado como binarias. Se han considerado las siguientes:

1. Extensión tumoral. Para aumentar el poder del análisis se han agrupado los pacientes en dos categorías: localizado (corresponde a los estadios IA a IIB) y extendido (estadios tumora-

les IIIA-IV). Para la clasificación se ha utilizado la clasificación internacional TNM del cáncer de pulmón de la IACC-UICC².

2. Tipo de resección. Se han considerado 2 categorías: lobectomía y neumonectomía. En el primer caso se incluyen todos los tipos de lobectomía y bilobectomía. Para esta variable no se ha valorado si la cirugía era extendida a otras estructuras.

3. Resección de pared torácica. Se ha valorado si la resección incluyó uno o más arcos costales o no. Otras estructuras, tales como la pleura parietal, o el pericardio no se han tenido en cuenta.

4. Transfusión perioperatoria. Registra el hecho de que al paciente se le haya transfundido sangre o concentrado de hemáties durante o después de la cirugía o no.

Además, se han tenido en cuenta las siguientes variables, que recogen la comorbilidad del paciente: arritmia preoperatoria, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica y quimioterapia de inducción.

Análisis estadístico

El estudio univariante se ha realizado mediante tablas de contingencia en el caso de las variables binarias, y mediante ANOVA sin asumir igualdad de varianzas en las variables continuas. El estudio multivariante se ha efectuado incluyendo las variables relacionadas con la muerte operatoria con un valor de $p < 0,05$ en el estudio univariante. Se ha construido un modelo matemático mediante regresión logística por pasos hacia atrás, excluyendo los casos con ausencia de datos, y se ha conservado, como una nueva variable, la probabilidad individual de muerte operatoria. El ajuste del modelo se ha comprobado mediante la prueba de Hosmer y Lemeshow, y la fiabilidad de la predicción, construyendo una curva ROC con la probabilidad de muerte calculada, utilizando como variable de estado la aparición de muerte operatoria.

Resultados

Se ha intervenido a un total de 515 pacientes (33 mujeres) de edades comprendidas entre 23 y 80 años (media: 63,6; desviación típica [DT]: 9,8). Se realizaron 367 lobectomías (33 con resección de pared torácica) y 148 neumonectomías (9 ampliadas a la pared costal).

La mortalidad global de la serie fue del 6% (4,4% en lobectomías y un 10% en neumonectomías).

En la tabla I se presenta la comparación de las variables continuas en los casos de pacientes fallecidos y no fallecidos. En la tabla II se recogen los datos del análisis univariante de las variables binarias. Como se puede observar, las variables relacionadas con la mortalidad son las siguientes: edad del paciente, extensión tumoral, tipo de resección y transfusión perioperatoria. En el análisis

TABLA I
Comparación de las variables continuas en los casos de pacientes fallecidos y no fallecidos

	Edad media (DT)	FEV ₁ ppo, media (DT)	IMC, media (DT)
No fallecidos (n = 484)	63,31 (9,91)	63,84 (17,74)	25,63 (3,98)
Fallecidos (n = 31)	68,98 (5,19)	57,39 (15,69)	24,44 (4,73)
p	0,002	0,052	0,122

IMC: índice de masa corporal; DT: desviación típica; FEV₁ppo: volumen espiratorio forzado en el primer segundo, en porcentaje del teórico, estimado postoperatorio.

TABLA II
Análisis univariable de las variables binarias (test exacto de Fisher y cálculo del riesgo)

	Factor presente [n (%)]	P	OR (IC del 95%)
Arritmia	59 (1,5)	0,383	1,53 (0,56-4,15)
Cardiopatía isquémica	40 (7,8)	0,288	1,84 (0,61-5,56)
Diabetes mellitus	56 (10,9)	0,764	1,23 (0,41-3,66)
Neumonectomía	148 (28,7)	0,022	2,47 (1,19-5,14)
Resección de pared costal	42 (8,2)	0,732	1,22 (0,36-4,20)
Quimioterapia de inducción	51 (9,9)	0,347	0,29 (0,04-2,17)
Tumor extendido	164 (31,8)	0,002	3,21 (1,53-6,71)
Transfusión perioperatoria	48 (9,3)	0,005	3,86 (1,62-9,19)

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

TABLA III
Análisis multivariante (regresión logística por pasos hacia atrás)

	B	p	OR (IC del 95%)
Edad	0,105	0,001	1,11 (1,04-1,18)
Tumor extendido	1,205	0,002	3,47 (1,54-7,21)
Transfusión perioperatoria	1,353	0,004	3,87 (1,53-9,80)
Constante	-10,475		

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza. Prueba de Hosmer-Lemeshow: paso 1, p = 0,748; paso 2, p = 0,293.

TABLA IV
Coordenadas de la curva ROC
(puntos de corte seleccionados arbitrariamente)

Probabilidad calculada de muerte operatoria	Sensibilidad	Especificidad
0,06	0,645	0,690
0,1	0,548	0,866
0,2	0,258	0,971
0,3	0,097	0,988
0,4	0,000	0,998

de regresión logística, las variables edad ($p = 0,001$; odds ratio [OR] = 1,11; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,04-1,18), extensión tumoral ($p = 0,002$; OR = 3,47; IC del 95%, 1,54-7,21) y transfusión perioperatoria ($p = 0,004$; OR = 3,87; IC del 95%, 1,53-9,80) tienen relación independiente con el fallecimiento del paciente (tabla III). El área bajo la curva ROC (fig. 1) es 0,767. En la tabla IV se presentan algunos de los puntos de corte de la curva, seleccionados arbitrariamente; como puede verse, para una probabilidad del 6% (que es la mortalidad de la serie), la sensibilidad del modelo es de 0,64 y la especificidad, de 0,69. Para valores más elevados de probabilidad, la sensibilidad llega a ser 0 y la especificidad aumenta hasta 0,99.

Discusión

El objetivo de este estudio era evaluar si los resultados del cálculo de riesgo individual basado en un modelo de regresión logística son lo suficientemente seguros

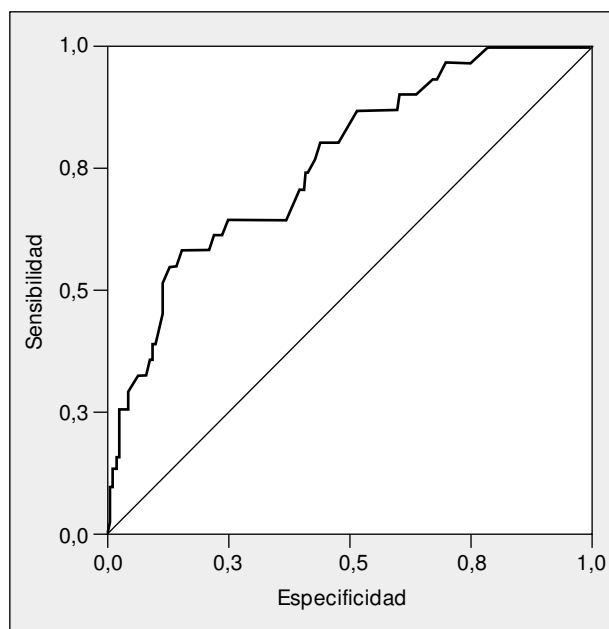


Fig. 1. Curva ROC para la probabilidad calculada de muerte operatoria. Área bajo la curva, 0,767; intervalo de confianza del 95%, 0,683-0,850.

para aconsejar su uso en la toma de decisiones quirúrgicas en pacientes concretos.

Aunque hemos encontrado que las variables edad del paciente, extensión tumoral y transfusión perioperatoria de sangre se correlacionan de forma independiente con la muerte del enfermo en los 30 días posteriores a la resección pulmonar, nuestros resultados demuestran que el modelo matemático construido tiene una baja sensibilidad y alta especificidad; lo que es lo mismo: utilizando las variables que hemos seleccionado, no se puede predecir qué pacientes podrían fallecer como consecuencia de la cirugía.

Tanto los resultados como las conclusiones que presentamos podrían estar sesgados por los criterios de selección de los médicos que nos han remitido casos para evaluación quirúrgica, y este sesgo no es controlable.

Los criterios que hemos utilizado para valorar a los pacientes como operables son bastante acordes con otros publicados en la bibliografía³ y se han mantenido estables a lo largo del período del estudio, salvo los dos casos ya señalados, en los que –tras discusión individualizada– se decidió intervenir a pesar de que se había calculado un FEV₁ppo inferior al 30%.

La selección de la variable dependiente es discutible, ya que arbitrariamente hemos fijado un límite de 30 días para la mortalidad operatoria. Existe alguna publicación en la que los autores afirman que el concepto de mortalidad relacionada con la cirugía debe sustituir al criterio de los 30 días después del alta hospitalaria⁴.

Las variables independientes estudiadas se recogen, en general, en otras publicaciones⁵⁻⁸. No hemos analizado algunas variables incluidas por otros autores, tales como la enfermedad arterial o venosa periférica^{5,8}, el tabaquismo^{5,6,8}, la hipertensión arterial, el consumo de alcohol⁸, el índice de Karnofski o similar^{5,6,8}, la con-

centración plasmática de albúmina⁷, la difusión pulmonar⁹ o el consumo máximo de oxígeno¹⁰. Algunas de las variables citadas no resultaron predictivas en otras investigaciones y, en cualquier caso, hemos decidido no incluir ninguna variable que requiriera una revisión retrospectiva, a pesar de que la ausencia de alguna de estas variables podría disminuir la validez de las conclusiones.

Otra limitación de nuestro estudio que se debe tener en cuenta es que se trata de una investigación realizada en un solo centro. Las grandes bases de datos multiinstitucionales se han utilizado con éxito para construir modelos predictivos en resección pulmonar⁸. No obstante, ya han aparecido artículos en los que se advierte del peligro de utilizar modelos de riesgo multiinstitucionales para predecir el riesgo quirúrgico individual¹¹.

La descripción de variables clínicas que se correlacionan con la muerte del enfermo tiene una utilidad evidente. Sin embargo, la aplicación de estos hallazgos a la decisión individualizada es más discutible. En primer lugar, algunas de las variables independientes estudiadas, tales como el FEV₁ppo, el tipo de cirugía realizada, la transfusión perioperatoria y la extensión tumoral, solamente pueden conocerse con exactitud después de la cirugía. Sólo en una publicación⁸ se discute en parte este hecho. Los autores estudian un grupo de variables preoperatorias y otro grupo de variables registradas intraoperatoriamete. Como es lógico, únicamente las primeras serían aplicables al proceso de decisiones clínicas. Sin embargo, el fallecimiento del enfermo va ligado en ocasiones a los sucesos intra o postoperatorios; concretamente, en el estudio de Harpole et al⁸, a la cantidad de sangre transfundida.

La cuantificación de la utilidad de un modelo de regresión logística para predecir la morbilidad o mortalidad de la resección pulmonar, a pesar de ser necesaria¹², sólo la hemos encontrado en dos publicaciones previas^{7,8}. En la publicación de Harpole et al⁸, que es la única que analiza la mortalidad, el área bajo la curva es similar a la de nuestro modelo, lo que hace pensar que podría ser difícil conseguir una seguridad mayor del 75% en la predicción de este suceso, a pesar de utilizar diferentes modelos matemáticos.

La curva ROC nos permite, en teoría, establecer un punto de corte para tomar decisiones. Habitualmente se elige el valor en el que la sensibilidad y especificidad de la predicción (o prueba diagnóstica) son más elevadas, lo que nos permite clasificar correctamente a la mayoría de los pacientes. Si analizamos los distintos puntos de corte presentados en la tabla IV, encontramos

que, cuando la probabilidad calculada de muerte es del 6% (que es la mortalidad de esta serie de casos), la sensibilidad del modelo es del 64% y la especificidad, del 69%. Sin embargo, éste no es un buen punto en la toma de decisiones, ya que no aporta nada que no sepamos simplemente conociendo la mortalidad de la serie. A medida que elevamos el valor del riesgo calculado, encontramos un aumento de la especificidad junto a una disminución de la sensibilidad, lo que significa que, si utilizáramos alguno de los valores presentados en la tabla como umbral de decisión para desaconsejar la cirugía, lo haríamos con una elevada probabilidad de error.

Como conclusión, el modelo construido sólo permite conocer las variables que se correlacionan con la muerte operatoria, pero no es útil para tomar decisiones individualizadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kearney DJ, Lee TH, Reilly JJ, DeCamp MM, Sugarbaker DJ. Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection. *Chest* 1994;105:753-9.
2. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.
3. Beilly JJ. Evidence-based preoperative evaluation of candidates for thoracotomy. *Chest* 1999;116:474S-6S.
4. Moradiellos FJ, Martín de Nicolás JL, López Encuentra A, Gómez-Caro A, Marrón C, García Barajas S. Mortalidad relacionada con la toracotomía en pacientes con carcinoma broncogénico y función pulmonar disminuida. *Arch Bronconeumol* 2001;37(Supl 1):65.
5. Duque JL, Ramos G, Castrodeza J, Cerezal J, Castanedo M, Yuste M, et al. Early complications in surgical treatment of lung cancer: a prospective, multicenter study. *Ann Thorac Surg* 1997;63:944-50.
6. Bernard A, Deschamps C, Allen MS, Miller DL, Trastek VF, Jenkins GD, et al. Pneumonectomy for malignant disease: factors affecting early morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:1076-82.
7. Brunelli A, Fianchini A, Gesuita R, Carle F. POSSUM scoring system as an instrument of audit in lung resection surgery. *Ann Thorac Surg* 1999;67:329-31.
8. Harpole DH Jr, DeCamp MM Jr, Daley J, Hur K, Oprian CA, Henderson WG. Prognostic models of thirty-day mortality and morbidity after major pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:969-79.
9. Wang J, Olak J, Ferguson MK. Diffusion capacity predicts operative mortality but no long-term survival after resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:581-7.
10. Morice RC, Peters EJ, Ryan MB, Putnam JD, Ali MK, Roth JA. Exercise testing in the evaluation of patients at high risk for complications for lung resection. *Chest* 1992;101:356-61.
11. Pinna-Pintor P, Bobbio M, Colangelo S, Veglia F, Giammaria M, Cuni D, et al. Inaccuracy of four coronary surgery risk-adjusted models to predict mortality in individual patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:199-204.
12. Grunkemeier GL, Jin R. Receiver operating characteristic curve analysis of clinical risk models. *Ann Thorac Surg* 2001;72:323-6.