



## ORIGINAL

## Limitación de tratamientos de soporte vital en Unidades de Cuidados Intensivos españolas: análisis del estudio ETHICUS II



Ángel Estella<sup>a,\*</sup>, Carolina Lagares<sup>b</sup>, María José Furones<sup>c</sup>, Pilar Martínez López<sup>d</sup>, Noelia Isabel Lázaro Martín<sup>e</sup>, Belén Estebáñez<sup>f</sup>, Jose Manuel Gómez García<sup>g</sup>, Olga Rubio<sup>h</sup>, Bárbara Vidal Tejedor<sup>i</sup>, Laura Galarza<sup>i</sup>, Manuel Palomo Navarro<sup>j</sup>, Vicent López Camps<sup>j</sup>, Mari Cruz Martín<sup>k</sup>, Juan Carlos Montejo<sup>e</sup>, Alexander Avidan<sup>l</sup>, Charles Sprung<sup>l,m</sup> y Grupo de Trabajo de Bioética de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMICYUC)

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Jerez. Departamento de Medicina, INiBICA. Facultad de Medicina de Cádiz, Cádiz, España

<sup>b</sup> Departamento de estadística, Grupo PAIDI CTS553, Universidad de Cádiz, Cádiz, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Regional de Málaga, Málaga, España

<sup>d</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>e</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>f</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de La Paz, Madrid, España

<sup>g</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>h</sup> Servicio de Medicina Intensiva de Althaia Xarxa Assistencial Universitària, Manresa, España

<sup>i</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón, España

<sup>j</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de Sagunto, Sagunto, España

<sup>k</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de Torrejón de Ardoz, Madrid, España

<sup>l</sup> Department of Anesthesiology, Critical Care and Pain Medicine, Hadassah Medical Organization and Faculty of Medicine, Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, Israel

<sup>m</sup> Grupo de Trabajo de Bioética de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias SEMICYUC

Recibido el 9 de agosto de 2023; aceptado el 23 de enero de 2024

Disponible en Internet el 1 de marzo de 2024

### PALABRAS CLAVE

Final de vida;  
Limitación de  
tratamientos de  
soporte vital;  
UCI;

### Resumen

**Objetivo:** Describir los resultados obtenidos en UCI españolas en el estudio ETHICUS II.

**Diseño:** Subestudio planificado de pacientes del ETHICUS II.

**Ámbito:** 12 UCI españolas.

**Pacientes o participantes:** Pacientes que fallecieron o en los que se decidió una limitación de tratamiento de soporte vital (LTSV) durante un periodo de reclutamiento de 6 meses.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [litoestella@hotmail.com](mailto:litoestella@hotmail.com) (Á. Estella).

Omisión de  
tratamientos;  
Retirada de  
tratamientos

*Intervenciones:* Se realizó seguimiento hasta el alta de la UCI y 2 meses tras la decisión de LTSV o fallecimiento.

*VARIABLES DE INTERÉS PRINCIPALES:* Características demográficas, clínicas, tipo de decisión de LTSV. Se clasificaron en 4 categorías: omisión o retirada de tratamientos de soporte, acortar el proceso de morir, resucitación cardiopulmonar ineficaz y muerte cerebral.

*Resultados:* Un total de 12 UCI participaron en el ETHICUS II. Incluyeron 795 pacientes; 129 fallecieron tras realizarse RCP, 129 desarrollaron muerte encefálica. Se decidió LTSV en 537, fallecieron en UCI 485, el 90,3%. La edad media fue 66,19 años  $\pm$  14,36, el 63,8% fueron hombres. En un 41% se decidió retirada de tratamientos de soporte total y en un 59% se procedió a no iniciar medidas. Diecinueve pacientes (2,38%) disponían de documento de voluntades vitales anticipadas.

*Conclusiones:* El perfil clínico predominante cuando se estableció una LTSV fue el de pacientes varones mayores de 65 años con comorbilidad mayoritariamente cardiovascular.

La supervivencia fue mayor en las decisiones de LTSV que comprendían la omisión de tratamientos respecto a aquellas en las que se decidió la retirada.

España ha ocupado un papel destacado en este estudio multicéntrico de ámbito mundial.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

End of life;  
Limitation of life  
support treatments;  
ICU;  
Omission of  
treatments;  
Withdrawal of  
treatments

## Limitation of life support treatments in Spanish Intensive Care Units: Analysis of the ETHICUS II study

### Abstract

*Objective:* The aim of this study is to describe the results of Spanish ICUs in ETHICUS II study.

*Design:* Planned substudy of patients from ETHICUS II study.

*Setting:* 12 Spanish ICU.

*Patients or participants:* Patients admitted to Spanish ICU who died or in whom a limitation of life-sustaining treatment (LLST) was decided during a recruitment period of 6 months.

*Interventions:* Follow-up of patients was performed until discharge from the ICU and 2 months after the decision of LLST or death.

*Main variables of interest:* Demographic characteristics, clinical profile, type of decision of LLST, time and form in which it was adopted. Patients were classified into 4 categories according to the ETHICUS II study protocol: withholding or withdrawing life-sustaining therapy, active shortening of the dying process, failed cardiopulmonary resuscitation and patients with brain death.

*Results:* A total of 795 patients were analyzed; 129 patients died after CPR, 129 developed brain death. LLST was decided in 537 patients, 485 died in the ICU, 90.3%. The mean age was 66.19 years  $\pm$  14.36, 63.8% of male patients. In 221 (41%) it was decided to withdraw life-sustaining treatments and in 316(59%) withholding life-sustaining treatments. Nineteen patients (2.38%) had advance living directives.

*Conclusions:* The predominant clinical profile when LTSV was established was male patients over 65 years with mostly cardiovascular comorbidity.

We observed that survival was higher in LLST decisions involving withholding of treatments compared to those in which withdrawal was decided.

Spain has played a leading role in both patient and ICU recruitment participating in this worldwide multicenter study.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

## Introducción

Las decisiones de limitación de tratamientos de soporte vital (LTSV) forman parte del día a día en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Se trata de decisiones complejas, debatidas dentro del seno de los equipos profesionales cuando se plantea la futilidad tanto de los tratamientos instaurados como de aquellos con posibilidades de ser añadidos al paciente

crítico. La LTSV viene definida por omitir o retirar aquellas medidas que en la situación concreta del paciente son consideradas fútiles por el equipo asistencial. La dificultad en algunos de estos juicios de futilidad viene explicada por el clima de incertidumbre pronóstica inherente a la práctica clínica. Esta se combate con el mejor conocimiento posible de los hechos clínicos, que vienen dados por la evidencia científica, la exploración física, la vigilancia evolutiva de

la respuesta a tratamientos, y las pruebas complementarias. Toda práctica clínica obliga al profesional a apoyarse en los hechos clínicos y también en los valores, tanto del paciente como de la organización sanitaria y de la sociedad. Desde hace décadas la especialidad de Medicina Intensiva ha tenido una especial dedicación por desarrollar documentos que ayuden a los profesionales en la toma de decisiones al final de la vida, promoviendo una ética clínica responsable que confiera a los pacientes el mejor de los cuidados y tratamientos posibles<sup>1-3</sup>. Como en toda actuación clínica, la proporcionalidad en el mantenimiento o instauración de tratamientos ha de ser el objetivo de los clínicos para no desembocar en la obstinación terapéutica. Es necesario, por tanto, documentar la experiencia clínica en la toma de decisiones de LTSV con el objeto de compartir conocimiento, y dar luz a un proceso difícil de llevar a cabo pero que forma parte de la actividad cotidiana en las UCI. En el año 2003 se publicaron los datos del mayor estudio hasta esa fecha sobre práctica clínica real en LTSV en 37 UCI de 17 países europeos<sup>4</sup>, el estudio ETHICUS. Más de 15 años después, se han publicado los datos del ETHICUS II<sup>5,6</sup> con una participación española más notoria que en el estudio ETHICUS inicial y que viene a reflejar los cambios en la toma de decisiones al final de la vida a nivel mundial que se han producido respecto a los registros de primeros de siglo. El objetivo de este estudio es describir la toma de decisiones al final de la vida en las UCI españolas, y analizar los resultados con respecto al resto de países participantes en el ETHICUS II.

## Pacientes y métodos

Subestudio planificado de los pacientes ingresados en UCI españolas que participaron en el estudio de ámbito mundial ETHICUS II, estudio prospectivo y observacional en el que invitaron a participar a 199 UCI de 36 países y en el que se incluyeron de forma consecutiva pacientes ingresados en UCI de adultos que fallecieron o en los que se decidió una LTSV. El periodo de reclutamiento fue de 6 meses comprendidos entre el 1 de septiembre de 2015 y el 30 de septiembre de 2016. Los pacientes incluidos en el presente estudio fueron reclutados en las UCI españolas y seguidos hasta el alta de la UCI, 2 meses tras la decisión de LTSV o fallecimiento.

Los datos recogidos de los participantes españoles fueron aportados por los investigadores locales de las UCI españolas al cuaderno de recogida de datos del estudio, finalmente fueron extraídos de la base de datos y enviados al coordinador nacional del estudio ETHICUS II en España para su análisis. Previamente al periodo de reclutamiento, tanto los cuestionarios como el cuaderno de recogida de datos fueron traducidos al español; se coordinó la participación española desde el Grupo de Trabajo de Bioética de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC).

Las variables del estudio fueron: edad, sexo, antecedentes médicos, características clínicas, diagnóstico al ingreso en UCI, tipo de decisión de LTSV y momento en que se adoptó, participación del paciente y/o familiares, y existencia de voluntades vitales anticipadas o deseos del paciente en caso de encontrarse capaz de tomar decisiones sanitarias sobre su estado de salud. Los pacientes se incluyeron en 4 categorías según el protocolo del estudio ETHICUS II: omisión

o retirada de tratamientos de soporte, acortar el proceso de morir, resucitación cardiopulmonar ineficaz y muerte cerebral.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico SPSS versión 26 por parte de una investigadora no clínica, licenciada en estadística, que ha manejado la base de datos española. Las variables categóricas se expresan en número y porcentaje. Las variables continuas, con medianas y rangos intercuartílicos. El análisis comparativo entre grupos se realizó aplicando el test de Wilcoxon-Mann-Whitney o la prueba de  $\chi^2$  ( $\chi^2$ ). En cada uno de los centros españoles participantes se solicitó y se obtuvo el informe favorable del Comité de ética de investigación local.

## Resultados

Un total de 795 pacientes ingresados en las 12 UCI españolas participantes, 8 de hospitales de tercer nivel y 4 de segundo nivel, fueron analizados durante el periodo de estudio (fig. 1). Representan un 15,1% de los pacientes que ingresaron en UCI durante el periodo de estudio. España fue uno de los países con mayor representatividad en el reclutamiento de pacientes del ETHICUS II (fig. 2). En total 129 pacientes fallecieron tras realizarse maniobras de resucitación cardiopulmonar avanzadas (RCP), y 129 desarrollaron muerte encefálica. El grupo de pacientes en los que se decidió LTSV lo componen 537 pacientes de los cuales fallecieron en UCI 485, un 90,3%.

Las decisiones de no iniciar medidas de tratamiento de soporte vital fueron más frecuentes que las de retirada de medidas, solapándose en algunos casos ambas decisiones ya que se trata de diferentes tratamientos invasivos, estos fueron los casos en que se decidió la retirada de medidas ya instauradas junto con no iniciar otros tratamientos de soporte. En 455 pacientes se dispuso no iniciar medidas de soporte y en 314 la retirada de medidas ya instauradas. En la tabla 1 se muestran las características clínicas de la población analizada. Los motivos de ingreso se enumeran en la tabla 2.

En el grupo de pacientes en los que se adoptó la decisión clínica de LTSV, en un 41% se decidió retirada de tratamientos de soporte total y en un 59% se procedió a no iniciar medidas de tratamientos de soporte vital por considerarse fútiles por parte de los profesionales.

En ninguna decisión de limitación de tratamientos hubo desacuerdo de los familiares de los pacientes cuando fueron informados de la decisión clínica adoptada. Diecinueve pacientes, un 2,38%, disponían de documento de voluntades vitales anticipadas, aunque el contenido de las mismas hubiera supuesto un rechazo de tratamientos que es distinto a la decisión clínica de LTSV. La estancia media en la UCI fue de  $10,75 \pm 22,55$  días. El tiempo medio desde el ingreso en UCI hasta la decisión de LTSV fue de  $8,81 \pm 16,13$  días. El espacio de tiempo entre la decisión de LTSV y el fallecimiento del paciente fue de  $3,62 \pm 13,27$  días, similar al tiempo entre la decisión de LTSV y el alta de la UCI en los pacientes que no fallecieron. que fue de  $3,24 \pm 9,32$  días.

Observamos diferencias en las curvas de supervivencia cuando analizamos el tiempo desde la primera decisión de LTSV al fallecimiento del paciente (fig. 3). La retirada de tratamientos de soporte se asoció a una mayor mortalidad

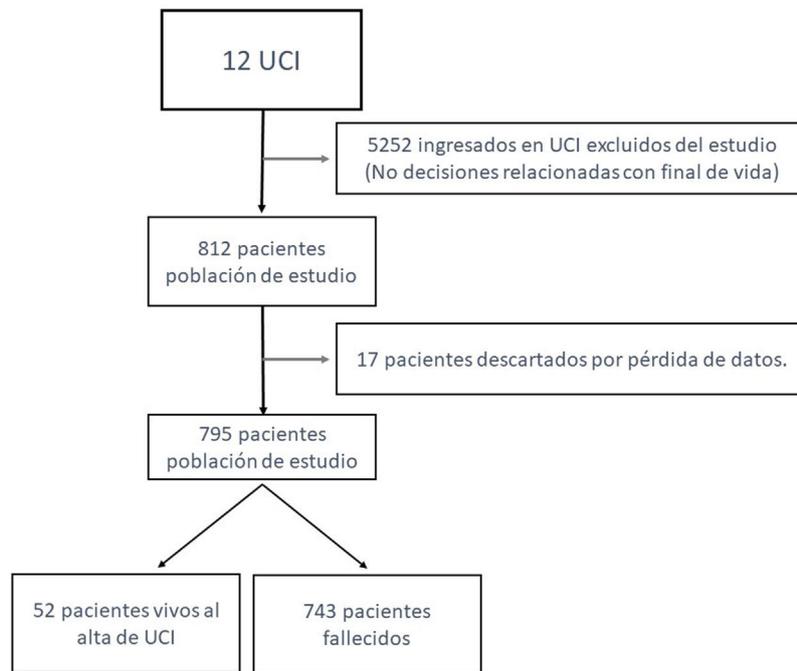


Figura 1 Diagrama de flujo de los pacientes participantes en el estudio.

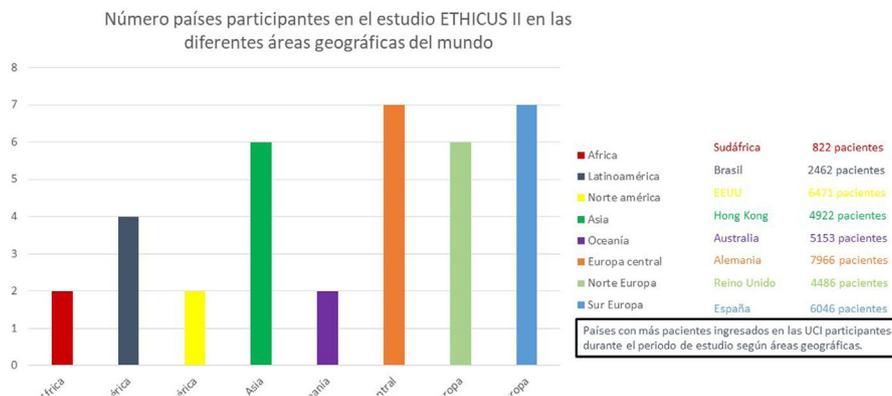


Figura 2 Países participantes en el estudio ETHICUS II.

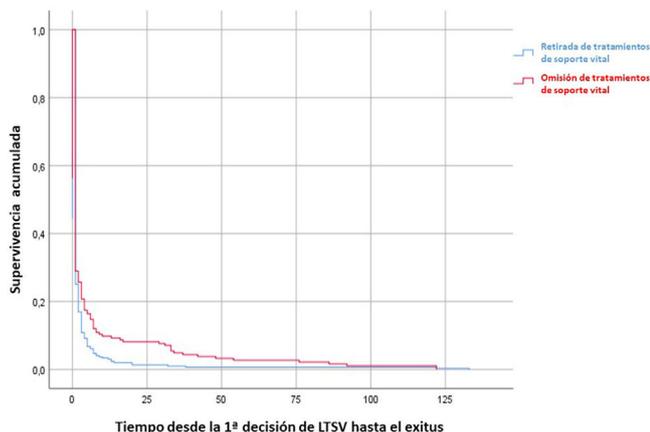


Figura 3 Curva de supervivencia en función del tiempo transcurrido desde la LTSV al fallecimiento.

que la omisión o no inicio de medidas de soporte vital. La realización del análisis de regresión logística en el grupo de pacientes con LTSV mostró que la edad (OR = 1,047; IC 1,017-1,077) y el tipo de decisión de LTSV, retirar medidas frente a no iniciarlas (OR = 4,05; IC 2,12-7,738), se asociaron de forma significativa con el fallecimiento, siendo descartadas el resto de variables por el modelo.

## Discusión

En el presente estudio se muestra la práctica clínica real en las UCI españolas participantes en un estudio internacional de gran impacto en el campo de la bioética clínica en las UCI. Con más de 700 pacientes analizados se documenta cómo se realizan las decisiones clínicas en estadios de final de vida en UCI. Al analizar las características clínicas de los enfermos en los que se tomaron decisiones de LTSV se describe un perfil predominante de paciente menor de 70 años, varón

**Tabla 1** Características clínicas de la población analizada

	Pacientes con LTSV (n = 537)	Pacientes con RCP no eficaz (n = 129)	Pacientes con muerte encefálica (n = 129)	Todos los pacientes (n = 795)
<i>Edad (años, DE)</i>	68,68 (12,62)	63,5 (14,55)	58,52 (17,52)	66,19 (14,36)
<i>Sexo</i>				
Femenino	195 (36,3%)	44 (34,1%)	49 (38,0%)	288 (36,2%)
Masculino	342 (63,7%)	85 (65,9%)	80 (62,0%)	507 (63,8%)
<i>Fallecidos</i>				
Sí	485 (90,3%)	129 (100%)	129 (100%)	743 (93,3%)
No	52 (9,7%)	0	0	52 (6,7%)
<i>Antecedentes médicos</i>				
Sin patología previa	24 (4,5%)	11 (8,5%)	43 (33,3%)	78 (9,8%)
Patología cardiovascular	279 (52,0%)	73 (56,6%)	53 (41,1%)	405 (50,9%)
Patología respiratoria	70 (13,0%)	18 (14%)	10 (7,8%)	98 (12,3%)
Otras enfermedades	39 (7,3%)	9 (7,0%)	8 (6,2%)	56 (7,0%)
Patología neuromuscular	38 (7,1%)	5 (3,9%)	10 (7,8%)	53 (6,7%)
Cáncer	30 (5,6%)	3 (2,3%)	0	33 (4,2%)
Patología digestiva	27 (5%)	2 (1,6%)	1 (0,8%)	30 (3,8%)
Enfermedades inmunológicas	14 (2,6%)	4 (3,1%)	2 (1,6%)	20 (2,5%)
Patología renal	16 (3%)	2 (1,6%)	0	18 (2,3%)
Desconocido	0	2 (1,6%)	2 (1,6%)	4 (0,5%)

LTSV: limitación de tratamientos de soporte vital; RCP: resucitación cardiopulmonar avanzada.

**Tabla 2** Motivos de ingreso

Motivo de ingreso en la UCI	Pacientes con LTSV (n = 537)	Pacientes con RCP no eficaz (n = 129)	Pacientes con muerte encefálica (n = 129)	Todos los pacientes (n = 795)
Neurológico	103 (19,2%)	9 (7,0%)	87 (67,4%)	109 (25,0)
Cardiovascular	96 (17,9%)	54 (41,9%)	9 (7,0%)	159 (20,0%)
Respiratorio	126 (23,5%)	25 (19,4%)	4 (3,1%)	155 (19,5%)
Quirúrgico	83 (15,5%)	18 (14,0)	7 (5,4%)	108 (13,6%)
Sepsis	67 (12,5%)	13 (10,1%)	1 (0,8%)	81 (10,2%)
Gastrointestinal	33 (6,1%)	4 (3,1%)	0	37 (4,7%)
Traumatológico	12 (2,2%)	2 (1,6%)	20 (15,5%)	34 (4,3%)
Metabólico	7 (1,3%)	2 (1,6%)	1 (0,8%)	10 (1,3%)
Miscelánea	6 (1,1%)	2 (1,6%)	0	8 (1,0%)
Hematológico	4 (0,7%)	0	0	4 (0,5%)

LTSV: limitación de tratamientos de soporte vital; RCP: resucitación cardiopulmonar avanzada.

y con antecedentes médicos principalmente cardiovasculares. Este es un hallazgo común a otros estudios publicados que han mostrado que la existencia de comorbilidades previa al ingreso en la UCI se relaciona con las decisiones de LTSV<sup>7,8</sup>, siendo los principales motivos de ingreso respiratorios, cardiovasculares y neurológicos. Al revisar los datos de otros países participantes en el ETHICUS II no se encontraron diferencias notables en las decisiones de LTSV<sup>6</sup>. La existencia de voluntades vitales anticipadas en nuestro país fue anecdótica, pero no por ello ha de ser un eximente para su consulta en todo paciente que al ingreso en UCI no sea capaz de decidir. Al comparar la mortalidad en la cohorte de pacientes españoles, España fue el país del sur de Europa

que documentó una menor mortalidad, estando las cifras del resto de países de la zona cercanas al 100%; no obstante, la mortalidad fue un 10% mayor que la media global del estudio, que se situó en un 83,4%. Este dato ha de ser interpretado con prudencia y refleja la variabilidad tanto en criterios de ingreso como en la toma de decisiones de pacientes ingresados.

Por un lado, en el ETHICUS II la mayoría de los países presentan una mortalidad superior al 80%, siendo menor de esta cifra en Europa en países como Suiza, Dinamarca y Países Bajos. Australia, Nueva Zelanda y EE.UU. documentaron una mortalidad de alrededor del 75%, que difiere mucho del valor más extremo del estudio que aporta China con una mor-

talidad del 45,9%<sup>5</sup>. Al revisar la literatura observamos una notoria variabilidad en la toma de decisiones de LTSV<sup>9,10</sup> que ya han documentado los estudios ETHICUS<sup>4-6</sup>, destacando las diferencias culturales, religiosas y legislativas entre diferentes países. No obstante, en la práctica clínica es notorio que también en un mismo país suelen producirse diferencias en la toma de decisiones<sup>11</sup> que se reproducen incluso a nivel más local dentro de cada equipo, donde hay opiniones diferentes que constatan tanto la dificultad en la toma de decisiones como la necesidad de seguir trabajando en la importancia que la deliberación ética en equipo ocupa<sup>3,12</sup>.

Es un aspecto importante a resaltar que en las decisiones de LTSV no se produce necesariamente el fallecimiento del paciente. Este es un concepto diferencial de otros escenarios al final de vida, como la eutanasia, donde el fallecimiento se produce en un 100%. Las decisiones LTSV tienen por objeto evitar tratamientos fútiles y esto explica que uno de cada 5 pacientes en los que se decidió LTSV en el ETHICUS II no fallecieron<sup>6</sup>. Observamos que la supervivencia fue mayor en las decisiones de LTSV que comprendían la omisión o no inicio de tratamientos de soporte vital respecto a aquellas en las que se decidió la retirada de medidas invasivas. Este es un hecho de capital importancia que corrobora que no siempre un tratamiento invasivo es equivalente a la mejor opción terapéutica. Medidas de tratamiento conservadoras en algunos pacientes, por su perfil y situación clínica, pueden resultar más eficaces que tratamientos invasivos. Además, los cuidados paliativos son una realidad consolidada en las UCI, aplicándose de manera individualizada en un contexto multidisciplinar<sup>13,14</sup>.

La LTSV no sólo combate la obstinación terapéutica para cada caso concreto, también vela por los valores de la organización sanitaria que atañen conceptos como el coste de oportunidad. Esta connotación está pobremente desarrollada en la argumentación de los clínicos por temor a no ser adecuadamente entendidos, pero lo hemos vivido recientemente en los peores meses de la pandemia por SARS-CoV-2, cuando faltaron recursos y hubo que adoptar decisiones difíciles contemplando las mayores posibilidades de recuperabilidad<sup>15</sup>. Un porcentaje de pacientes con LTSV sobreviven al alta de UCI, especialmente aquellos en los que se ha decidido no iniciar medidas de soporte vital reforzando que la LTSV es una práctica cotidiana en las UCI españolas con unos resultados pronósticos dependientes del tipo de decisión de LTSV adoptada. El estudio tiene fortalezas y limitaciones. A pesar de la alta participación de UCI españolas constituye una muestra pequeña respecto al total de UCI nacionales y posiblemente existe un sesgo de las Unidades participantes por el interés en aspectos relacionados con la toma de decisiones al final de la vida. Tampoco se ha realizado un análisis pormenorizado de la gravedad y fracaso orgánico de los pacientes en el momento de la decisión de la LTSV. A su vez, consideramos una fortaleza que los datos fueron recogidos en un estudio internacional con control de calidad y analizados y publicados globalmente, asegurando la calidad de los datos. Se trata de una de las series más amplias prospectivas en UCI españolas.

## Financiación

Estudio no financiado.

## Conflicto de intereses

Los autores no presentan conflicto de intereses relacionado con el contenido del manuscrito.

## Contribución de los autores

Charles Sprung y Alexander Avidan son los coordinadores principales del estudio a nivel internacional: ETHICUS II, diseñaron el proyecto y han facilitado la base de datos de los enfermos reclutados en España para su análisis. Han dado su aprobación a la realización y envío para su publicación del manuscrito.

Ángel Estella es el coordinador nacional en España del estudio ETHICUS II. Es el investigador principal de este subestudio. Ha participado en la recogida de datos, diseño de la base de datos, selección de centros y coordinación español del estudio. Ha participado en la redacción del manuscrito. Es el autor de correspondencia de este artículo.

Carolina Lagares ha realizado el análisis estadístico.

Mari Cruz Martín ha colaborado en la redacción del manuscrito, revisando la versión final.

Todos los autores han participado en el reclutamiento de pacientes, cumplimentación de cuadernos de recogida de datos y han aprobado la versión final del manuscrito.

## Bibliografía

1. Cabré Pericas L, Solsona F y Grupo de Trabajo de Bioética de la SEMICYUC. Limitación del esfuerzo terapéutico en Medicina Intensiva. *Med Intensiva*. 2002;26:304–11.
2. Monzón Marín JL, Saralegui Reta I, Abizanda i Campos R, Cabré Pericas L, Grupo de Bioética de la SEMICYUC. Recomendaciones de tratamiento al final de la vida del paciente crítico. *Med Intensiva*. 2008;32:121–33, [http://dx.doi.org/10.1016/s0210-5691\(08\)70922-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0210-5691(08)70922-7). PMID: 18381017.
3. Estella Á, Saralegui I, Rubio Sanchiz O, Hernández-Tejedor A, López Camps V, Martín MC. y cols. Update and recommendations in decision making referred to limitation of advanced life support treatment. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020;44:101–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2019.07.006>. PMID: 31472947.
4. Sprung CL, Cohen SL, Sjøkvist P, Baras M, Bulow HH, Hovilehto S, et al., Ethicus Study Group. End-of-life practices in European intensive care units: the Ethicus Study. *JAMA*. 2003;290:790–7, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.290.6.790>. PMID: 12915432.
5. Avidan A, Sprung CL, Schefold JC, Ricou B, Hartog CS, Nates JL, et al., ETHICUS-2 Study Group. Variations in end-of-life practices in intensive care units worldwide (Ethicus-2): a prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2021;9:1101–10, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00261-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00261-7). PMID: 34364537.
6. Sprung CL, Ricou B, Hartog CS, Maia P, Mentzelopoulos SD, Weiss M, et al. Changes in End-of-Life Practices in European Intensive Care Units From 1999 to 2016. *JAMA*. 2019;322:1692–704, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.14608>. Erratum in: *JAMA*. 2019 Nov 5;322(17):1718. PMID: 31577037; PMCID: PMC6777263.
7. Sise MJ, Sise CB, Thorndike JF, Kahl JE, Calvo RY, Shackford SR. Withdrawal of care: A 10-year perspective at a Level I trauma center. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;72:1186–91, <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e31824d0e57>.

8. Youngner SJ, Lewandowski W, McClish DK, Juknialis BW, Coulton C, Bartlett ET. 'Do not resuscitate' orders. Incidence and implications in a medical-intensive care unit. *JAMA*. 1985;253:54–7, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1985.03350250062023>.
9. Quill CM, Ratcliffe SJ, Harhay MO, Halpern SD. Variation in decisions to forgo life-sustaining therapies in US ICUs. *Chest*. 2014;146:573–82, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.13-2529>.
10. McPherson K, Carlos WG 3rd, Emmett TW, Slaven JE, Torke AM. Limitation of Life-Sustaining Care in the Critically Ill: A Systematic Review of the Literature. *J Hosp Med*. 2019;14:303–10, <http://dx.doi.org/10.12788/jhm.3137>. PMID: 30794145; PMCID: PMC6625435.
11. Slutsky AS, Hudson LD. Clinical decisions. Care of an unresponsive patient with a poor prognosis. *N Engl J Med*. 2009;360:527–31, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcld0808330>. PMID: 19179322.
12. Estella Á. Veteran or novice in end-of-life decision-making in intensive care medicine? Promote ethical deliberation. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020;44:201–2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2019.09.003>. PMID: 31601444.
13. Connolly C, Miskolci O, Phelan D, Buggy DJ. End-of-life in the ICU: moving from 'withdrawal of care' to a palliative care, patient-centred approach. *Br J Anaesth*. 2016;117:143–5, <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aew109>.
14. Estella Á, Velasco T, Saralegui I, Velasco Bueno JM, Rubio Sanchiz O, del Barrio M, et al. Multidisciplinary palliative care at the end of life of critically ill patient. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2019;43:61–2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2018.08.008>. PMID: 30309756.
15. Rubio O, Estella A, Cabre L, Saralegui-Reta I, Martin MC, Zapata L, et al. Recomendaciones éticas para la toma de decisiones difíciles en las unidades de cuidados intensivos ante la situación excepcional de crisis por la pandemia por COVID-19: revisión rápida y consenso de expertos [Ethical recommendations for a difficult decision-making in intensive care units due to the exceptional situation of crisis by the COVID-19 pandemic: A rapid review & consensus of experts]. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020;44:439–45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2020.04.006>. PMID: 32402532; PMCID: PMC7158790.