

HOSPITAL GENERAL DOCENTE
"DR AGOSTINHO NETO"
GUANTANAMO.

**FACTORES FARMACOCINETICOS Y
FARMACODINAMICOS. ¿PREDICTORES DE
MORTALIDAD EN CUIDADOS INTENSIVOS?**

Dr. Argelio Díaz Ortiz².

RESUMEN

Se realizó una investigación con el objetivo de determinar la función de los factores farmacocinéticos y farmacodinámicos como variables predictivas de mortalidad en los cuidados intensivos. Se aplicó inicialmente el método subjetivo para la selección de 15 variables que formarían el modelo de predicción con sus correspondientes subdivisiones. Se asignó valor de 1 si estaba presente o de cero si estaba ausente. Luego, se utilizó el método objetivo de selección de variables predictivas al aplicar el método de regresión logística al modelo diseñado utilizando una base de datos de 658 pacientes que estuvieron ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Docente "Dr. A. Neto", de Guantánamo en el año 2001. Se obtuvieron 12 variables farmacocinéticas y farmacodinámicas con significación como predictoras de mortalidad. Se concluye que estas variables no tienen valor como predictores de mortalidad.

Palabras clave: UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA;
PRONOSTICO CLINICO DINAMICO; FARMACOCINETICA;
FACTORES DE RIESGO.

INTRODUCCION

La predicción es común en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). En el momento de decidir el ingreso de un paciente en la unidad, el traslado de un paciente de UCI a una sala común o viceversa, o cuando se está preparando a una familia para la muerte de un ser querido, se están tomando decisiones sobre la base de los pronósticos, aun sin tener conciencia de ello. Generalmente, los médicos actúan sobre las bases de sus

² *Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Máster en Toxicología Clínica.*

expectativas respecto de un paciente dado.¹ Esta clase de predicción es subjetiva y se basa, en gran medida, en los datos publicados o en la experiencia personal.

Las estimaciones de probabilidad generadas por los instrumentos predictivos ayudan a contrarrestar los errores introducidos por la toma de decisiones clínicas convencionales.² Se han realizado varias comparaciones de los instrumentos predictivos y el criterio clínico y la mayoría de los estudios están orientados hacia la predicción de la mortalidad de los pacientes de la UCI.³⁻⁵ Los clínicos son adeptos de la selección de pacientes con alto riesgo de mortalidad (definido con frecuencia más de 90% de probabilidad de muerte), pero brindan predicciones menos exactas en los casos de enfermedad de gravedad moderada.

Por lo general, los instrumentos predictivos han resultado iguales o mejores que los clínicos para discriminar el pronóstico (es decir, predecir quién vivirá o morirá), pero han sido mejor calibrados.⁶

La predicción exacta y objetiva forma parte de la solución de problemas trascendentes, tales como demostrar la eficiencia en relación con los costos y en el mantenimiento de la calidad. Demostrar un mejor pronóstico para un tratamiento dado permitirá asignar recursos humanos y económicos en forma apropiada.⁷ La predicción tiene particular importancia en relación con los costos de la atención en los lugares donde la salud es rentada. En nuestro país, donde la visión está dirigida a alcanzar la excelencia en la atención de la salud, cobra particular importancia realizar estudios de esta naturaleza en la investigación clínica, en la determinación de la calidad en las actividades de mejora de la calidad, y en la asignación de recursos.

Los estudios clínicos modernos están diseñados para evaluar la repercusión de la intervención médica sobre uno o más de los puntos terminales tradicionales, típicamente, la supervivencia o un parámetro cuantificable de actividad de la enfermedad, como la fracción de eyección.⁸ La predicción en relación con factores cualitativos, como puede ser la calidad de la atención, se hace más difícil por las dificultades para objetivizar y contrastar el pronóstico anticipado.

A medida que madure la ciencia de predicción se determinarán cada vez más los pronósticos cualitativos en lugar de la mortalidad.⁹ Hasta disponer de mejores modelos predictivos los médicos deben recordar las limitaciones de utilizar la mortalidad como punto terminal.¹⁰

Nuestros estudios sobre farmacocinética y farmacodinámica clínica en el paciente de los cuidados intensivos y su relación con la calidad de la atención nos condujeron a realizar la presente investigación con el objetivo de determinar la función de los factores farmacocinéticos y farmacodinámicos como predictores de la mortalidad en el paciente crítico.

METODO

Para determinar la función de los factores farmacocinéticos y farmacodinámicos en la predicción de la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos se siguieron los pasos para idear un modelo de predicción exacto y aplicable que recomienda la literatura.^{11,12} De acuerdo con ello:

1. Se definió el pronóstico anticipado como la probabilidad de que el paciente estuviera fallecido o vivo al alta de la unidad de cuidados intensivos.
2. Se identificaron 15 variables predictivas principales, con sus correspondientes subdivisiones (ver Anexo 1), a cada una de las cuales se le asignó valor de 1, si estaba presente, y de 0, si estaba ausente.
3. Se utilizó una base de datos de 658 pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General Docente "Dr. A. Neto", de Guantánamo, en 2001, en la cual estaban registradas las variables predictivas objeto de estudio.
4. A la base de datos se le efectuó el análisis estadístico, aplicando la regresión logística multivariada para relacionar múltiples variables independientes (variables predictivas) con una variable dependiente dicotómica (pronóstico anticipado). Se utilizó para ello el Software SPSS, versión 2001.
5. Como resultado del análisis estadístico quedaron las variables con significación predictiva de mortalidad y se obtuvo la ecuación para establecer pronósticos.

RESULTADOS Y DISCUSION

En la investigación se utilizó inicialmente el método subjetivo para seleccionar las variables predictivas, y luego se aplicó el sistema objetivo de selección de las variables.

Los sistemas pronósticos generales como el Modelo de Predicción de Mortalidad (MPM) y el Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE I, II, III), que tienen la máxima aplicabilidad¹³, han utilizado tanto el método subjetivo como el objetivo para la selección de las variables predictivas.

Los métodos utilizados para desarrollar el MPM difieren de manera sustancial de los usados para el sistema APACHE II.¹⁴ En lugar de recurrir a un panel de expertos para seleccionar y valorar los factores predictivos según la gravedad percibida y la repercusión sobre la supervivencia, el MPM se basa en modelos estadísticos objetivos.

Se obtuvo información sobre un gran número de variables, lo que fue seguido por la identificación de un subgrupo más pequeño de los factores predictivos de pronóstico más fuertes, calculados mediante técnicas de regresión logística y reducción estadística.

La mayor parte de las variables relacionadas con la farmacocinética y la farmacodinámica seleccionadas inicialmente como posibles predictores de mortalidad en los cuidados intensivos fueron excluidas por el procesamiento estadístico por no tener significación (> 0.05), como se aprecia en la Tabla 1.

De acuerdo con estos resultados, los estados patológicos como la insuficiencia cardíaca, el choque de cualquier causa, y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica -que por su repercusión en la perfusión sistémica afectan seriamente las cuatro fases de la farmacocinética y que tienen implicaciones farmacodinámicas por disminuir el contacto de los fármacos con la biofase y los receptores- no tienen implicación en la probabilidad de que el paciente fallezca o sobreviva.

Los procesos patológicos del hígado, principal órgano del metabolismo farmacológico (importante proceso farmacocinético) tampoco tienen incidencia directa en la mortalidad.

La hemodiálisis, proceso de depuración extracorpórea asociada a situaciones críticas de la salud que, además de repercutir en la perfusión sanguínea y en la distribución de los fármacos por diferentes mecanismos, tiene un efecto directo en la eliminación de los fármacos, con lo cual afecta prácticamente toda la cinética del medicamento, no resulta significativa en su relación con la mortalidad o la supervivencia en el paciente crítico.

Al realizar el procesamiento estadístico de la base de datos para el análisis de los factores farmacocinéticos y farmacodinámicos como indicadores del pronóstico de mortalidad en los cuidados intensivos quedaron 12 variables con significación estadística (<0.05), lo que indica que sí pueden estar relacionadas con la mortalidad, como se aprecia en la Tabla 2.

A partir de estos resultados, se obtiene la ecuación:

$$Pr(morir) = \exp(b) \text{ variable} + \exp(b) \text{ variable} + \dots + \exp(b) \text{ variable}.$$

Punto de decisión: 0.53.

Donde se sustituye la variable por 1 y se multiplica por su correspondiente coeficiente exponencial beta, se realiza la sumatoria, y el resultado de ésta se compara con el punto de decisión, que es 0.53; cuanto más se acerque a 0, muestra

mayor probabilidad de morir y cuanto más se acerque a 1, mayor probabilidad de supervivencia.

Cinco de las 12 variables con significación pronóstica están relacionadas con el uso de medicamentos, a saber: fármacos que empeoran el bloqueo neuromuscular, fármacos de eliminación hepática limitados por enzimas insensibles a la unión, fármacos nefrotóxicos, fármacos que se unen fuertemente a la glucoproteína ácida alfa 1 y el número de fármacos.

Es muy poco probable que estos medicamentos estén directamente relacionados con la muerte de un paciente; lo más probable es que su uso esté asociado a enfermedades potencialmente mortales; esto es más evidente en el caso de los fármacos que se unen fuertemente a la glucoproteína ácida alfa 1, cuyo uso se registró cuando estaban presentes las enfermedades que condicionan un aumento de la unión del fármaco a la proteína, tales como: grandes intervenciones quirúrgicas, cáncer, infarto del miocardio, politraumatismos, sepsis grave, insuficiencia renal, estado de mal epiléptico y quemaduras, todas con un alto potencial de mortalidad.

Otros estudios, como el Sistema de Puntaje de Intervención Terapéutica (*Therapeutic Intervention Scoring System, TISS*)^{15,16} que determina la gravedad de la lesión aplicando la premisa de que cuanto más tratamiento recibe un paciente, más grave es la enfermedad, reconoce la importancia de la terapia en el pronóstico. Aunque el TISS más alto se correlaciona con una mayor probabilidad de muerte, el sistema tiene un potencial limitado como instrumento pronóstico debido a que se basa en la intervención terapéutica.¹⁷

La ventilación artificial mecánica que afecta la farmacocinética en sus cuatro etapas resulta una variable relacionada con la mortalidad en nuestro estudio, pero este proceder está asociado a situaciones críticas de salud en las que es muy baja la supervivencia.

La desnutrición, la sepsis grave, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los grandes traumatismos, que en este estudio se agruparon junto a otras entre los factores que afectaban la distribución farmacológica por disminución del nivel de albúmina plasmática, resultaron significativos como predictores de la mortalidad. Estas enfermedades, son causa básica o directa de muerte en el paciente grave, pero no por su repercusión farmacocinética ni farmacodinámica, sino por su naturaleza. Igualmente ocurre con algunas enfermedades, como la cirrosis hepática, la leucemia, el linfoma, y el mieloma múltiple, que ejercen una profunda repercusión sobre el pronóstico de las enfermedades críticas y merecen un énfasis especial como variables predictivas.¹⁸

La insuficiencia renal aguda y crónica, que tienen implicaciones en la distribución, el metabolismo y la excreción de los medicamentos con significación predictiva en esta

investigación, son entidades con alta mortalidad per se. Así lo confirman otros estudios al referir que la insuficiencia renal que complica la cirrosis grave tiene un pronóstico funesto. Las tasas de mortalidad hospitalaria son de hasta el 95% entre los pacientes en la UCI con síndrome hepatorenal.^{19,20} Un sistema pronóstico tan relevante como el MPM considera la insuficiencia renal crónica entre sus 11 variables específicas de mortalidad.²¹

La EPOC descompensada, que frecuentemente necesita de ventilación artificial mecánica, muestra también una alta mortalidad, hasta del 91%, como han reflejado varios estudios.²²

El infarto del miocardio, que se analiza en esta investigación como causa de aumento de la concentración de glucoproteína ácida alfa 1, resulta significativo como predictor de mortalidad, pero el infarto del miocardio es causa de muerte directa frecuente en cuidados intensivos.

Por todos los señalamientos hechos, consideramos que los estados patológicos, procedimientos de soporte vital y grupos de fármacos utilizados en esta investigación como factores farmacocinéticos y farmacodinámicos relacionados con la mortalidad en los cuidados intensivos tienen relación con la mortalidad por su naturaleza y no por sus implicaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, lo que lleva a afirmar que su valor como predictores de mortalidad es limitado.

Sistemas predictivos mundialmente conocidos y utilizados tienen sus limitaciones; por ejemplo, el modelo de predicción general APACHE III está concebido para estimar el pronóstico de una amplia variedad de enfermedades.²³ Su limitación más importante es que no fue diseñado ni concebido para predecir mortalidad en pacientes individuales y tiene una tasa de error de alrededor del 15% para la predicción de la mortalidad hospitalaria, usando un punto de decisión de 0.50.

CONCLUSIONES

Los procesos patológicos, procedimientos de soporte vital, y farmacológicos del paciente crítico estudiados en esta investigación en su perfil farmacocinético y farmacodinámico tienen una limitada capacidad como variables predictivas de mortalidad en los cuidados intensivos.

RECOMENDACIONES

Realizar una investigación para precisar el alcance predictivo de los factores farmacocinéticos y farmacodinámicos en la calidad de la atención farmacológica de los pacientes en los cuidados intensivos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Buter PW, Boner C, Field T. Technology under Medicare diagnosis -related groups prospective payment. Implication for medical intensive care. Chest 1999; 87:229-34.
2. Knaus WA, Wagner DP, Lynn J. Short-term mortality predictions for critically ill hospitalized adults: science and ethics. Science 1991; 254: 389-94.
3. Daewes RM, Faust D, Meehe PE. Clinical versus actuarial judgement. Science 2003; 245:1668:74.
4. Krause JA. Comparison of clinical assessment with APACHE II for predicting mortality risk in patients admitted to medical intensive care unit. JAMA 2001; 266:1739-42.
5. Branner AL, Godfrey LJ. Prediction of outcome from critical illness. A comparison of clinical judgement with a prediction role. Arch Intern Med 2002;149:1083.
6. Goldman GM. Judgmental error in intensive care practice. J Intensive Care Med 1990; 5:93-103.
7. Katz S. The science of quality of life. J Chronic Dis 2001; 40:459-463.
8. Oye RK, Landefel CS, Joyes RL. Outcomes in support. J Clin Epidemiol 2000; 43: 83-87.
9. Feinstein AR. An additional basic science for clinical medicine: The constraining fundamental paradigms. Ann Intern Med 2001; 99: 393-97.
10. Lynn J, Knaus W. Background for support. J Clin Epidemiol 2003; 43: 1-4.
11. Senef M, Knaus WA. Predicting patients outcome from intensive care. A guide to APACHE, MPM, SAPS, PRISM, and other prognosis scoring systems. J Intensive Care Med 2003; 5:33-52.
12. Senef M, Knouts WA. APACHE. A prognostic scoring system. Probl Crit Care 2002; 3:563-577.
13. Berger MM, *et al.* Evaluation of the consistency of acute physiology and chronic health evaluation scoring in a surgical intensive care unit. Crit Care Med 2002; 20:1681.
14. Teres D, *et al.* Mortality prediction models (MPM) for ICU patients. Probl Crit Care 2001; 3:585.
15. Keene AR, Cullen DJ. Therapeutic intervention scoring system update 2000. Crit Care Med 2004; 11:1-5.
16. Cullen CJ, Nemeskal AR. Therapeutic intervention scoring system (TISS). Probl Crit Care 2003; 3: 545-562.

17. Ganger DR. Management of variceal bleeding. *Intensive Crit Care Diag* 2002; 1142.
18. Caldфарb G, Novel O. Efficacy of respiratory assistance in cirrhotic patients with liver failure. *Intensive Care Med* 2001;9:271.
19. Pirzani M, Zipser RD. The hepatorenal syndrome. *Intensive Care Med* 2003; 13:148.
20. Linas SL, *et al.* Peritoneal venous shunt in the management of the hepatorenal syndrome. *Kidney Int* 2003; 30:736.
21. Schneiderman LJ, Juck N, Jansen AL. Medical futility. Its meaning and ethical implications. *Ann Intern Med* 2003; 112:949-954.
22. Snow RM, *et al.* Respiratory failure in cancer patients. *JAMA* 1979; 241:2039. 22.
23. Ranson JHC. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: A review. *AM J Gastroenterol* 2002; 77:633.

ANEXO #1.

Conjunto de variables farmacocinéticas y farmacodinámicas seleccionadas como probables variables predictivas de mortalidad en los cuidados intensivos.

- 1) Que afectan la perfusión: insuficiencia cardíaca, choque de cualquier etiología, síndrome de sepsis, ventilación artificial mecánica.
- 2) Que afectan la distribución: grandes quemaduras, cáncer, insuficiencia cardíaca, desnutrición, sepsis severa, insuficiencia renal, grandes traumatismos, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad hepática.
- 3) Que disminuyen el metabolismo hepático: cirrosis hepática de cualquier etiología, hepatitis viral de cualquier tipo, hepatopatías crónicas de cualquier tipo, insuficiencia hepática aguda de origen tóxico, insuficiencia hepática en el curso de la falla múltiple de órganos, insuficiencia hepática infecciosa de origen no viral, otros.
- 4) Que afectan la eliminación: Insuficiencia renal crónica, insuficiencia renal aguda.
- 5) Que aumentan la concentración de glucoproteína ácida alfa 1: grandes intervenciones quirúrgicas, cáncer, infarto del miocardio, politraumatizados, sepsis severa, insuficiencia renal, estado de mal epiléptico, quemaduras.
- 6) Fármacos que se unen fuertemente a la glucoproteína ácida alfa 1: Clindamicina, Disopiramida, Imipramina, Meperidina, Propranolol, Verapamilo, Quinidina.
- 7) Fármacos de eliminación hepática:

Limitados por el flujo:

Clormetiazol, Labetalol, Lorcainida, Pentazocima, Propoxifeno, Propranolol, Verapamilo, Lidocaína, Morfina, Procainamida.

Sensibles al flujo enzima: Acetaminofén, Cloranfenicol, Clorpromacina, Eritromicina, Isoniazida, Meperidina, Methoexital, Metoprolol, Nafcilina, Nortiptilina, Quinidina, Ranitidina, Cefotaxima, Cimetidina, Diltiazem, Propafenona, Sulfaprim.

Limitados por enzimas insensibles a la unión: Aspirina, Fenobarbital, Cafeína, Ciclofosfamida, Hexobarbital, Teofilina, Metronidazol.

Limitados por enzimas sensibles a la unión: Cefoperazona, Clordiazepóxido, Diazepam, Anfotericim B, Difenilhidantoína, Amiodarona, Fenpropeno, Azlocillín, Fenilbutazona, Fenitoína, Rifampicina, Tolbutamida, Ácido Valproico, Warfarina, Ketoconazol.

- 8) Fármacos que requieren modificación de la dosis en la insuficiencia renal: Aciclovir, Amikacina, Gentamicina, Tobramicina, Cefamandol, Cefotetán, Ceftriaxona, Ceftriaxona, Penicilina, Amoxicillin, Aztreonam, Carbenicillina, Cloxacilina, Imipenen, Piperacilina, Ticarcilina, Ciprofloxacina, Norfloxacina, Trimetropim, Metronidazol, Ranitidina, Codeína, Alopurinol, Vancomicina, Anfotericim B, Fluconazol, Flucitosina, Captopril, Famotidina, Ciclofosfamida, Cimetidina, Atenolol, Cefazolina.
- 9) Fármacos potencialmente hepatotóxicos: Metildopa, Acetaminofén, Metrotexate, Clorpromazina, Isoniazida, Cloranfenicol, Aspirina, Eritromicina, Prednisona, Tetraciclina, Indometacina, Morfina, Meperidina, Amoxicillina, Ácido Clavulánico, Sulfaprim, Ketoconazol, Ciprofloxacina, Anfotericim B.
- 10) Fármacos potencialmente nefrotóxicos: Gentamicina, Tobramicina, Anfotericim B, Metotrexato, Estreptomicina, Aciclovir, Penicilina, Ciclosporina, Amikacina, Rifampicina,
- 11) Fármacos que empeoran el bloqueo neuromuscular: bloqueadores de los canales del calcio, procainamida, quinidina, aminoglucósidos, esteroides, dantroleno, litio, trimetafán, furosemida, fenitoína, lidocaína, benzodiazepinas, propranolol.
- 12) Fármacos cuya cinética es afectada por la hemodiálisis: aminoglucósidos, cefalosporinas, imipenem, ampicillín, Sulfaprim, Flucitosina, Metronidazol, Isoniazida, Aciclovir, Ganciclovir, Aztreonam, Captopril, Atenolol, Ranitidina, Ciclofosfamida, Sotalol, Alopurinol, Procainamida, Piperacilina, Penicilina, Ciprofloxacina.
- 13) Enfermedades que empeoran el bloqueo neuromuscular: miastenia gravis, distrofias musculares, miopatías, neuropatías, intoxicación por organofosforados, otros.
- 14) Hemodiálisis.
- 15) Número de medicamentos.

TABLA 1. VARIABLES FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS SIN SIGNIFICACION ESTADÍSTICA COMO PREDICTORAS DE MORTALIDAD EN CUIDADOS INTENSIVOS.

VARIABLES						
Insuficiencia cardíaca	2.338	1.331	3.085	1	.079	10.363
Cáncer	-1.644	1.047	2.468	1	.116	.193
Neuropatía ascendente	2.485	1.609	2.385	1	.122	12.001
Insuficiencia hepática tóxica	-3.263	2.304	2.006	1	.157	.038
Insuficiencia hepática infecciosa no viral	3.701	2.790	1.760	1	.185	40.503
Hepatopatía crónica	.248	.191	1.689	1	.194	1.282
Grandes interv. quirúrgicas	.561	.473	1.406	1	.236	1.753
Fármacos con eliminación hepática limitados por el flujo	-5.569	.484	1.385	1	.239	.566
Insuficiencia hepática en la FMO(1)	.819	.704	1.354	1	.245	2.268
Politraumatizados	1.042	.965	1.167	1	.280	2.835
Fármacos con eliminación hepática limitados por enzimas sensibles a la unión	-3.322	.307	1.099	1	.294	.724
Cirrosis hepática	1.578	1.506	1.098	1	.295	4.846
Hemodiálisis	-.149	.193	.596	1	.440	.861
Fármacos con eliminación hepática sensibles al flujo enzima	1.025	1.599	.411	1	.521	2.788
Fármacos que requieren disminución de la dosis en insuficiencia renal	.663	1.140	.339	1	.560	1.942
Choque de cualquier etiología	-.159	.366	.189	1	.664	.853
Intoxicación por organofosforados	8.799	22.983	.147	1	.702	6629.135
Miastenia gravis	9.554	60.436	.025	1	.874	14095.484
Fármacos eliminados por la hemodiálisis	-.065	.866	.006	1	.940	.937
Grandes quemaduras	2.793	60.462	.002	1	.963	16.325
Insuficiencia hepática en la hepatitis viral	-2.321	60.462	.001	1	.969	.098
Fármacos hepatotóxicos	3.022	79.938	.001	1	.970	20.539
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	.011	.434	.001	1	.980	1.011
Estado de mal epiléptico	-1.510	74.032	-	1	.984	.221
Diabetes mellitus	.008	.582	-	1	.989	1.008

(1) FMO: Falla múltiple de órganos.

TABLA 2. VARIABLES FARMACOCINETICAS Y FARMACODINÁMICAS SIGNIFICATIVAS EN LA PREDICCIÓN DE MORTALIDAD EN CUIDADOS INTENSIVOS.

Variable	Beta	Desv. Estándar.	Estadígrafo de Wald	Sign.	Exp(B)
Fármacos que empeoran el BNM (1)	-1.149	.192	35.667	.000	.317
Fármacos con eliminación hepática limitados por enzima Insensibles a la unión	-1.554	.377	16.946	.000	.212
Ventilación mecánica	-1.332	.388	11.783	.001	.264
Desnutrición	1.654	.494	11.201	.001	5.226
Fármacos nefrotóxicos	1.224	.419	8.521	.004	3.399
Número de medicamentos	-.728	.284	6.556	.010	.483
Insuficiencia renal	-.476	.189	6.369	.012	.621
EPOC(2)	3.191	1.292	6.100	.014	24.305
Grandes traumatismos	2.772	1.235	5.036	.025	15.995
Sepsis severa	1.311	.599	4.785	.029	3.710
Fármacos unidos a la glucoproteína ácida alfa 1	-.736	.344	4.578	.032	.479
Infarto del miocardio	1.198	.566	4.478	.034	3.312

(1) BNM: Bloqueo neuromuscular.

(2) EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica