



Universidad Austral

Facultad de Ciencias Biomédicas

**Análisis de sobrevida y factores predictivos de mortalidad en
niños trasplantados con progenitores hematopoyéticos admitidos
en una unidad de cuidados intensivos**

Tesis doctoral

Autor: Silvio Fabio Torres

Año: 2023

Universidad Austral
Facultad de Ciencias Biomédicas

**Análisis de sobrevida y factores predictivos de mortalidad en
niños trasplantados con progenitores hematopoyéticos admitidos
en una unidad de cuidados intensivos**

Tesis doctoral

Autor: Silvio Fabio Torres

Año: 2023

**Lugar de realización: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos,
Departamento Materno Infantil, Hospital Universitario Austral**

Director de tesis: Dr. Guillermo Chantada

Agradecimientos

La realización de una tesis constituye un punto de quiebre en la vida académica del médico. Significa poder cristalizar todos los ideales de vida y de vocación de servicio que atañen tantos años de asistencia clínica con el corolario de un legado.

La presente obra no fue producto solo de quien la redacta, sino que aglutina el esfuerzo y apoyo de muchos colegas, familiares y amigos que siempre estuvieron a mi lado.

El primer agradecimiento es a mi esposa Vero y a mis hijos Magdalena, Bautista, Juan Ignacio y Guadalupe, a mis padres Elisa y Néstor y a mis hermanas Griselda y Natalia, que junto con mis amigos y a la familia extendida apoyaron este sueño sabiendo que consolidaría mi *“Ser médico y felicidad plena”*.

Al Hospital Universitario Austral y a la Universidad Austral en su conjunto como centro académico y escuela de medicina.

Al Dr. Manuel Roca Rivarola como líder del Departamento Materno Infantil y al Dr. Eduardo Schnitzler, mi mentor. Ambos, me entusiasmaron con el desarrollo de un servicio de pediatría de excelencia en el país.

Esta tesis trata sobre niños con cáncer. Por lo tanto, abarca diferentes especialidades médicas. Por ello, quisiera agradecer especialmente al Dr. Guillermo Chantada, mi director de tesis, a quien conozco desde mi época de residente de pediatría en el Hospital Nacional de Pediatría Juan P. Garrahan.

Al Dr. Rodrigo Mejía, quien me recibió en el servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital MD Anderson (Houston, Texas, EE. UU). Esa estancia de trabajo ha contribuido notoriamente a la orientación de mi tesis.

A los doctores Mariano Berro, Gustavo Kusminsky y Pablo Longo, referentes de la hemato-oncología pediátrica, que con su mirada y consejos han enriquecido esta línea de investigación, con la satisfacción de compartir publicaciones en revistas médicas nacionales e internacionales.

A los doctores Guillermo Mazzolini y Raúl Valdez, por su apoyo y aliento constantes durante sus sucesivos decanatos en la Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Austral. Al Dr. Jorge Aquino, por entusiasmarme constantemente a realizar esta carrera de doctorado hace más de 5 años. A la Dra. Florencia Coronel por la orientación para presentar la tesis.

A la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Universitario Austral, incluyendo a médicos, enfermeros, kinesiólogos y becarios de la especialidad. A mis dos hermanos de la terapia intensiva pediátrica, Alejandro Siaba y Thomas Iolster, quienes me apoyaron desde mi formación en los cursos del doctorado hasta la culminación de esta tesis. Juntos hemos podido difundir esta línea de investigación a través de numerosas publicaciones en revistas médicas nacionales e internacionales. Con este recuerdo, también vuelven a mi memoria las conversaciones, discusiones, alegrías y tristezas compartidas en el día a día del cuidado intensivo pediátrico.

A Carolina Ten, por su contribución en la edición de la presente tesis.

Los niños con cáncer son una población vulnerable que ha despertado en mí una capacidad especial para trabajar en esta área. La idea de especializarme en cuidados intensivos oncológicos pediátricos comenzó durante mi residencia de pediatría y se desarrolló hasta alcanzar la dirección del Comité Pediátrico Oncológico Crítico de la Sociedad Latinoamericana de Cuidados Intensivos

Pediátricos, que me permitió compartir experiencias con colegas de toda Latinoamérica.

Los niños con cáncer y trasplante de progenitores hematopoyéticos requieren atención y tratamiento especializados, así como el desarrollo continuo de protocolos de investigación y consensos de expertos para mejorar su calidad de vida y reducir su mortalidad.

Esta tesis esta imbuida de la bella misión vocacional de poder brindarnos a pleno en la asistencia, con el fin de ofrecer los mejores cuidados y la mayor contención al niño y su familia, sobre todo en los momentos difíciles cuando no todo sucede según lo esperado.

Por todo esto, ofrezco mi agradecimiento final a nuestros queridos pacientitos fuente de toda inspiración médica, motivación de la vocación de servicio y llama eterna de nuestros ideales de vida. Porque ser médico es un ideal de vida.

Producción científica

Publicaciones realizadas durante el periodo de tesis

- Analysis of Survival in Children admitted in a PICU after Bone Marrow Transplantation. S.F. Torres, T. Iolster, P. Reyes, P. Longo, A. Siaba Serrate, G. Kusminsky, Schnitzler. Pediatric Critical Care Medicine 2018. Volume 19, Number 6:118-123 (Suppl.).
- Children admitted to PICU after hematopoietic stem cell transplantation: a predictive model of mortality. Torres SF, Iolster T, Reyes Haczek PJ, Schnitzler EJ, Longo PG, Siaba Serrate AJ, Chantada G, Kusminsky GD. J Pediatr Neonatal Care. 2019; 9(4):111–115. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15406/jpnc.2019.09.00389>.
- Niños con trasplante de progenitores hematopoyéticos admitidos en una unidad de cuidados intensivos: análisis de la sobrevida y los factores predictivos de mortalidad (Children admitted to a pediatric intensive care unit after hematopoietic stem cell transplantation: Analysis of survival and predictors of mortality). Dr. Silvio F. Torres, Dr. Thomas Iolster, Dr. Pablo J. Reyes Haczek, Dr. Mariano Berro, Dr. Pablo G. Longo, Dr. Alejandro J. Siaba Serrate, Dr. Eduardo J. Schnitzler, Dr. Guillermo Chantada, Dr. Gustavo D. Kusminsky. Arch Argent Pediatr 2021;119(4):230-237. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.230>. Texto completo en inglés disponible en: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.230>.
- How to ventilate critical children with cancer? Jesús Domínguez-Rojas, Silvio Torres, Lupe Mora Robles, Ale Méndez Aceituno. Authorea. August 28, 2023.

Disponible en: <https://www.authorea.com/users/437371/articles/662081-how-to-ventilate-critical-children-with-cancer>

Premios y distinciones

- Premio 8° Congreso Argentino de Emergencias y Cuidados Críticos en Pediatría, al trabajo “Análisis predictivo de mortalidad en niños trasplantados con progenitores hematopoyéticos admitidos en cuidados intensivos pediátricos”. Torres, Silvio; Reyes, Pablo; Longo, Pablo; Iolster, Thomas; Siaba Serrate, Alejandro; Kusminsky, Gustavo; Schnitzler, Eduardo. Ciudad de Buenos Aires, Argentina, 24-28 de abril de 2017.
- Premio Prof. Dr. Gustavo Díaz Gil del 16° Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Cuidados Intensivos Pediátricos, al trabajo “Estudio de sobrevida en una población trasplantada de progenitores hematopoyéticos admitidos en cuidados críticos”. Asunción, Paraguay, 26-29 de julio de 2017.

Índice

1. Resumen	11
2. Introducción	17
2.1. Sistemas de puntuación de riesgo de niños admitidos en cuidados críticos 17	
2.1.1. Desarrollo de los sistemas de puntuación de riesgo y pronóstico. Desde la población general hacia los grupos vulnerables	17
2.2. Niños con TPH admitidos en una unidad de cuidados intensivos. Análisis de sobrevida y factores predictivos de mortalidad	21
2.2.1. Generalidades del TPH	21
2.2.2. Sobrevida y complicaciones: variables de riesgo	24
2.2.3. Desnutrición y trasplante: un potencial factor pronóstico concurrente en países de ingresos bajos	28
2.2.4. Falla respiratoria y asistencia ventilatoria mecánica	31
3. Objetivos generales y específicos	34
3.1. Objetivos generales.....	34
3.2. Objetivos específicos	34
3.3. Hipótesis de trabajo.....	34
4. Materiales y métodos utilizados	35
4.1. Metodología de investigación.....	35
4.1.1. Lugar de realización	35
4.1.2. Población	35
4.2. Variables analizadas	36
4.3. Análisis estadístico.....	37
4.3.1. Estadística descriptiva	37
4.3.2. Cálculo del tamaño muestral	38
4.3.3. Análisis univariado.....	38
4.3.4. Análisis multivariado	39
4.3.5. Análisis del tiempo hasta un evento (sobrevida)	40
4.4. Definiciones.....	41
5. Comité de Evaluación Institucional	43
6. Gestión de datos.....	44
7. Resultados.....	45

7.1. Resultados principales	45
7.2. Desnutrición	52
7.3. Asistencia ventilatoria mecánica	58
8. Discusión de los resultados obtenidos.....	63
8.1. Discusión general.....	63
8.2. Desnutrición	69
8.3. Asistencia ventilatoria mecánica	72
9. Conclusiones generales del trabajo.....	81
10. Bibliografía.....	84

Abreviaturas

Abreviatura	Definición
AVM	Asistencia ventilatoria mecánica
CCC	Condiciones crónicas complejas
CIE	Comité de Evaluación Institucional
CMV	Citomegalovirus
DE	Desviación estándar
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
EICH	Enfermedad de injerto contra huésped
EVAT	Escala de valoración de alerta temprana
FMO	Fallo multiorgánico
GVHD	Graft-versus-host disease
HLA	Human leukocyte antigens
HR	Hazard ratio
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation
IC	Intervalo de confianza
IO	Índice de oxigenación
JCI	Joint Commission International
MIS-C	Multisystem inflammatory syndrome in children
MO	Médula ósea
NS	No significativa
ON	Óxido nítrico
OR	Odds ratio

Abreviatura	Definición
PALICC	Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference
PARDIE	Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology
PCR	Polymerase chain reaction
PEEP	Positive end-expiratory pressure
PEWS	Pediatric Early Warning Score
PICU	Pediatric intensive care unit
PIM 2	Pediatric Index of Mortality 2
RIC	Reduced-intensity conditioning
RME	Razón de Mortalidad Estandarizada
ROC	Receiver operating characteristic
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SATI-Q	Programa de Calidad de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva
SDRA	Síndrome de distrés respiratorio agudo
SLACIP	Sociedad Latinoamericana de Cuidados Intensivos Pediátricos
TMO	Trasplante de medula ósea
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
UCIP	Unidad de cuidados intensivos pediátricos
VAFO	Ventilación de alta frecuencia oscilatoria
VC	Volumen control
VI	Ventilación invasiva

Abreviatura	Definición
VMI	Ventilación mecánica invasiva
VNI	Ventilación mecánica no invasiva

1. Resumen

Breve presentación del problema

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TPH) en niños no está exento de graves complicaciones. El ingreso de esta población en unidades de cuidados intensivos pediátricos está asociado a una alta mortalidad. Sin embargo, los avances en el tratamiento de soporte, la monitorización y el control evolutivo de estos pacientes han mejorado la supervivencia en los últimos 10 años.

Diferentes grupos de trabajo se han interesado en el comportamiento de esta población vulnerable cuando ingresa a cuidados críticos mediante el desarrollo de herramientas que permiten identificar aquellos niños con riesgo de mala evolución (por ejemplo, sistemas de puntuación de gravedad o de riesgo de muerte).

Es importante destacar que los estudios en esta línea de investigación se han desarrollado en países de ingresos altos cuyo contexto no se ajusta al de los países de ingresos medios y bajos como el nuestro. Por lo tanto, surge el desafío de realizar estudios locales que puedan reproducirse en contextos similares, no solo en Latinoamérica, sino también en Asia y África.

Estimar los factores de riesgo de mortalidad de los niños con TPH admitidos en unidades de cuidados intensivos pediátricos permitirá evaluar el desempeño de los protocolos de cuidado y desarrollar nuevas estrategias terapéuticas.

En vista de lo anterior, el objetivo principal de la presente tesis fue analizar la sobrevida y los factores relacionados con la mortalidad de una cohorte de niños admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) del Hospital Universitario Austral tras recibir un TPH, con el propósito de establecer factores

pronósticos más precisos de la sobrevida en nuestro medio y sumar evidencia que promueva el perfeccionamiento de los protocolos de cuidado.

Enfoque y planificación del trabajo

Se estudió retrospectivamente a una cohorte de niños ingresados en la UCIP del Hospital Universitario Austral tras recibir un TPH entre el 01/01/2005 y el 31/12/2019.

Las variables determinantes de la mortalidad de esta población se evaluaron mediante análisis univariado. De acuerdo con la significación estadística y clínica de las mismas, se procedió a un análisis multivariado mediante la confección de un modelo predictivo de mortalidad. Con los resultados obtenidos, se analizó el comportamiento de las variables estadísticamente relevantes causantes de mortalidad. Además, se analizó el impacto de la desnutrición y la asistencia ventilatoria mecánica en la población de estudio, así como su sobrevida y seguimiento al alta.

Datos significativos y hallazgos más importantes

La mortalidad de nuestra población fue del 29%. Numerosos factores concurrentes de mortalidad tales como la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), el trasplante de donante alternativo, la desnutrición previa al trasplante y el requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI) tuvieron una asociación estadísticamente significativa con mortalidad.

El principal aporte de nuestro estudio fue sumar evidencia acerca de la desnutrición previa al TPH como factor predictivo independiente de mortalidad. La desnutrición es frecuente en esta población como consecuencia de los tratamientos

de quimioterapia muy prolongados, los episodios de neutropenia febril con largas estancias hospitalarias y la terapia de acondicionamiento previa al TPH.

Conclusiones

En nuestra población dos de cada tres niños que recibieron TPH y fueron admitidos en la UCIP sobrevivieron. La EICH, el trasplante de donante alternativo, la desnutrición previa al trasplante y el requerimiento de VMI fueron factores predictivos de mortalidad.

Abstract

Brief presentation of the problem

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children is not exempt from serious complications. Admission of this population to pediatric intensive care units is associated with high mortality. However, advances in supportive care, monitoring and follow-up of these patients have improved survival in the last 10 years.

Different working groups have been interested in the behavior of this vulnerable population when admitted to critical care by developing tools to identify those children at risk of poor outcome (e.g., severity or mortality scoring systems).

It is important to note that the studies in this line of research have been developed in high-income countries where conditions do not coincide with those of middle- and low-income countries such as ours. Therefore, the challenge is to conduct local studies that can be replicated in similar contexts, not only in Latin America, but also in Asia and Africa.

Estimating risk factors for mortality in children with HSCT admitted to pediatric intensive care units will allow us to evaluate the performance of care protocols and develop new therapeutic strategies.

In view of the above, the main objective of the present thesis was to analyze survival and mortality-related factors in a cohort of children admitted to the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) of the Hospital Universitario Austral after receiving HSCT, in order to establish more accurate prognostic factors for survival in our setting and to add evidence that will promote the enhancement of care protocols.

Work approach and planning

We retrospectively studied a cohort of children admitted to the PICU of the Hospital Universitario Austral after undergoing HSCT between 01/01/2005 and 31/12/2019.

The variables determining mortality in this population were evaluated by univariate analysis. According to their statistical and clinical significance, a multivariate analysis was performed by means of a predictive model of mortality. With the obtained results, the behavior of the statistically relevant variables causing mortality was analyzed. In addition, the impact of malnutrition and mechanical ventilation on the study population was analyzed, as well as survival and follow-up at discharge.

Significant data and most important findings

Mortality in our population was 29%. Numerous concurrent mortality factors such as graft-versus-host disease (GVHD), alternative donor transplantation, pre-transplant malnutrition, and invasive mechanical ventilation requirement had a statistically significant association with mortality.

The main contribution of our study was to add evidence about pre-transplant malnutrition as an independent predictor of mortality. Malnutrition is frequent in this population as a consequence of prolonged chemotherapy treatments, febrile neutropenia episodes with long hospital stays and conditioning therapy prior to HSCT.

Conclusions

In our population two out of three children who received HSCT and were admitted to the PICU survived. GVHD, alternative donor transplantation,

pre-transplant malnutrition, and requirement of invasive mechanical ventilation were predictors of mortality.

2. Introducción

2.1. Sistemas de puntuación de riesgo de niños admitidos en cuidados críticos

2.1.1. Desarrollo de los sistemas de puntuación de riesgo y pronóstico.

Desde la población general hacia los grupos vulnerables

Los niños que ingresan a cuidados críticos constituyen un desafío continuo para la medicina. La evaluación de la mortalidad como indicador de calidad en las unidades de cuidados intensivos pediátricos es una tarea compleja para la que se utilizan sistemas de puntuación (*scores*) predictivos de mortalidad. Estas herramientas deben estar actualizadas y validadas en la población diana.

Los sistemas de puntuación de gravedad tienen por objetivo detectar a los pacientes con riesgo potencial de complicaciones en las unidades de cuidados intensivos y estandarizar la mortalidad en las diferentes unidades, por lo que constituyen herramientas valiosas al momento de evaluar la calidad de atención brindada a los pacientes críticamente enfermos (1). Se trata de modelos matemáticos, basados en la presunción de que existe una relación predecible entre la severidad de la enfermedad y el riesgo de morir (2) (3).

Se asume que la probabilidad de muerte calculada a partir de datos obtenidos tempranamente, en relación con el inicio del tratamiento, es independiente de la calidad de atención recibida en la unidad de cuidados intensivos.

La medida habitualmente utilizada para analizar el desempeño de una unidad de cuidados intensivos es la razón de mortalidad estandarizada (RME), indicador construido como el número de muertes observadas dividido el número de muertes predichas en un período de tiempo (4).

Una RME de 1 indica un acuerdo perfecto entre la mortalidad observada y la estimada. Si una unidad de cuidados intensivos tiene un desempeño superior o inferior al esperado la relación será menor o mayor a 1, respectivamente. Sin embargo, para que esta interpretación sea válida es necesario disponer de un modelo de predicción de mortalidad adecuado. Al mismo tiempo es necesario que este modelo se encuentre actualizado y que haya sido validado en la población diana (5).

El sistema de puntuación *Pediatric Index of Mortality 2* (PIM 2, por sus siglas en inglés) utilizado actualmente en Argentina, ha mostrado un desempeño inadecuado en otras regiones en los últimos años, con predicción de mortalidad superior a la observada. Por tal motivo, los sistemas de puntuación se han actualizado y actualmente se ha validado en Argentina el *Pediatric Index of Mortality 3* (PIM 3, por sus siglas en inglés). Sin embargo, el funcionamiento del PIM 2 ha mostrado una adecuada capacidad para discriminar entre los pacientes que fallecen y aquellos que sobreviven en nuestro país y en Latinoamérica (6) (7).

Cabe destacar que, desde el desarrollo del mencionado sistema de puntuación a la actualidad, la calidad de los cuidados intensivos ha mejorado gracias a los avances tecnológicos y terapéuticos.

En línea con lo anterior, los cuidados críticos pediátricos han ampliado su alcance con estrategias terapéuticas más complejas tanto a nivel tecnológico como farmacológico. El desarrollo la oxigenación por membrana extracorpórea, también conocida como ECMO por sus siglas en inglés (*extracorporeal membrane oxygenation*), los dispositivos de ventilación mecánica de última generación, las terapias de reemplazo renal, las nuevas técnicas quirúrgicas y los protocolos de

quimioterapia de intensidad reducida, entre otros tratamientos, han ampliado las posibilidades de recuperación para pacientes que antes tenían opciones terapéuticas y de supervivencia limitadas.

En este punto cabe aclarar el comportamiento dispar que tienen en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) los pacientes oncológicos y dentro de ellos el subgrupo de los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Actualmente, está ampliamente validado que los sistemas de puntuación pediátricos de mortalidad PIM 2 y PIM 3 discriminan adecuadamente la población de pacientes que mueren de aquellos que sobreviven en nuestro medio. Sin embargo, análisis por subgrupos demostraron que en algunas poblaciones la mortalidad observada es superior a la predicha por la puntuación, tanto en la población general como en la estratificada por grupos etarios y diagnósticos o por la presencia de condiciones crónicas complejas (CCC). Dentro de este grupo se encuentran los niños con cáncer, enfermedades metabólicas y enfermedades inmunosupresoras, muchos de los cuales deben ser receptores de TPH.

Diferentes grupos de trabajo se han interesado por el comportamiento de esta población vulnerable cuando ingresa a cuidados críticos mediante el desarrollo de herramientas que permitan identificar a los niños con riesgo de mala evolución.

En este aspecto, el análisis de las tecnologías sanitarias disponibles y el acceso a las mismas, sobre todo en países de ingresos medianos y bajos, ha suscitado el interés de grupos de trabajo como los de los hospitales *Saint Jude* (Memphis, Tennessee, EE. UU), *Texas Children's* y *MD Anderson* (Houston, Texas, EE. UU). Estos grupos se han propuesto realizar estudios multicéntricos para lograr un diagnóstico de situación y desarrollar herramientas que definan políticas de salud

hospitalarias y regionales, con el objetivo de mejorar la calidad de atención y la sobrevivencia de niños con diagnóstico de enfermedades oncológicas en cuidados críticos (8). Estimar los factores de riesgo de mortalidad de esta población nos permitirá evaluar el desempeño de los protocolos de cuidado y desarrollar nuevas estrategias terapéuticas.

Si bien diferentes estudios multicéntricos se han centrado en las variables que definen la sobrevivencia de los niños con TPH admitidos en las unidades de cuidados críticos, las condiciones socioeconómicas de los países de ingresos medianos y bajos que pueden influir en la evolución de los pacientes obligan a validar estas variables en nuestro medio y a identificar otras.

El primer TPH en Latinoamérica se realizó hace 30 años. Desde entonces numerosos países han desarrollado programas de trasplante, siendo México, Brasil y Argentina los líderes de la región. Si bien es una práctica de rutina en la región, la actividad aún es baja en comparación con otros centros de EE. UU y Europa. Según el *Global Transplant Activity Survey* de 2018, un total de 5642 procedimientos (40% alogénicos y 60% autólogos) se habían realizado a 5445 pacientes en 14 países de Latinoamérica. La mortalidad promedio en Latinoamérica fue cercana al 60% (9). Por lo tanto, es necesaria la integración con centros de excelencia y mayor experiencia a nivel mundial para mejorar las prácticas en nuestra región.

La Organización Mundial de la Salud ha alertado sobre la necesidad de soporte y desarrollo de programas en regiones como Latinoamérica por parte de centros de excelencia. El hospital *Saint Jude*, entre otros, ha desarrollado programas dirigidos a mejorar la calidad de la atención de niños con cáncer ingresados a cuidados críticos (8) y ha expandido la implementación de escalas de

alerta temprano (10) para niños con cáncer internados en las salas de pediatría. Sin embargo, en la medida que las políticas públicas de salud no mejoren y sigamos observando desigualdad, el cáncer seguirá siendo una causa importante de mortalidad de niños en Latinoamérica.

Las cifras detallan que en los países de ingresos altos, el 85% de los niños con cáncer se curan mientras que en los de ingresos medianos y bajos, la supervivencia no supera el 35% (11).

2.2. Niños con TPH admitidos en una unidad de cuidados intensivos.

Análisis de supervivencia y factores predictivos de mortalidad

2.2.1. Generalidades del TPH

El TPH es un tratamiento potencialmente curativo para una variedad de desórdenes congénitos y adquiridos de niños y adultos. Su utilización como tratamiento de enfermedades hematológicas, oncológicas y hereditarias ha aumentado significativamente en los últimos 40 años.

Si bien existen ciertas diferencias entre el TPH y el trasplante de médula ósea (TMO), durante el desarrollo de este trabajo se utilizarán como sinónimos.

Las bases científicas del trasplante de tejidos residen en estudios con modelos animales. En roedores, se pudo demostrar que la función hematopoyética podría reconstituirse después de dosis letales de irradiación con protección esplénica. Las primeras aproximaciones al TPH datan de la década de los 60; cuando aplicando los resultados de estudios preclínicos, se realizó el primer trasplante en seres humanos. En 1959, surge el primer informe de un paciente adulto con leucemia en estadio terminal tratado con irradiación corporal total,

seguido de infusión de células hematopoyéticas idénticas con resultados favorables (12). En esa época, también comenzaron las investigaciones sobre los antígenos leucocitarios humanos, conocidos como HLA por sus siglas en inglés (*human leukocyte antigens*) y la histocompatibilidad tisular, que posteriormente posibilitaron la realización del primer trasplante alogénico.

Las drogas inmunosupresoras se desarrollaron con el fin de disminuir la severidad de la reacción inmunológica entre el injerto y el huésped y su avance ha sido notorio desde la década del 60.

La década del 70, con un mayor conocimiento sobre el complejo HLA y el desarrollo de protocolos y terapias de soporte perfeccionadas marcó el inicio de una nueva era en el TPH.

La aplicación del TPH en niños se produjo a la par del avance científico. El TPH se realizó inicialmente entre hermanos HLA idénticos, para luego efectuarse de donante familiar no idéntico y donantes alternativos no emparentados al receptor.

En el área pediátrica el TPH es un procedimiento terapéutico ampliamente validado para patologías oncológicas y no oncológicas, constituyendo en algunos casos la única herramienta terapéutica. La morbilidad y la mortalidad asociadas han disminuido notablemente en las últimas décadas debido al uso de regímenes de acondicionamiento menos tóxicos, cambios en las pautas de inmunosupresión y la mejoría de los tratamientos de soporte. Sin embargo, el riesgo de mortalidad relacionada al trasplante sigue existiendo, siendo el factor de riesgo más importante el desarrollo de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda o crónica y en segundo lugar las infecciones.

El objetivo principal del TPH es curar las enfermedades que serían fatales sin esta terapéutica. Consiste en la administración de altas dosis de quimioterapia, radiación o ambas y la sustitución de la médula ósea enferma por una sana. La fuente de precursores hematopoyéticos utilizada en pediatría es habitualmente la médula ósea (MO) y en adultos la sangre periférica. El tiempo de restauración de la mielopoyesis varía en función del tipo de trasplante realizado, siendo en promedio de 2 a 6 semanas. En este período, el paciente está expuesto al riesgo de numerosas infecciones y suele requerir transfusiones de productos sanguíneos frecuentemente, como consecuencia de la mieloablación inducida por el tratamiento de acondicionamiento. La recuperación inmunológica es incluso posterior, habitualmente al año del trasplante, pero puede demorar algunos años más aún.

En general podemos decir que hay tres tipos de trasplante: el autólogo, el alogénico y el singénico. En el trasplante autólogo, se utilizan las propias células del paciente previamente extraídas de la MO o recolectadas de su torrente sanguíneo mediante separación celular por aféresis. Estas células se criopreservan para ser reinfundidas después del acondicionamiento. En el trasplante alogénico las células progenitoras se pueden obtener de la MO, sangre periférica o sangre de cordón umbilical del donante. Se selecciona al donante que tenga la mayor histocompatibilidad con el receptor. Si no existe donante familiar adecuado, se inicia la búsqueda a través de registros internacionales autorizados de donantes de MO y cordón umbilical. Esta búsqueda demora entre 3 a 6 meses. El trasplante alogénico requiere un esquema de acondicionamiento más agresivo para suprimir inmunológicamente al huésped y lograr así un correcto injerto. Es así como este tipo

de trasplante presenta complicaciones más severas tanto tempranas como tardías. En el trasplante singénico, el donante es un hermano gemelo idéntico.

Las principales enfermedades que requieren TPH en pediatría son: leucemias, tumores sólidos (linfoma, neuroblastoma, meduloblastoma y sarcoma), anemia aplásica, talasemia mayor, drepanocitosis, inmunodeficiencia combinada severa, síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de Hurler, anemia de Fanconi, osteopetrosis y adrenoleucodistrofia.

Se ha documentado que el 40% de los niños trasplantados requieren ser transferidos a una UCIP luego del TPH (13). Las principales complicaciones del trasplante de medula ósea en los pacientes admitidos en la UCIP son la insuficiencia respiratoria, la EICH y la asociación de falla multiorgánica con compromiso respiratorio (14) (15).

El TPH en niños no está exento de graves complicaciones. El ingreso de esta población en unidades de cuidados intensivos pediátricos está asociada a una alta mortalidad. Sin embargo, en la actualidad la evidencia médica lo avala como un procedimiento terapéutico en pediatría tanto para patologías oncológicas como no oncológicas, constituyendo en algunos casos el único tratamiento curativo.

2.2.2. Sobrevida y complicaciones: variables de riesgo

La sobrevida de los niños con TPH que requieren ser transferidos a una UCIP oscila entre el 38% y el 71% (16) (17) (18). Esta variabilidad se explica en gran medida por las diferencias entre centros, ya que en algunos solo se realizan trasplantes autólogos y en otros también se efectúan trasplantes alogénicos no relacionados.

Las infecciones y las enfermedades respiratorias asociadas son causas concurrentes de incremento de la mortalidad y tienen una elevada prevalencia en Latinoamérica. El dilema reside en que el 80% de los niños con cáncer vive en países de ingresos bajos en donde la sobrevida no supera el 35% (11).

La discrepancia es tan amplia que aun cuando se desarrollan más terapias curativas, la sobrevida en Latinoamérica no mejora debido a la falta de acceso e implementación de protocolos de cuidado de calidad. Por este motivo, se han desarrollado programas de colaboración entre instituciones de países de ingresos altos e instituciones de Latinoamérica, como aquellas entre los hospitales de Monza (Italia) y Bellinzona (Suiza) y el Hospital Infantil La Mascota (Managua, Nicaragua) y entre el hospital *Saint Jude* (Memphis, Tennessee, EE. UU) y el Instituto Materno-Infantil (Recife, Brasil) y la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (ciudad de Guatemala, Guatemala). Estas alianzas demuestran que los programas a largo plazo son factibles y efectivos y que pueden extenderse a otros países de la región (19).

Tanto el programa global del hospital *Saint Jude*, como otros que se han desarrollado en los últimos años, buscan construir una red de soporte para Latinoamérica, proporcionando la mejor evidencia médica e implementando protocolos de investigación que registran datos locales con el objetivo de mejorar la calidad de atención y la sobrevida de esta población vulnerable.

El desarrollo de nuevas tecnologías basadas en los avances en el tratamiento de soporte, la monitorización y el control evolutivo han mejorado la supervivencia de los niños con TPH en los últimos 10 años. No obstante, esta modalidad de tratamiento aun conlleva una alta tasa de morbilidad, y aunque menor, una

considerable tasa de mortalidad, especialmente en países de ingresos medianos y bajos, donde el acceso al TPH es tardío o en condiciones subóptimas (malnutrición, condiciones preexistentes o asociadas a quimioterapia, neutropenia febril e infecciones). En estas condiciones, los pacientes deben enfrentar complicaciones potencialmente mortales que requieren un ingreso precoz a las unidades de cuidados críticos o intermedios y tratamientos de soporte de órganos cuya complejidad puede alcanzar las terapias de reemplazo renal y/o la ECMO. Estas terapias son objeto de numerosos debates debido a los dilemas éticos que deben evaluarse individualmente.

En línea con lo anterior, es necesario puntualizar que las infecciones secundarias a neutropenia prolongada, inmunosupresión asociada con los regímenes de acondicionamiento y la profilaxis y el tratamiento de la EICH, así como las anomalías metabólicas, la sepsis, la insuficiencia respiratoria, el fallo renal y fallo multiorgánico (FMO) constituyen variables de riesgo al ingreso en la unidad de cuidados críticos.

Las interurrencias infecciosas tienen un elevado impacto en la sobrevida de los niños con enfermedades oncológicas y trasplantados. Por este motivo, se han desarrollado redes de soporte entre países de ingresos altos y países de ingresos medianos y bajos. (11). El programa *Global Infectious Disease* fue desarrollado por el hospital *Saint Jude* (Memphis, Tennessee, EE. UU) con el objetivo de mejorar las tasas de sobrevida y disminuir los riesgos de infección de los niños con cáncer en Latinoamérica y otras regiones con países de ingresos bajos. La emergencia por resolver los múltiples desafíos que amenazan la región ha impulsado el trabajo mancomunado de esta red, compartiendo protocolos y políticas de salud y

ofreciendo programas de educación e investigación, que crean un marco de discusión para diseñar estrategias adaptadas a Latinoamérica. Por ello, se desarrollan habilidades en los líderes de la región, integrándolos a la discusión mundial sobre la mortalidad de los niños con cáncer.

Durante la última década, numerosos estudios han analizado amplias cohortes de niños admitidos a UCIP tras recibir un TPH. Las condiciones previas al trasplante y la enfermedad de base (tumores sólidos, inmunodeficiencias congénitas severas, enfermedades metabólicas) se han asociado a mala evolución, aunque otras hipótesis focalizan en el tipo de trasplante (autólogo, alogénico relacionado y no relacionado) (20) (14) (21) (15).

La morbilidad y la mortalidad asociadas al TPH han disminuido notablemente en las últimas décadas debido al uso de regímenes de acondicionamiento menos tóxicos, a los cambios en las pautas de inmunosupresión y a la mejoría en los tratamientos de soporte (22) (13) (23). Sin embargo, el riesgo de muerte relacionado con el trasplante sigue existiendo, siendo el factor de riesgo más importante el desarrollo de EICH aguda y crónica y en segundo lugar, las infecciones (24) (25). Se han desarrollado sistemas de puntuación predictivos como el *Pediatric Early Warning Score (PEWS) for Pediatric Oncology* y la escala de valoración de alerta temprana (EVAT), que permiten la identificación y el tratamiento precoz de los pacientes con alto riesgo de deterioro clínico (10) (26).

En nuestro país se han analizado sistemas de puntuación predictivos para cohortes de niños con TPH (27), pero hasta la fecha no existen estudios que describan la evolución de esta población cuando es admitida a cuidados críticos.

En vista de lo anterior, el objetivo principal de este trabajo fue analizar la sobrevida y los factores relacionados con la mortalidad de una cohorte niños admitidos en la UCIP del Hospital Universitario Austral tras recibir un TPH, con el propósito de establecer factores pronósticos más precisos de la sobrevida en nuestro medio y sumar evidencia que promueva el perfeccionamiento de los protocolos de cuidado.

2.2.3. Desnutrición y trasplante: un potencial factor pronóstico concurrente en países de ingresos bajos

Acorde a las diferentes líneas de investigación, la desnutrición surge como un potencial y probable factor pronóstico negativo de morbimortalidad en niños que son admitidos en una UCIP tras recibir un TPH. Si bien este procedimiento terapéutico y las complicaciones asociadas han sido motivo de discusión en los últimos 10 años, estos estudios se han centrado en validar y/o desarrollar sistemas de puntuación de riesgo clínico en los que el peso de la desnutrición fue soslayado o considerado de forma general (20).

La desnutrición tiene un impacto directo en el tratamiento de esta población, ya que provoca tanto reducciones de dosis como retrasos y suspensiones de la quimioterapia. Además, aumenta el riesgo de infección, retrasa la cicatrización de heridas y deteriora la calidad de vida.

Las medidas de evaluación del estado nutricional al momento del ingreso a la UCIP incluyen el peso (en kilogramos), la estatura (en metros), el índice de masa corporal y los niveles de albúmina sérica (17) (18) (28).

Numerosos trabajos han descripto como la hipoalbuminemia previa al TPH se ha asocia a una mayor necesidad de intervenciones en cuidados críticos, como

el soporte ventilatorio, el uso de fármacos inotrópicos y las terapias de reemplazo renal, entre otras. Por tal motivo, la sola presencia de hipoalbuminemia es considerada un factor predictivo de mala evolución y mortalidad de esta población en cuidados intensivos (29).

Ante tales circunstancias, se ha evidenciado que la evaluación precoz de estos niños y la instauración de un soporte nutricional intenso son imprescindibles. De hecho, numerosos trabajos establecen la importancia de la albúmina como un marcador evolutivo en niños críticamente enfermos o en niños fuera de las unidades de cuidados críticos, pero portadores de CCC. Además, en los diferentes trabajos se sugiere la necesidad de establecer protocolos de cuidados que implementen tempranamente el soporte nutricional (29) (30) (31). En este aspecto, se debate sobre la conveniencia de que la monitorización nutricional sea realizada por una unidad de soporte nutricional independiente del equipo de pediatras y especialistas en oncología pediátrica.

Si bien muchos trabajos describen el efecto de la desnutrición antes y después del trasplante, no existen protocolos de intervención validados que justifiquen el soporte nutricional parenteral o enteral cuando se inicia el régimen de acondicionamiento. El valor de la albúmina sérica y la desnutrición (puntuación Z menor a 2 desviaciones estándar del percentil 50 de peso de la población de referencia) podrían ser las directrices para su implementación precoz. Sería una práctica habitual que no requiere de otros parámetros nutricionales complejos o invasivos.

En diferentes estudios de niños admitidos a unidades de cuidados intensivos, el valor de la albúmina sérica ha sido asociado con la evolución y la mortalidad. Un

trabajo describe la asociación de la hipoalbuminemia al ingreso a una UCIP con una alta mortalidad a los 60 días y mayor duración de la ventilación mecánica en comparación con el grupo sin hipoalbuminemia (31) (32).

La hipoalbuminemia impide el funcionamiento efectivo de la bomba muscular en las modalidades ventilatorias espontáneas o complica el destete de la ventilación mecánica. Los estudios de pacientes en ventilación prolongada destacan esta condición (31) (30).

La hipoalbuminemia es también un marcador de enfermedad inflamatoria sistémica y se ha descrito su descenso como predictor de FMO asociada a la ferritina, el recuento de leucocitos, las plaquetas, la proteína C reactiva y el dímero D, entre otros marcadores.

El valor de albumina por debajo de 3 g/dl fue recientemente validado como predictor de mala evolución en los síndromes inflamatorios sistémicos (*multisystem inflammatory syndrome in children* [MIS-C]) asociados a la infección por el virus SARS-CoV-2 (33).

La operatividad y factibilidad de realizar la medición de albúmina en sangre no reviste mayor complejidad. Por tal motivo, en los últimos 5 años su monitorización ha sido promovida no solo en niños con diagnóstico de enfermedades oncológicas sino también en aquellos con otras condiciones críticas como sepsis, quemaduras extensas y politraumatismo (31).

Dado que en la UCIP del Hospital Universitario Austral se reciben niños de Argentina y otros países de Latinoamérica que requieren TPH, hemos decidido analizar la incidencia de la desnutrición previa al trasplante y su impacto en la evolución de los pacientes cuando deben ser admitidos a cuidados críticos.

2.2.4. Falla respiratoria y asistencia ventilatoria mecánica

La incidencia de las complicaciones pulmonares en los niños con TPH varía entre 40 a 75% (34) (35).

La insuficiencia respiratoria es una complicación grave y frecuente en los niños con cáncer y en aquellos con TMO, siendo la forma de presentación muy drástica en un porcentaje considerable de los casos que ingresan en cuidados críticos (34) (35) (36) (37).

Las lesiones pulmonares son producto de diferentes noxas entre las que se destacan la infección, la radioterapia, la quimioterapia y las desregulaciones inmunológicas. Se dividen en precoces o tardías, definiendo a las precoces como aquellas que suceden desde la infusión de los progenitores hematopoyéticos hasta el día 100 postrasplante y a las tardías como aquellas que acontecen después del día 100 postrasplante. Además, pueden clasificarse etiológicamente en infecciosas o no infecciosas.

Aunque en las últimas décadas el uso de antibioticoterapia de amplio espectro y de factores estimulantes de colonias, junto con la realización de un mayor número de trasplantes autólogos, han reducido la prevalencia de las complicaciones pulmonares de causa infecciosa, estas siguen siendo las más frecuentes, como consecuencia de los estados de inmunosupresión prolongados. La administración precoz de antimicrobianos de amplio espectro para *Pseudomonas*, Citomegalovirus, *Pneumocystis* y *Aspergillus*, entre otros, se indica en pacientes con un rápido deterioro clínico o radiológico.

En el curso de la enfermedad respiratoria, la broncoscopia con lavado broncoalveolar es de práctica perentoria ya que puede diferenciar una infección de

una hemorragia alveolar difusa secundaria a la infusión de progenitores hematopoyéticos. A su vez, la tomografía de tórax permite identificar precozmente las lesiones fúngicas que deben ser siempre consideradas cuando este tipo de pacientes presentan sintomatología respiratoria, independientemente de los resultados de la radiografía simple.

Las complicaciones no infecciosas constituyen cerca del 40% de las complicaciones pulmonares precoces y pueden evolucionar rápidamente al fallo respiratorio refractario o a la hemorragia pulmonar masiva, esta última con una mortalidad mayor al 90% y con escaso margen de acción terapéutica en la UCIP. Las más frecuentes son la EICH aguda, la fuga capilar intersticial y la hemorragia alveolar difusa (35) (36) (37).

Reconocer precozmente la causa de lesión pulmonar permite instaurar un tratamiento específico y las medidas de soporte ventilatorio necesarias simultáneamente.

La intubación endotraqueal con ventilación mecánica en un niño con neumonía o hemorragia alveolar difusa en periodo postrasplante es uno de los mayores desafíos para el intensivista que trata a niños con cáncer.

Históricamente este grupo de pacientes ha tenido una mortalidad muy elevada, pero las estrategias de protección pulmonar con ventilación convencional desarrolladas en la última década han mejorado la sobrevida en comparación con las estrategias de rescate tardío, aunque se utilicen tecnologías más variadas como la ventilación oscilatoria de alta frecuencia y/o la ECMO.

Diferentes estudios, han demostrado que los niños con insuficiencia respiratoria que han recibido un TPH requieren soporte ventilatorio con presión

positiva invasiva o no invasiva (34) (35) (36) (23). Actualmente, no se ha podido establecer el impacto negativo de la ventilación no invasiva (VNI) como retraso en la ventilación invasiva en estos niños. Asimismo, tanto en Latinoamérica como en otras regiones con países de ingresos medianos y bajos, se carece de registros acerca de la sobrevida de esta población y se desconocen datos sobre los modos ventilatorios utilizados y la adherencia a los consensos internacionales recientes (38) (39).

3. Objetivos generales y específicos

3.1. Objetivos generales

- Analizar la sobrevida y los factores relacionados con la mortalidad de una cohorte de niños admitidos en una UCIP tras recibir un TPH.
- Elaborar un modelo predictivo de mortalidad en esta población.

3.2. Objetivos específicos

- Analizar el impacto del estado nutricional en la sobrevida de una cohorte de niños admitidos en una UCIP tras recibir un TPH.
- Analizar la asociación de la hipoalbuminemia con la necesidad de intervenciones mayores en cuidados críticos en esta población.
- Analizar la evolución de los niños de esta población que recibieron soporte con asistencia ventilatoria mecánica (AVM) posterior al trasplante.
- Describir los modos ventilatorios utilizados y su asociación con mortalidad posterior al trasplante.

3.3. Hipótesis de trabajo

Los pacientes pediátricos con TPH presentan características particulares en nuestro medio que hacen necesaria la validación de un sistema de puntuación adaptado a nuestra realidad para poder predecir su mortalidad con mayor precisión.

4. Materiales y métodos utilizados

4.1. Metodología de investigación

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Se analizó una cohorte de niños y adolescentes menores de 16 años que recibieron un TPH y fueron admitidos en la UCIP del Hospital Universitario Austral entre el 01/01/2005 y el 31/12/2019.

4.1.1. Lugar de realización

El estudio se realizó en la UCIP del Hospital Universitario Austral.

Nuestra institución es un centro de alta complejidad que ofrece TPH a pacientes de Argentina y otros países de Latinoamérica.

La UCIP está categorizada con un nivel 3 de complejidad y admite a en promedio 450 pacientes críticos al año. De ellos un 40% requiere soporte ventilatorio mecánico. En promedio se realizan 25 TPH, 10 trasplantes hepáticos, 6 trasplantes renales y 120 cirugías cardiovasculares con circulación extracorpórea anuales. Entre las terapias de soporte complejas asociadas, 30 pacientes reciben terapias de reemplazo renal (hemodiálisis, hemodiafiltración continua, diálisis peritoneal) y 6 pacientes son asistidos por ECMO al año (período 2005-2020) (Datos de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Universitario Austral del Programa de Calidad de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI-Q); <https://www.satiq.net.ar>).

4.1.2. Población

Se incluyeron a aquellos niños mayores de 1 mes de vida y menores de 16 años que recibieron un TPH y fueron admitidos en la UCIP del Hospital Universitario Austral con una estancia mayor a 24 horas. Los criterios de ingreso a

UCIP fueron necesidad de ventilación mecánica (invasiva o no invasiva), soporte vasoactivo y terapias de reemplazo renal (hemodiálisis, hemofiltración continua, diálisis peritoneal).

Se excluyeron a aquellos niños cuya estancia en UCIP fue menor a 24 horas.

4.2. Variables analizadas

Los datos de los pacientes fueron ingresados a una base de datos confeccionada *ad-hoc*. La condición primaria que llevó al TPH fue clasificada en “Enfermedad oncológica” o “Enfermedad no oncológica”.

Las variables consignadas fueron: edad, sexo, mortalidad al egreso de UCIP, estancia en UCIP y estancia hospitalaria total, PIM 2 *Score* (6) (7), tipo de trasplante (autólogo, alogénico relacionado histoidéntico, alogénico no relacionado/haploidéntico), régimen de acondicionamiento, necesidad de VNI o ventilación mecánica invasiva (VMI), uso de drogas vasopresoras/inotrópicas, necesidad de terapias de soporte renal y ECMO.

La variable “Edad” se consignó como variable continua y se transformó en variable categórica con los siguientes puntos de corte: menor de 24 meses, 24-60 meses y mayores de 60 meses.

Los datos relacionados al trasplante incluyeron el tipo de trasplante, la fuente de progenitores hematopoyéticos, las características del donante y el régimen de acondicionamiento. Acorde el tipo de trasplante, según la fuente de progenitores hematopoyéticos, se dividió a los pacientes en tres grupos: autólogo, alogénico relacionado y trasplante de donante alternativo. Este último grupo incluyó trasplantes haploidénticos y alogénicos no relacionados de cordón umbilical, sangre periférica y medula ósea.

Se evaluó la presencia de sepsis documentada por toma de dos hemocultivos, desnutrición previa al ingreso a UCIP, viremia por Citomegalovirus (CMV) confirmada por reacción en cadena de polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) o carga viral, FMO, neutropenia febril, EICH aguda, insuficiencia respiratoria definida por un índice de oxigenación (IO) mayor o igual 6 (40) (41) (sección 4.4).

La variable “Desnutrición previa al trasplante” se definió como una puntuación Z menor a 2 desviaciones estándar del percentil 50 de peso de la población de referencia y la variable “Hipoalbuminemia” se definió como un valor de albumina sérica menor a 3.1gr/dl.

En el análisis de sobrevida se estableció un seguimiento de 600 días posteriores al TPH.

En cuanto a la necesidad de prácticas mayores en cuidados críticos, las mismas fueron definidas como:

- Necesidad de ventilación mecánica (invasiva y no invasiva).
- Requerimientos de drogas inotrópicas y/o vasoactivas con una dosis total de todas ≥ 0.3 microgramos/kg/min.
- Terapias de reemplazo renal.
- Ingreso a ECMO.

4.3. Análisis estadístico

4.3.1. Estadística descriptiva

El análisis estadístico se realizó con el programa STATA versión 8.0. Las variables continuas se expresaron como como media +/- desviación estándar (DE) o mediana y rango y se compararon mediante la prueba de Student o Wilcoxon.

Las variables categóricas se expresaron como proporciones y porcentajes, y se compararon mediante la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

De acuerdo con el nivel de significación estadística de las variables en el análisis univariado, se realizó un análisis de regresión logística multivariado para evaluar la asociación de cada una de las variables regresoras con la variable de resultado ("Mortalidad").

4.3.2. Cálculo del tamaño muestral

Para que el presente estudio presentara una validez interna óptima, fue necesario realizar un cálculo de tamaño muestral. Considerando una mortalidad de entre 31 y 71% (16) (17) (18), se asumió como referencia una mortalidad esperada del 57% (16) y un error alfa del 0,05. Por lo tanto, para un poder del 90% se necesitaba una muestra de 106 pacientes.

4.3.3. Análisis univariado

En el análisis univariado se trabajó con todas aquellas variables que según la bibliografía consultada representan un riesgo de mortalidad en la población de estudio. Para analizar dicho efecto, se modificaron variables por categorías, se agruparon en variables cuantitativas y se crearon variables ficticias o *dummy* (que agrupan dos variables en una tercera).

Mediante el análisis univariado se identificaron las variables que presentaban una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con la mortalidad. Este análisis incluyó tanto a las variables de mortalidad de referencia como a aquellas las que fueron modificadas. A modo de ejemplo, podemos mencionar la variable

“Edad en meses” que se analizó como tal, pero también con su modificación con respecto al rango de edad.

4.3.4. Análisis multivariado

Tras el análisis univariado, se realizó un análisis de regresión logística multivariado para construir un modelo predictivo de mortalidad.

En la elaboración del modelo, la mortalidad se consideró la variable de resultado (variable Y) mientras que el resto de las variables que se incorporaron se denominaron variables regresoras o variables X (X^1 , X^2 , X^n). En primer lugar, se incluyeron las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariado y a continuación las que no resultaron significativas. Así, observamos que el comportamiento de las variables regresoras variaba con respecto a la variable de resultado, evidenciando un efecto de confusión y/o modificador. En otras palabras, las variables significativas en el análisis univariado modificaron su significación estadística ($p < 0,05$) a medida que se agregaron el resto de las covariables. De esta manera, analizamos efectos de colinealidad y observamos cómo los intervalos de confianza se reducían o ampliaban.

La regresión logística nos permitió controlar los efectos de las variables de confusión y las interacciones entre ellas. Para expresar las medidas de riesgo se utilizó la razón de odds (*odds ratio*, OR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

El desempeño del modelo predictivo de mortalidad se comprobó analizando su poder de calibración y discriminación mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow. Se elaboró una tabla con decilos de riesgo y se identificaron variables extremas o *outliers*, para conocer su influencia en el modelo. Para concluir

la evaluación del modelo, se realizó un análisis de su sensibilidad y especificidad mediante el análisis del área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristic*). En este análisis, la sensibilidad y especificidad se consideran aceptables si el área bajo la curva arroja un valor superior a 0,5 y son óptimas cuanto más se aproximan al valor 1.

4.3.5. Análisis del tiempo hasta un evento (sobrevida)

Para estimar la supervivencia de la población de estudio después de su admisión en la UCIP, se realizó un seguimiento de 600 días tras el TPH y se efectuó un análisis multivariado mediante el modelo de regresión de Cox, con énfasis en la variable “Desnutrición” para predecir su incidencia en la mortalidad. Para este análisis los resultados se expresaron en *hazard ratio* (HR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

El uso del HR o cociente de riesgos instantáneos, permite considerar el efecto temporal, que es la forma ideal de evaluar el riesgo cuando interviene una variable de supervivencia. Este tipo de análisis plantea comparar el resultado de una variable dicotómica (ocurrencia o no del suceso = mortalidad) entre el grupo con y sin desnutrición.

De esta manera, elaboramos un modelo de regresión de riesgos proporcionales o regresión de Cox², que tiene en cuenta la ocurrencia del evento y el tiempo que tarda en ocurrir. El análisis de la supervivencia (curva de Kaplan-Meier) junto con la regresión de Cox nos proporcionó tres resultados de interés: la mediana de tiempo en el que ha presentado el evento en el 50% de los participantes, el tiempo medio en el que se produce el evento y el HR.

4.4. Definiciones

PIM 2 Score: es una escala que define el riesgo basal que tiene cada paciente ingresado en una UCIP en base a datos clínicos y de laboratorio (7).

EICH: es el rechazo del injerto por parte del huésped con el consiguiente daño tisular. Se debe a la interacción entre la inmunidad innata y adaptativa del huésped, la respuesta inflamatoria con la liberación de citoquinas, la interacción con el sistema HLA, la respuesta a la quimioterapia de acondicionamiento y la inmunosupresión pre- y post- trasplante. Las manifestaciones involucran con mayor frecuencia la piel, el sistema gastrointestinal y el pulmón. Acorde al tiempo de evolución se divide en hiperaguda (primera semana postrasplante), aguda (7-100 días posteriores al trasplante) y crónica (desde los 100 días hasta los 3 años posteriores al trasplante) (13).

FMO: es la insuficiencia de 2 o más órganos o sistemas (respiratorio, cardiovascular o renal, entre otros). Cuantos más órganos se involucran mayor es la mortalidad. La disfunción de cada órgano o sistema se define con parámetros clínicos y de laboratorio que demuestran la funcionalidad de cada uno (41).

Neutropenia febril: es el evento de fiebre en el contexto de neutropenia definido como una temperatura oral ≥ 38 °C (la toma de la temperatura por vía rectal está contraindicada) y un recuento de neutrófilos menor a 500 células/mm³ o <1000 células/mm³ en descenso entre dos recuentos seguidos (20).

Insuficiencia respiratoria: definida por el consenso PALICC (*Paediatric Acute Lung Injury Consensus Conference*) acorde al IO, el cual se calcula del cociente entre la fracción inspirada de oxígeno (medida en %) y la presión parcial de oxígeno en sangre (medida en mm Hg) multiplicado por la presión media de la

vía aérea. Según la clasificación de este índice, un valor mayor o igual a 6 se define como insuficiencia respiratoria moderada-severa (40).

Tratamiento mieloablativo: definido como la quimioterapia previa al TPH. Generalmente consiste en un esquema de acondicionamiento utilizado para trasplantes autólogos que puede extenderse a otro tipo de trasplantes acorde el diagnóstico de base. Lleva a la ablación medular (22).

Reduced intensity-conditioning (RIC): régimen de acondicionamiento de intensidad reducida que no lleva a la ablación medular (22).

5. Comité de Evaluación Institucional

El estudio fue aprobado por el Comité de Evaluación Institucional (CIE) de la Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Austral (Estudio de sobrevida en una población pediátrica trasplantada de progenitores hematopoyéticos admitidos en Cuidados Críticos del Hospital Universitario Austral. Número de protocolo: 17-019. Año: 2017). Por tratarse de un estudio sin intervención no fue necesario el consentimiento informado.

6. Gestión de datos

Los datos de los pacientes fueron codificados y almacenados en una base de datos creada para tal fin. El acceso a los datos del estudio sólo se permitió a los investigadores y a los miembros del CIE.

Dado el carácter observacional de este estudio, el principal riesgo que podía derivarse de la investigación era una vulneración de la privacidad y la confidencialidad de los datos. Para minimizar este riesgo, los datos del estudio fueron anonimizados y tratados con máxima confidencialidad, con acceso restringido al personal autorizado a los fines del estudio de acuerdo con la normativa legal vigente (Ley Nacional de Protección de los Datos Personales 25.326).

7. Resultados

7.1. Resultados principales

En el periodo de estudio se realizaron 264 trasplantes y 118 pacientes necesitaron ser admitidos a UCIP. Cuatro pacientes permanecieron menos de 24 horas en UCIP, siendo excluidos del estudio. Por lo tanto, el análisis final incluyó 114 niños (Tabla 1) (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Figura 1. Admisiones a UCIP según tipo de trasplante (N=114)

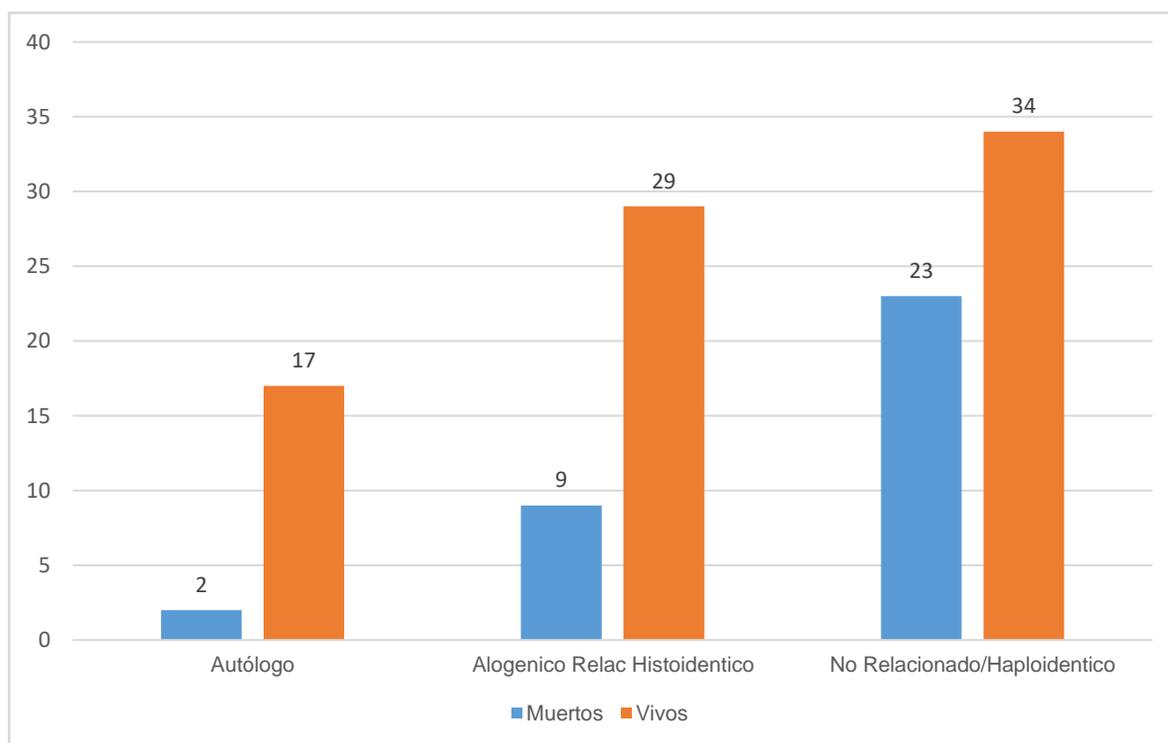


Figura 1: Análisis descriptivo en gráfico de barras sobre los tipos de trasplante realizados y su distribución en tres grupos: autólogo, alogénico relacionado (histoidéntico) y no relacionado/haploidéntico (donante alternativo/otros trasplantes)

De los 114 pacientes, 19 (17%) recibieron un trasplante autólogo, 38 (33%) fueron trasplantes alogénicos relacionados histoiénticos mientras que 57 (50%) recibieron trasplantes de donantes alternativos (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). En este último grupo se incluyeron trasplantes haploidénticos (n=14), alogénicos no relacionados de cordón (n=21), sangre periférica (n=7) y médula ósea (n=15).

La mortalidad fue del 29% (n=34). Entre estos pacientes, 2 recibieron un trasplante autólogo, 9 trasplante alogénico relacionado y 23 trasplante de donante alternativo.

La sepsis fue la causa más frecuente de ingreso en la UCIP (68% [n=77]) — con rescate del germen en 64 pacientes— seguido de la insuficiencia respiratoria en el 22% (n=26). Sin embargo, de los 114 ingresos el 39% (n=45) desarrolló insuficiencia respiratoria requiriendo VMI en algún momento de su estancia.

En cuanto a los diagnósticos de enfermedad de base las leucemias (linfoides y mieloides) fueron los más frecuentes, mientras que las enfermedades no oncológicas (enfermedades metabólicas y de depósito e inmunodeficiencias) fueron los menos frecuentes.

Tabla 1. Características de la población (N=114)

Característica	Valor
Tipo de trasplante, n (%)	
Autólogo	19 (16,7)
Alogénico relacionado	42 (36,8)
Donante alternativo	53 (46,5)
Edad en años, mediana (rango)	10 (1-19)
Edad en meses, n (%)	
<24 meses	45 (41)
24-60 meses	33 (31)
>60 meses	31 (28)
Sexo, n (%)	
Masculino	63 (55)
Femenino	51 (45)
PIM 2 Score, mediana (rango)	12 (0,33-70,47)
Días desde TPH al ingreso UCIP, mediana (rango)	21 (14-68)
Estancia hospitalaria en días, mediana (rango)	24 (3-121)
Estancia en UCIP en días, mediana (rango)	9 (3-29)
Mortalidad de pacientes admitidos en UCIP, n (%)	34 (29)
Diagnósticos, n (%)	
Enfermedad oncológica	
Leucemia linfoblástica aguda	30 (26,3)
Leucemia mieloide aguda	30 (26,3)
Aplasia medular	16 (14)
Tumores sólidos	24 (21,1)
Enfermedad no oncológica	
Enfermedad metabólica	9 (7,9)

Característica	Valor
Inmunodeficiencias	2 (1,8)
Enfermedades de depósito (tesaurismosis)	3 (2,6)
Desnutrición previa al TPH, n (%)	42 (37)
Quimioterapia mieloablativa previa a la admisión en UCIP, n (%)	48 (42)
Ventilación mecánica invasiva, n (%)	45 (39)
Sepsis, n (%)	77 (68)

Tabla 1. Se describen las características de la población de estudio. Se utilizaron porcentajes y medidas centrales como mediana con su dispersión en rangos.

PIM 2 (*Pediatric Index of Mortality 2*); TPH (trasplante de progenitores hematopoyéticos); UCIP (unidad de cuidados intensivos pediátricos).

De esta manera, se pudo confeccionar una tabla de análisis univariado general (Tabla 2). En el análisis destacamos que las variables enfermedad oncológica, trasplante de donante alternativo, neutropenia febril, sexo masculino, viremia por CMV, FMO, necesidad de VMI, EICH, desnutrición previa al TPH y quimioterapia mieloablativa previa al ingreso en UCIP se asociaron con una mayor mortalidad. Además, mediante el análisis univariado tomando como población de referencia a la sometida a trasplante autólogo en comparación con aquella que recibió trasplante histoidéntico u otros trasplantes y en comparación con aquella que recibió regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida o mieloablativos, se demostró que los pacientes que recibieron trasplante de donante alternativo y quienes recibieron regímenes de acondicionamiento mieloablativos presentaron mayor mortalidad (Tabla 3).

Tabla 2. Análisis univariado - Ingreso a UCIP

Variables	OR	IC 95%	P
Enfermedad oncológica	3,24	2,798-5,34	0,014
Trasplante de donante alternativo	2,12	1,87-4,07	0,02
Neutropenia febril	2,139	1,239-9,337	0,041
Edad <24 meses	1,24	0,429-5,981	0,050
PIM 2 Score	1,28	0,78-3,34	0,23
Sexo masculino	1,752	1,0292-2,678	0,038
Infección por CMV (viremia)	0,525	0,674-1,735	0,019
FMO	2,017	1,654-4,701	0,03
Ventilación mecánica invasiva	2,34	1,17-5,23	0,034
EICH	1,478	1,892-4,782	0,021
Desnutrición previa al TPH	2,56	1,324-12,05	0,045
Quimioterapia mieloablativa previa al ingreso en UCIP	0,65	2,26-7,07	0,011

Tabla 2: Resultados del análisis univariado entre cada variable de riesgo y la variable mortalidad mediante la medida de asociación *odds ratio* (OR) con su respectivo intervalo de confianza al 95% (IC 95%) y su valor de probabilidad (p-valor). Se establecieron valores de $p < 0,05$ como asociación estadísticamente significativa.

OR (*odds ratio*); IC (intervalo de confianza); PIM 2 (*Pediatric Index of Mortality 2*); CMV (Citomegalovirus); FMO (fallo multiorgánico); EICH (enfermedad de injerto contra huésped); TPH (trasplante de progenitores hematopoyéticos); UCIP (unidad de cuidados intensivos pediátricos).

Tabla 3. Análisis Univariado - Tipo de trasplante y régimen de acondicionamiento tomando como referente “Trasplante Autólogo”

Variables	OR	IC 95%	P
Trasplante autólogo (referente)	.	.	.
Relacionado histoiéntico	0,67	0,78-1,21	0,43
Otros trasplantes (donante alternativo)	3,21	1,98-9,87	0,00
Régimen de acondicionamiento			
Trasplante autólogo (referente)	.	.	.
1. Alogénico RIC	1,09	0,67-1,72	0,42
2. Alogénico mieloablativo	2,39	1,65-5,35	0,012

Tabla 3. Se tomó como población de referencia a la sometida a trasplante autólogo en comparación con trasplante histoiéntico/otros trasplantes y en comparación con los regímenes de acondicionamiento de quimioterapia de intensidad reducida o mieloablativa. Se utilizó el *odds ratio* (OR) como la medida de asociación de riesgo de mortalidad con su respectivo intervalo de confianza al 95% (IC 95%) y su valor de probabilidad (p-valor). Se establecieron valores de $p < 0,05$ como asociación estadísticamente significativa.

OR (*odds ratio*); IC (intervalo de confianza); RIC (*reduced-intensity conditioning*).

Como mencionamos en el apartado de análisis estadístico (sección 4.3), se realizó un análisis multivariado para construir un modelo predictivo de mortalidad. El análisis demostró que las variables EICH, con OR = 2,23 (IC 95%: 1,92-2,98); trasplante de donante alternativo, con OR = 1,58 (IC 95%: 1,14-2,17); desnutrición previa al TPH, con OR = 1,78 (IC 95%: 1,22-3,89) y VMI, con OR = 2,47 (IC 95%: 1,39-5,73), tuvieron una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad (Tabla 4). Mediante este análisis dichas variables expresan su asociación independiente con la variable de resultado “Mortalidad”.

Tabla 4. Análisis de regresión logística multivariada

Modelo predictivo de mortalidad			
Factores de riesgo	OR	IC 95%	P
EICH	2,23	1,92-2,98	0,03
Trasplante de donante alternativo	1,58	1,14-2,17	0,04
Desnutrición previa al TPH	1,78	1,22-3,89	0,02
Ventilación mecánica invasiva	2,47	1,39-5,73	0,01

Tabla 4: Análisis de regresión logística multivariado en el que cada una de las variables regresoras se relaciona con su variable de resultado “Mortalidad” mediante la medida de asociación de riesgo *odds ratio* (OR) con su respectivo intervalo de confianza al 95% (IC 95%) y su valor de probabilidad (p-valor). Se establecieron valores de $p < 0,05$ como asociación estadísticamente significativa.

OR (*odds ratio*); IC (intervalo de confianza); EICH (enfermedad de injerto contra huésped).

Dado que la literatura reporta una mortalidad de entre 31 y 71% (16) (18), asumimos como referencia una mortalidad esperada del 57% y un error alfa del 0,05. El poder de nuestra muestra para una incidencia de 29% (IC 95% 21,6%- 39,1%) es superior al 90%.

Por otro lado, el registro de 34 eventos en la variable de resultado (mortalidad) permitió incluir 4 variables en el modelo de regresión logística múltiple. Asumiendo la inclusión de una variable regresora por cada 5 eventos (muerte) hubiésemos podido incluir hasta 6 variables si las mismas hubiesen arrojado una asociación estadísticamente significativa con la variable de resultado.

Asumiendo como válido un valor de área bajo la curva mayor a 0,5, este modelo demostró una capacidad de discriminación óptima (área bajo la curva de

sensibilidad y especificidad de 0,83 [IC 95% 0.79-0.84.] (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Figura 2. Curva ROC del modelo predictivo de mortalidad

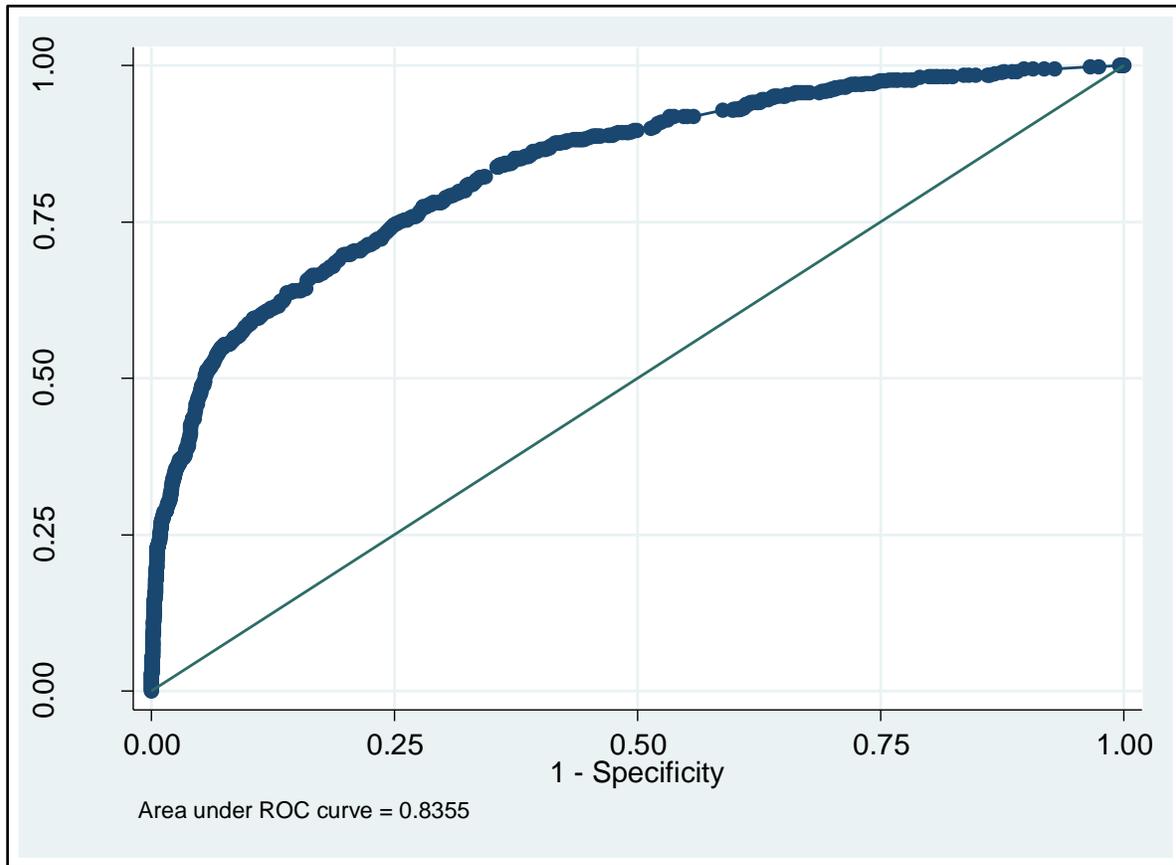


Figura 2 : Evaluación del modelo en cuanto a su sensibilidad y especificidad por medio del análisis del área bajo la curva, cuyo valor fue de 0.83 con un intervalo de confianza al 95% (IC 95%) entre 0.79-0.84.

7.2. Desnutrición

En esta población observamos una incidencia de desnutrición del 37% (n=42), con el hallazgo de hipoalbuminemia previo ingreso a UCIP en 53 niños (46.5%).

Como se describió en el apartado anterior, la desnutrición previa al TPH se asoció de manera estadísticamente significativa con la mortalidad en nuestra población de estudio, no solo en el análisis univariado (Tabla 2) sino también en el análisis de regresión logística multivariada (Tabla 4) que ha formado parte del modelo predictivo de mortalidad.

Los niños con desnutrición previa al TPH también fueron más propensos a ser asistidos con AVM con presión positiva que aquellos con nutrición óptima y tuvieron estancia en UCIP y estancia hospitalaria total más prolongadas. Se constató que 36 de ellos (86%) recibieron ventilación mecánica tanto invasiva como no invasiva en algún momento de su internación, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. No obstante, cabe destacar que no se han encontrado diferencias sobre la permanencia en AVM entre ambos grupos (Tabla 5).

Tabla 5. Análisis Univariado - Grupos “Desnutrición” y “Control”

	Desnutrición (n=42)	Control (n=72)	P
Mortalidad, n (%)	23 (55)	11 (15)	0,023
Necesidad de AVM, n (%)	36 (86)	9 (13)	0,001
Edad en meses, mediana (rango)	34 (14-168)	72 (23-186)	0,054
Estadía en AVM (días), mediana (rango)	3 (1-6)	5 (2-12)	0,61
PIM 2 Score, mediana (rango)	14 (0,28-73,41)	6 (0,51-16,15)	0,013
Estadía hospitalaria total en días, mediana (rango)	37 (3-62)	19 (14-29)	0,046
Estadía en UCIP en días, mediana (rango)	22 (3-29)	12 (6-18)	0,0476
Días de TPH hasta ingreso UCIP, mediana (rango)	18 (14-57)	22 (16-68)	0,72
Trasplante autólogo, n (%)	2 (4,8)	17 (23,6)	0,091
Trasplante alogénico histoiéntico, n (%)	12 (28,6)	30 (41,7)	0,053
Trasplante alogénico donante no relacionado/haploidéntico, n (%)	28 (66,6)	25 (34,7)	0,074
Quimioterapia mieloablataiva previa a la admisión a UCIP, n (%)	28 (66,7)	20 (27,8)	0,067
Sepsis, n (%)	24 (57)	33 (46)	0,113

Tabla 5: Se describe la relación entre cada variable con el estado nutricional (grupo “Desnutrición” y grupo control [“No desnutrición”]). Se utilizaron porcentajes y medidas centrales como mediana con su dispersión en rangos. Se establecieron valores de $p < 0,05$ como asociación estadísticamente significativa.

AVM (asistencia ventilatoria mecánica); PIM 2 (*Pediatric Index of Mortality 2*); UCIP (unidad de cuidados intensivos pediátricos); TPH (trasplante de progenitores hematopoyéticos).

Cuando analizamos la relación entre la hipoalbuminemia y la necesidad de intervenciones mayores en cuidados críticos, observamos una asociación estadísticamente significativa con todas las variables salvo con ECMO y terapias de reemplazo renal. Este hecho puede explicarse por tratarse de pocos casos aislados (Tabla 6).

Tabla 6. Hipoalbuminemia e intervenciones mayores críticas en UCIP

Intervenciones mayores críticas	Cohorte completa (N=114)	Hipoalbuminemia (n=53)	Albumina normal (n=65)	P
Mortalidad	34	28	6	0,001
AVM	45	37	8	0,001
Drogas vasoactivas	69	41	28	0,012
Terapias de reemplazo renal	2	1	1	NS
ECMO	3	1	2	NS

Tabla 6: Análisis univariado entre hipoalbuminemia y necesidad de intervenciones mayores en UCIP.

Se establecieron valores de $p < 0,05$ como asociación estadísticamente significativa.

AVM (asistencia ventilatoria mecánica); NS (no significativa); ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*).

Tal como vimos en la regresión logística multivariada anterior (Tabla 4) la variable desnutrición tuvo una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad, junto a las variables EICH, trasplante de donante alternativo y necesidad de ventilación mecánica invasiva.

Profundizando sobre el hallazgo de la problemática nutricional en esta población, se decidió ampliar la evaluación de los pacientes que sobrevivieron a la

internación en cuidados críticos confeccionando un análisis de sobrevida mediante un seguimiento a 600 días del TPH. En el mismo podemos observar que la desnutrición sigue siendo un factor de riesgo de mortalidad junto con la recaída de la enfermedad de base y a la edad menor de 24 meses (Tabla 7).

Tabla 7. Análisis de Sobrevida (Regresión de Cox)

Factores de riesgo	HR	IC 95%	P
Trasplante no relacionado	0,68	0,32-1,44	0,32
Recaída de la enfermedad de base	1,58	1,14-2,17	0,045
Desnutrición	7,201	3,24-16,07	0,001
Edad <24 meses	2,161	1,04-4,464	0,037

Tabla 7: Análisis de sobrevida utilizando al *hazard ratio* (HR) como asociación de riesgo de mortalidad a 600 días del trasplante, con su respectivo intervalo de confianza al 95% (IC 95%) y su respectivo valor de probabilidad (p-valor). Se establecieron valores de $p < 0,05$ como asociación estadísticamente significativa.

HR (*hazard ratio*); IC (intervalo de confianza).

Con las respectivas asunciones del seguimiento de estos pacientes, se realizaron curvas de sobrevida sobre desnutrición y edad menor a 24 meses (y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Figura 3. Análisis de sobrevida - Variable "Desnutrición"

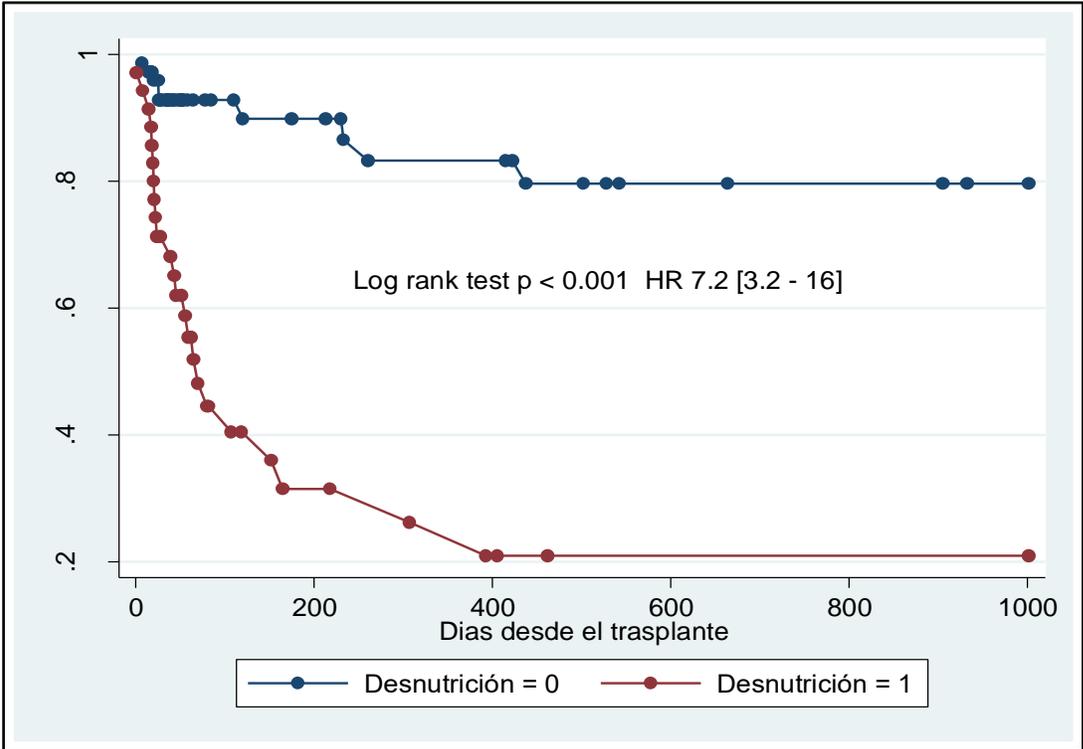


Figura 3: Curva de sobrevida (Kaplan Meier) a 600 días del trasplante. Se analizan las variables "Desnutrición presente" (1) y "Desnutrición ausente" (0) como nutrición óptima

Figura 4. Probabilidad de sobrevida por subgrupo de edad

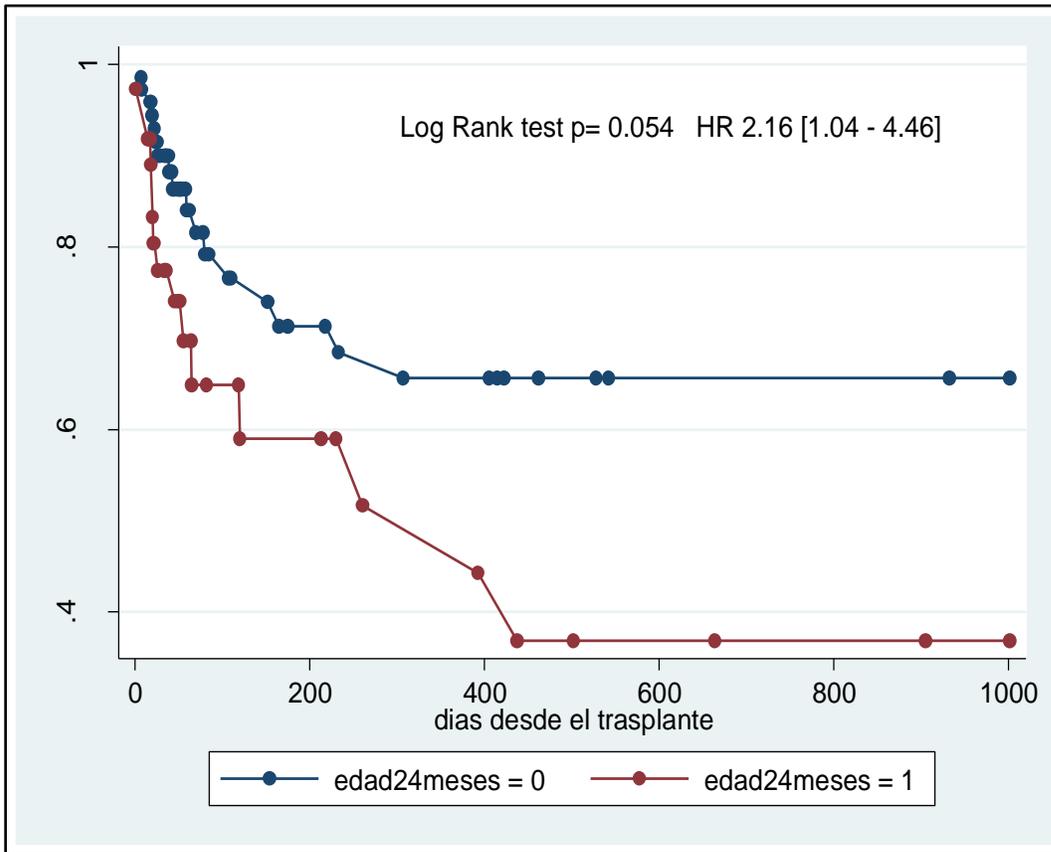


Figura 4: Curva de sobrevida (Kaplan-Meier) a 600 días del trasplante. Se analizan las variables “edad <24 meses” (1) y “edad >24 meses” (0)

7.3. Asistencia ventilatoria mecánica

Si bien como se describió en la sección 7.1, la sepsis fue la causa más frecuente de ingreso a UCIP en nuestra cohorte (68% [n=77]), la segunda causa fue la insuficiencia respiratoria en el 22% (n=26) de las admisiones.

De los 114 ingresos a UCIP el 39% (n=45) desarrolló insuficiencia respiratoria requiriendo VMI con presión positiva invasiva en algún momento de su estancia. La mortalidad de este subgrupo fue de 64% (n=29). Aunque el soporte en UCIP fue muy efectivo, la mortalidad se mantuvo en valores cercanos a los reportados por

otros centros de alta complejidad (2) (3) (4). Las diferencias entre los pacientes ventilados y no ventilados se describen en la Tabla 8.

El modo ventilatorio más utilizado fue el volumen control (VC) en 39 (87%) de los pacientes mientras que el modo presión control se utilizó en 6 (13%). No encontramos diferencias de mortalidad entre ambos grupos.

Se realizaron 58 pruebas de ventilación espontánea en el contexto de desconexión y destete de la ventilación mecánica. Un total de 46 niños pasaron la prueba y se concretaron 41 extubaciones exitosas. De los 5 fracasos de extubación, uno se debió a estridor laríngeo y 4 se debieron a fallo de la bomba muscular.

En cuanto al soporte con VNI, 18 niños requirieron interfase total (bucal-nasal) y 2 necesitaron máscara nasal. De ellos, 10 necesitaron VMI posteriormente. La mortalidad de los niños que pasaron de modalidad VNI a VMI fue del 80% (n=8). De los pacientes que permanecieron en VNI, solo falleció un niño que se encontraba en cuidados paliativos.

La mediana global de tiempo en VNI fue de 5 días (rango: 1-7 días). La mediana de tiempo en VNI de los niños que nunca requirieron VMI fue de 3 días (rango 2-9 días). No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la duración de VNI entre ambos grupos.

Se realizó un análisis univariado con los datos de los 45 niños que requirieron VMI con presión positiva en los periodos 2005-2015 y 2015-2019; es decir antes y después del Consenso sobre Distrés Respiratorio Pediátrico (PARDIE/PALICC [*Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology/Paediatric Acute Lung Injury Consensus Conference*]) (39) (40). Este consenso mundial estableció las bases de la estrategia ventilatoria protectora en

pediatría. Tras el análisis se observó una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad y el empleo de quimioterapia de acondicionamiento mieloablativa previa a la admisión en UCIP entre ambos periodos. Si bien también se observa una diferencia importante en los días en ventilación mecánica esta no ha sido significativa (Tabla 9).

Tabla 8. Análisis univariado - Grupos “AVM” y “no AVM”

Variable	AVM (n=45)	No AVM (n=69)	<i>P</i>
Tipo de trasplante, n (%)			
Trasplante autólogo	6 (13,3)	13 (18,8)	0,21
Trasplante alogénico relacionado	8 (17,8)	34 (49,3)	0,048
Trasplante de donante alternativo	31 (68,9)	22 (31,9)	0,13
Edad en años, n (%)	5 (1-19)	12 (1-15)	0,27
Edad en meses, n (%)			
<24 meses	29 (64,4)	18 (26,1)	0,061
24-60 meses	7 (15,6)	26 (37,7)	0,039
<60 meses	9 (20)	25 (36,2)	0,045
Sexo, n (%)			
Masculino	24 (53,3)	39 (56,5)	0,09
Femenino	21 (46,7)	30 (43,5)	0,071
PIM 2 Score, mediana (rango)	12 (0,33-70,47)	9 (0,89-25,58)	0,045
Días desde TPH al ingreso UCIP, mediana (rango)	16 (14-41)	29 (19-68)	0,082
Estancia hospitalaria en días, mediana (rango)	29 (31-121)	15 (3-81)	0,037
Estancia en UCIP en días, mediana (rango)	21 (11-25)	7 (3-29)	0,023
Mortalidad de pacientes admitidos en UCIP, n (%)	29 (64,4)	5 (7,2)	0,0012

Variable	AVM (n=45)	No AVM (n=69)	P
Diagnósticos, n (%)			
Enfermedad oncológica			
Leucemia linfoblástica aguda	9 (20)	21 (30,4)	NS
Leucemia mieloide aguda	16 (35,6)	14 (20,3)	NS
Aplasia medular	10 (22,2)	6 (8,7)	NS
Tumores sólidos	6 (13,3)	18 (26,1)	NS
Enfermedad no oncológica			
Enfermedad metabólica	2 (4,4)	7 (10,1)	NS
Inmunodeficiencias	1 (2,2)	1 (1,4)	NS
Enfermedades de depósito (tesaurismosis)	1 (2,2)	2 (2,9)	NS
Desnutrición previa al TPH, n (%)	23 (51,1)	19 (27,5)	0,67
Quimioterapia mieloablativa previa a la admisión en UCIP, n (%)	26 (57,8)	22 (31,9)	0,16
Uso de drogas inotrópicas/vasopresoras	45 (100)	21 (30,4)	0,032
Sepsis, n (%)	41 (91,1)	32 (46,4)	0,089

Tabla 8: En el análisis univariado se describe la relación de las variables presentes en las ordenadas entre los pacientes que requirieron asistencia ventilatoria mecánica (AVM) y aquellos que no (no AVM). Se utilizaron porcentajes y medidas centrales como mediana con su dispersión en rangos. Se establecieron valores de $p < 0,05$ como asociación estadísticamente significativa.

AVM (asistencia ventilatoria mecánica); NS: no significativo; PIM 2 (*Pediatric Index of Mortality 2*); TPH (trasplante de progenitores hematopoyéticos); UCIP (unidad de cuidados intensivos pediátricos).

Tabla 9. Diferencias sobre la ventilación mecánica pre- y post- consenso PALICC**(n=45)**

Período	2005-2015	2015-2019	P
Ventilados, n (%)	27 (60)	18 (40)	0,065
Modalidad VC, n (%)	22 (48,9)	17 (37,8)	0,119
Mortalidad, n (%)	22 (48,9)	7 (15,6)	0,02
Drogas vasopresoras, n (%)	27 (60)	18 (40)	0,251
Desnutrición previa TPH, n (%)	13 (28,9)	10 (22,2)	0,143
Sepsis, n (%)	25 (55,6)	16 (35,6)	0,071
Quimioterapia mieloablativa previa a la admisión en UCIP, n (%)	21 (46,7)	5 (11,1)	0,04
Días de ventilación mecánica, mediana (rango)	9 (4-20)	2 (1-18)	0,058
Estancia en UCIP, mediana (rango)	22 (15-25)	14 (11-18)	0,089
Estancia hospitalaria, mediana (rango)	35 (32-121)	28 (3-85)	0,231

Tabla 9: En el análisis univariado se describe la relación de las variables presentes en las ordenadas entre los periodos 2005-2015 y 2015-2019. Se utilizaron porcentajes y medidas centrales como mediana con su dispersión en rangos. Se establecieron valores de $p < 0,05$ como asociación estadísticamente significativa.

PALICC (*Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference*); VC (volumen control); TPH (trasplante de progenitores hematopoyéticos); UCIP (unidad de cuidados Intensivos pediátricos).

8. Discusión de los resultados obtenidos

8.1. Discusión general

La mortalidad de nuestra cohorte fue relativamente baja (29%) en comparación con la informada por otros grupos. Sin embargo, en estos trabajos la EICH, el trasplante de donante alternativo, la desnutrición previa al TPH y la necesidad de VMI también fueron factores de riesgo de mortalidad (18) (17).

Aunque más trabajos se han centrado en los factores de riesgo de mortalidad de los niños con TPH, la presente tesis es el primero en evaluarlos en Latinoamérica. Además, se elaboró un modelo predictivo de mortalidad que mostró una capacidad de discriminación óptima cuando se evaluó su sensibilidad y especificidad.

Consideramos que los resultados del presente estudio pueden aportar un conocimiento importante en los cuidados críticos oncológicos pediátricos y que la difusión de nuestros hallazgos puede contribuir a comprender los principales problemas de la evolución de los niños con TPH que ingresan en las unidades de cuidados intensivos de Latinoamérica y otras regiones con países de ingresos medianos y bajos (42). Otros centros de reconocido prestigio en el cuidado de pacientes oncológicos, como el hospital *Saint Jude* (Memphis, Tennessee, EE. UU), han valorado y tomado en cuenta nuestros trabajos para relanzar el programa de cuidados críticos globales (*Critical Global Care*), que tiene por objetivo mejorar la calidad de atención de los niños con cáncer en cuidados críticos (8).

Más allá de la repercusión de la presente tesis, debemos contrastar nuestros resultados con la bibliografía de referencia en esta disciplina.

A semejanza de nuestro trabajo, una revisión retrospectiva de bases de datos de 7 años de duración que incluyó a 155 niños con TPH admitidos en una UCIP concluyó que la enfermedad de base, las infecciones posteriores al TPH, la necesidad de ventilación mecánica y el tipo de quimioterapia fueron factores asociados con una mayor mortalidad. En el mismo trabajo se destacó a la EICH aguda como el mayor factor predictivo de FMO y se mencionó que si el pulmón fue el primer órgano en fallar, se lo considera un factor predictivo independiente de alta mortalidad (15).

Un estudio multicéntrico realizado en 128 unidades de cuidados críticos pediátricos de 26 países concluyó que los centros que aceptan a pacientes con TPH cuadruplican su mortalidad. En este trabajo, la causa concurrente de muerte más relevante fue la sepsis aunque también enfatizaron la susceptibilidad de adquirir una neumonía asociada a la ventilación mecánica (26).

Las infecciones virales, bacterianas y micóticas (particularmente las provocadas por *Pneumocystis jirovecii*) son responsables del 90% de los ingresos en cuidados críticos. El principal factor asociado al incremento de la mortalidad en estos pacientes es la necesidad de VMI (17) (43) (35). Un estudio que involucró a 260 pacientes admitidos en una UCIP después de recibir un TPH, demostró una sobrevida al alta del 48% de los niños que requirieron VMI. También destacó que la sobrevida se redujo al 35% en aquellos pacientes que necesitaron soporte ventilatorio invasivo en más de una oportunidad (extubación fallida o reingresos programados a VMI) (20).

El presente estudio demostró que la desnutrición previa al TPH es un factor predictivo independiente de mortalidad en niños que ingresan a una UCIP tras el

trasplante. Este hallazgo fue una novedad para el ámbito de los cuidados críticos oncológicos pediátricos, captando el interés de los principales centros del mundo que tratan a esta población. A diferencia de lo que acontece en EE. UU y Europa, la desnutrición es un problema presente en Latinoamérica y otras regiones con países de ingresos medianos y bajos. Hasta el momento, nunca se había demostrado de forma tan fehaciente que los niños desnutridos con TPH tienen un mayor riesgo de muerte al ingresar en una unidad de cuidados críticos en comparación con el resto de la población (28) (44).

Es importante destacar que los estudios en esta línea de investigación se han desarrollado en países de ingresos altos cuyo contexto no se ajusta al de los países de ingresos medios y bajos como el nuestro. Por lo tanto, nuestro trabajo surgió con el desafío de realizar estudios locales que puedan reproducirse en contextos similares, no solo en Latinoamérica, sino también en Asia y África. La UCIP del Hospital Universitario Austral no solo recibe a niños de Argentina, sino también de otros países de Latinoamérica como Perú, Ecuador Bolivia, Paraguay, Uruguay, Colombia, El Salvador, Haití, República Dominicana, Trinidad y Tobago, Honduras y Nicaragua. Si bien demostramos que la desnutrición es un factor predictivo independiente de mortalidad en nuestra cohorte, consideremos que la concurrencia de otras variables que determinan el ingreso de un paciente desnutrido a cuidados críticos o las complicaciones inherentes a su estancia en una UCIP (ventilación mecánica, entre otras) incrementan notoriamente su mortalidad.

Los niños con cáncer suelen desarrollar desnutrición como consecuencia de los tratamientos de quimioterapia muy prolongados y los episodios de neutropenia febril con largas estancias hospitalarias. Si estos niños ingresan a un periodo de

acondicionamiento pretrasplante en estado de desnutrición, los riesgos de mala evolución se incrementan. Esto no sucede en países de ingresos altos, por lo cual los datos que recabados en esta tesis son de relevancia para la especialidad, ya que pueden aplicarse no solo a Latinoamérica sino también a otras regiones con contextos socioeconómicos semejantes. Un estudio reciente llevado a cabo en Nicaragua con un gran número de pacientes oncológicos mostró una alta prevalencia de desnutrición en esta población. Además, estableció que los niños con desnutrición al momento del diagnóstico de cáncer experimentaron tanto un aumento de la morbilidad relacionada con el tratamiento y del abandono del mismo como una menor sobrevida (43).

La desnutrición suele retrasar la quimioterapia, incrementa el riesgo de infecciones, retrasa la cicatrización de heridas y escaras, deteriora la calidad de vida y reduce tanto la tolerancia como la respuesta al TPH (45). En línea con nuestros hallazgos, otros grupos observaron la importancia de la desnutrición en la evolución de los niños con cáncer, sugiriendo que las intervenciones de recuperación nutricional previas al TPH en los pacientes de alto riesgo pueden mejorar la morbilidad y mortalidad. Dichas intervenciones podrían resultar altamente costo-efectivas al disminuir los efectos tóxicos de la quimioterapia y regímenes de acondicionamiento pretrasplante, redundando en una mejora de la sobrevida (46) (45) (17).

Es necesario mencionar que los niños con desnutrición que requieren ventilación mecánica tienen un mayor riesgo de sufrir neumonía asociada a la ventilación y dificultades para un óptimo destete de esta a causa de una bomba muscular deficiente. El retraso en el retiro de la ventilación mecánica resulta en

estancias más prolongadas en las unidades de cuidados críticos (35) (46) (18) (35) (29). Además, la ventilación mecánica tiene un impacto regional considerable en la mortalidad. Aunque se han mejorado las estrategias ventilatorias, el requerimiento de AVM sigue siendo un factor pronóstico de relevancia.

Habiendo demostrado que la desnutrición previa al TPH es un factor predictivo independiente de mortalidad en niños que ingresan en una UCIP tras el trasplante, consideramos que los futuros protocolos de TPH deberían incluir recomendaciones para evaluar y monitorizar el estado nutricional de estos niños y un plan estandarizado de recuperación nutricional antes de iniciar la terapia de acondicionamiento pretrasplante.

El presente estudio tiene varias fortalezas, incluyendo una duración de 15 años, la diversidad de países de Latinoamérica representados en la muestra y el poder metodológico. Además, los análisis presentados se realizaron con datos de pacientes con TPH ingresados en la UCIP del Hospital Universitario Austral, un centro de trasplante de progenitores hematopoyéticos de referencia que cumple con políticas de calidad validadas a nivel internacional a través de acreditaciones de la *Joint Commission International* (JCI) (47) y cuenta con interconsultores pediátricos de relevancia y la tecnología biomédica más avanzada. Por lo tanto, los resultados ofrecen una visión precisa de la práctica clínica real para el manejo de esta población en un centro de referencia de Latinoamérica.

Los resultados de este trabajo deben interpretarse teniendo en cuenta algunas limitaciones como el tamaño de la muestra y la realización en un único centro, puesto que no reflejan la variabilidad de un estudio multicéntrico. Por lo tanto, los hallazgos del modelo predictivo de mortalidad deberían verificarse en

muestras más amplias y en diferentes centros para aumentar su validez externa. Con este fin, se ha planteado la posibilidad de desarrollar estudios multicéntricos en el futuro. En el año 2021, tras la difusión de los resultados de la presente tesis, se organizó un grupo de trabajo sobre cuidados críticos de niños con cáncer en la Sociedad Latinoamericana de Cuidados Intensivos Pediátricos (SLACIP) que apoya el mencionado proyecto.

Como especialistas en cuidados críticos oncológicos, nuestra formación se basa en la evidencia científica de mayor calidad y recibimos el soporte de programas como el *Global Critical Care* del hospital *Saint Jude* (Memphis, Tennessee, EE. UU). Sin embargo, estos programas se desarrollan en instituciones de países de ingresos altos y es en este punto donde cobra importancia la presente discusión. Estamos formados para buscar similitudes con estos países, pero no fuimos formados en las diferencias.

A pesar de los avances en el tratamiento de los pacientes que requieren un TPH e ingreso en una UCIP, aún persisten disparidades de sobrevida entre los países de ingresos altos y los de ingresos medianos y bajos porque es otra la realidad epidemiológica, económica y social.

El aumento progresivo de las unidades de oncología en Latinoamérica en los últimos años destaca la necesidad de recopilar datos regionales, de los que se carecía antes de esta tesis. Aún con las limitaciones expuestas, pero con el poder metodológico presentado, los resultados de la presente tesis, pueden ser la base para construir de un proyecto de investigación epidemiológica en común que permita validar nuestros hallazgos en una población más amplia y diversa y así

desarrollar protocolos de atención adecuados a las necesidades de los pacientes de nuestra región.

8.2. Desnutrición

El presente estudio demostró que la desnutrición previa al TPH es factor predictivo independiente de mortalidad en niños que ingresan a una UCIP tras el trasplante. Hemos descrito que el subgrupo de niños que reciben un trasplante no relacionado/haploidéntico tienen mayor riesgo a padecer infecciones y EICH. Todo esto aumenta el riesgo de desnutrición o puede profundizar una desnutrición preexistente, representando una seria amenaza para la recuperación. En otros estudios se ha inferido que las variables independientes predictivas de mortalidad podían ser la fuente progenitores hematopoyéticos o la ocurrencia de EICH, siendo la desnutrición una consecuencia de estas condiciones (48) (22). Sin embargo, en el presente estudio hemos podido demostrar el efecto independiente de la desnutrición que padecían los niños al comenzar la terapia de acondicionamiento sobre el riesgo de mortalidad. Podemos argumentar como causas la inmunosupresión secundaria al tratamiento mieloablativo y el mayor riesgo inflamatorio asociado con la hipoalbuminemia (42) (44).

Numerosos estudios han mencionado que los niños con desnutrición en AVM presentan un déficit de la bomba muscular, cuya función es necesaria para el destete y una alteración o desbalance de la compliancia torácica que favorece el riesgo de neumonía asociada a la ventilación. Existe evidencia que asocia a la diada desnutrición y AVM con un riesgo mayor de neumonía asociada a la ventilación (36) (35) (49) (44).

Si consideramos a la neumonía asociada a la ventilación como un marcador neto de la calidad de atención en las unidades de cuidados intensivos pediátricos, la nutrición óptima del niño en cuidados críticos es fundamental, sobre todo en aquellos más vulnerables, como los receptores de un TPH.

En líneas generales, los niños con cáncer tienen un mayor riesgo de déficit nutricional basal. Esto se debe en parte a la quimioterapia prolongada, los episodios de neutropenia febril asociados con periodos variables de internación y los efectos de la enfermedad. Las internaciones prolongadas privan a los pacientes de su hábitat y del contacto y contención de sus seres queridos. Además, los estudios invasivos a repetición y las múltiples interconsultas que prolongan la estancia hospitalaria llevan a desbalances nutricionales en una etapa de la vida en la que una alimentación equilibrada es imprescindible para el crecimiento y desarrollo. Cuando están internados los niños dejan de comer no solo por el hecho de estarlo, sino también por los efectos de la quimioterapia, las comorbilidades y como reacción de rebeldía ante una realidad inexplicable para ellos.

Cuando los niños que requieren un TPH se hospitalizan para iniciar la terapia de acondicionamiento pretrasplante, la valoración nutricional debe incluir la medición de los niveles de albumina sérica para detectar precozmente la hipoalbuminemia y optimizar el soporte enteral con sonda nasogástrica. La asociación de la hipoalbuminemia con la mortalidad demostrada en este trabajo, coincide con otros estudios realizados en niños (29) y en adultos (50). Ambos autores definen un valor menor a 3,1 g/dl como punto de corte crítico de mal pronóstico con óptima sensibilidad y especificidad.

En nuestra población, los pacientes admitidos en la unidad de cuidados críticos que presentaban hipoalbuminemia eran más propensos a requerir intervenciones mayores. No obstante, por la cantidad de variables de resultado (intervenciones mayores en UCIP) definidas en el análisis univariado, la muestra resultó insuficiente para realizar un análisis multivariado por lo que fue imposible determinar el efecto de confusión de otras variables concurrentes.

La fisiopatología de la hipoalbuminemia se relaciona estrechamente con la alteración de las presiones oncótica e hidrostática intravascular e intersticial, acarreado una importante sobrecarga de volumen, que acrecienta el trabajo mecánico pulmonar, aumenta la poscarga miocárdica y sobrecarga la función renal. Si sumamos que los niños con TPH no están exentos de toxicidad directa del tratamiento sobre estos órganos, reflexionaremos sobre cómo podría amplificarse el impacto de la hipoalbuminemia en los órganos mencionados.

La mejoría del estado nutricional previo al TPH podría reducir no solo la necesidad de intervenciones mayores en la UCIP, sino también el ingreso a cuidados críticos, debido al menor impacto de la sobrecarga hídrica en los sistemas respiratorio, cardiovascular y renal y en los fenómenos inflamatorios del sistema digestivo, en una población con riesgo alto de mucositis y tiflitis.

Es importante comentar el desarrollo de la inmunonutrición en la que se investiga el aporte de glutamina para disminuir la severidad y duración de la mucositis, como también el uso de probióticos para la EICH. Su seguridad se ha evaluado en diversos estudios piloto, pero se requiere evidencia más sólida y estudios de coste-efectividad para implementarla en los protocolos de TPH (51) (52).

En cuanto al seguimiento de nuestra cohorte a 600 días del TPH, los factores de riesgo de mortalidad fueron la recaída de la enfermedad de base, la desnutrición, y la edad menor de 24 meses. La falta de recuperación nutricional al egreso de la UCIP continuó siendo un factor independiente de riesgo en la curva de supervivencia.

8.3. Asistencia ventilatoria mecánica

Debido a que los pacientes que requirieron AVM fueron aquellos que presentaron mayor mortalidad, realizamos un análisis de su evolución, con el fin de determinar si existen parámetros específicos que permitan predecir su riesgo de muerte. Además, evaluamos los resultados de las nuevas modalidades de tratamiento en esta población, hecho que ha recibido escasa atención en la literatura hasta el momento (34) (18) (37) (53).

Los pacientes más graves según el sistema de puntuación PIM 2, requirieron un mayor uso de drogas vasoactivas junto a la ventilación mecánica. Este grupo permaneció más tiempo en el hospital y en la UCIP y tuvo mayor mortalidad que los pacientes que no requirieron AVM. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en el resto de los parámetros (desnutrición, quimioterapia mieloablative previa al TPH, entre otras), con excepción del trasplante no relacionado, aunque el número escaso de pacientes no permite aseverar una conclusión sólida.

Nuestro modelo predictivo demostró que la VMI es un factor predictivo independiente de mortalidad. Se asume universalmente que quienes reciben drogas vasoactivas y requieren AVM tienen peor pronóstico. En este punto, aunque la asociación entre drogas vasoactivas y ventilación mecánica pudo deberse a la gravedad de los pacientes, cabe mencionar las implicancias de las interacciones

cardiopulmonares que llevan al uso de fármacos inotrópicos en los niños con parámetros ventilatorios altos.

Es bien conocido que los niños con diagnóstico de enfermedades oncológicas y críticamente enfermos necesitan un cuidado especial al requerir ventilación con presión positiva. Esta transición puede resultar en un fallo cardiovascular por su limitada reserva cardiorrespiratoria al presentar disfunción cardiovascular, depleción intravascular, edema pulmonar y alto riesgo de sangrados. Optimizar los determinantes del gasto cardíaco y de la circulación pulmonar, ayuda a prevenir el colapso cardiocirculatorio (39).

La ventilación mecánica tiene por objetivo mejorar el gasto cardíaco y se basa en el hecho la presión positiva disminuye la presión ventricular transmural reduciendo la poscarga del ventrículo izquierdo. No obstante, cabe destacar que este efecto es deletéreo sobre el corazón derecho ya que disminuye el retorno venoso y aumenta las resistencias vasculares pulmonares, llevando al aumento de la poscarga ventricular derecha que demandará la utilización de fluidos y drogas vasoactivas. En pacientes sin cardiopatía de base, como nuestra población, predominan los efectos sobre el ventrículo derecho y, por tanto, suelen requerir soporte con drogas vasoactivas.

Cuando analizamos las causas determinantes de mortalidad en la población de estudio observamos que muchos factores de mortalidad son concurrentes y ejercen interacciones entre ellos: enfermedad de base, inmunosupresión, sepsis, EICH, anomalías electrolíticas, quimioterapia mieloablativa y desnutrición, entre otros. En línea con otros trabajos, la ventilación mecánica ha resultado un factor determinante de mortalidad independientemente del efecto de las otras covariables

(54).

Un estudio que involucró a 206 pacientes admitidos a UCIP después de recibir un TPH, informó una sobrevivencia del 48% al alta en aquellos niños que requirieron ventilación mecánica invasiva (20). Un estudio prospectivo liderado por Gestel *et al.*, destacó que el empeoramiento en la oxigenación con injuria pulmonar aguda es un factor excluyente de mortalidad (23).

Una complicación temida en la terapia intensiva es la neumonía asociada a la ventilación mecánica. Varios estudios epidemiológicos han descrito que la VMI incrementa el riesgo de dicha infección y, por tanto, la estancia en la UCIP y la mortalidad (55) (56) (53).

Dado el mayor riesgo global de infecciones de nuestra población, la VNI se impone en el manejo de estos niños. Ante la escasez de evidencia sobre el uso de VNI en pacientes con TPH en edad pediátrica, existe una tendencia a extrapolar los resultados de estudios con pacientes adultos inmunocomprometidos en los que el uso de VNI reduce las tasas de intubación e infección, la duración de la estadía en cuidados críticos y la mortalidad hospitalaria.

Si bien la VNI se impone como estrategia ventilatoria inicial, porque conlleva un menor riesgo global de mortalidad que la VMI, es necesario aclarar que en los estudios consultados se observó que el grupo con soporte invasivo había tenido una mayor puntuación de gravedad (57) (58).

Conocer las contraindicaciones de la VNI y basar nuestra decisión terapéutica en los potenciales factores de éxito y fracaso de esta modalidad ventilatoria en cada paciente, permite su uso racional y una permanencia óptima.

Las causas identificadas de fracaso de la VNI incluyen los altos

requerimientos de oxígeno, la sepsis severa, el aumento de requerimiento de fármacos inotrópicos, la dificultad de adaptación al método y/o la máscara de interfaz. Los indicadores de éxito se identifican rápidamente, entre 1 a 4 horas después del inicio de la VNI, al obtener una franca mejoría de la saturación de oxígeno y del índice PaO₂/FiO₂ junto a la disminución de las frecuencias cardíaca y respiratoria y (39) (40). Es primordial identificar al paciente que no responde a la VNI. La falta de mejoría de las constantes clínicas descritas son una indicación de intubación orotraqueal y VMI, dado que la prolongación del tiempo en VNI sin mejoría lleva a peores resultados (54).

En nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas de mortalidad entre los pacientes que requirieron VMI luego de VNI y aquellos que solo permanecieron en VMI. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse teniendo en cuenta el tamaño muestral reducido y que la mayor parte de los niños que pasaron de VNI a VMI fallecieron, pero presentaban otros factores concurrentes que aumentaban su riesgo de muerte.

Se ha inferido que la prolongación de la permanencia en VNI como estrategia para reducir el tiempo en VMI en aquellos pacientes que lo requieren, es un factor de riesgo asociado a mortalidad. Si bien no encontramos significación estadística para esa asociación en nuestra población, es probable que esto se deba al pequeño tamaño de la muestra. Basándonos en la relevancia clínica de esta asociación hemos propuesto la realización de estudios multicéntricos con una muestra más amplia de pacientes con estas características a fines de poder probar dicha asociación (58).

Muchos trabajos analizaron la triada de ventilación mecánica, uso de

fármacos vasopresores y terapias de soporte renal como variables excluyentes de mortalidad. El metaanálisis publicado por Saillard *et al.*, valoró 18 estudios en los que participaron 2342 pacientes encontrando que la necesidad de ventilación mecánica, el uso de vasopresores y de terapias de reemplazo renal aumentaban 12, 6 y 4 veces el riesgo de mortalidad, respectivamente (57).

La lesión pulmonar más grave es el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), que resulta de lesión directa de la barrera alveolo capilar y que se presenta con una alteración de la relación ventilación perfusión de tipo cortocircuito (*shunt*). La gravedad de la lesión pulmonar se estratifica siguiendo las definiciones e índices establecidos por el consenso PALICC (38).

La estrategia ventilación a utilizar es protectora y consiste en la administración de volumen corriente bajo (4-6 ml/kg del peso corporal ideal) y la optimización del reclutamiento alveolar con presión positiva al final de la espiración, también conocida como PEEP, por sus siglas en inglés (*positive end-expiratory pressure*), titulada según oxigenación y respuesta hemodinámica. Además, se utiliza una fracción inspirada de oxígeno menor a 60% para mantener los valores de presión meseta por debajo de los 28 cm de H₂O y una presión de conducción menor a 15 cm de H₂O. El objetivo de esta estrategia es minimizar el daño pulmonar de la ventilación mecánica y reclutar zonas del pulmón colapsado para permitir mejoras del intercambio gaseoso. Se permite cierto grado de hipoxemia e hipercapnia debiendo mantener un pH sanguíneo mayor a 7,2 y una adecuada oxigenación de los órganos diana.

De evolucionar el paciente a la hipoxemia refractaria en ventilación mecánica convencional, existe consenso para pasar a estrategias de rescate como la

ventilación en posición prono, la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO), el óxido nítrico (ON) inhalado y la ECMO. La instauración de estas estrategias de rescate debe ser considerada con el equipo de hematología y oncología y está supeditada a la experiencia del equipo tratante y a la disponibilidad de cada centro, siguiendo las pautas de bioética aplicables a cada caso.

Toda estrategia de rescate que se decida utilizar debe instaurarse precozmente para lograr una mejor supervivencia. En nuestra población, 3 pacientes fueron tratados con ECMO en el primer mes posterior al TPH (autólogo [n=1], relacionado [n=2]) de los cuales dos sobrevivieron. Esta experiencia en nuestro centro no permite llegar a ninguna conclusión.

En cuanto al proceso de desconexión de la ventilación mecánica y su posterior retirada, al igual que en los estudios consultados utilizamos la prueba de ventilación espontánea (tubo en T) que cuenta con sólida evidencia científica internacional en los cuidados intensivos. El resultado de esta prueba en niños en condiciones de extubación se define tras un tiempo de evaluación de entre 30 minutos y 2 horas, con una eficacia del 80% y alta sensibilidad y especificidad. En nuestra población el fracaso de la prueba fue del 10%, y la proporción de éxito fue acorde a la literatura consultada.

Diferentes estudios demostraron que aquellos pacientes que necesitaron soporte ventilatorio invasivo (extubación fallida o reingresos programados a VMI) en más de una oportunidad, presentaron una reducción del 35% en la sobrevida (20) (57) (36) (59) (38).

En cuanto a la relación entre la ventilación mecánica y la desnutrición, debemos destacar que el déficit nutricional afecta a la bomba muscular y por tanto

a la salida de la ventilación mecánica. Considerando estos conceptos, cuando un niño se encuentra en condiciones de extubación por haber superado la prueba de ventilación espontánea, el éxito es similar al resto de la población de niños internados en cuidados críticos. Vale decir que en un paciente oncológico que recibió un TPH, no tiene un riesgo añadido para el fracaso de la extubación (16) (60) (61).

El otro punto por considerar es la modalidad ventilatoria más utilizada en la población de estudio. Si bien encontramos que ha predominado el VC, nuestros datos son similares a los de la epidemiología mundial de la ventilación mecánica en niños. Al igual que en la población adulta, se observa un menor uso del modo presión control en la población pediátrica en comparación con la neonatal (40) (38). No podemos concluir que el modo VC tenga más beneficios en términos de reducción de la mortalidad que el modo presión control (40). Si bien las tendencias mundiales en cuidados intensivos pediátricos lideradas por Khemani *et al.*, llevan a preferir este modo junto con el volumen proporcionado ideal, que permiten una monitorización exhaustiva de la mecánica pulmonar, aún no se han demostrado sus ventajas sobre el modo presión control (39) (38). En nuestra población se usó la modalidad hegemónica utilizada en la población mundial de niños críticamente enfermos ventilados, sin encontrar diferencias de mortalidad por tratarse predominantemente de niños con diagnóstico de enfermedades oncológicas.

Luego de los consensos sobre ventilación mecánica en pacientes adultos con SDRA (ARDS Network/Berlín), se generaron redes de colaboración para el análisis de los datos sobre SDRA en niños y surgieron reuniones y grupos de trabajo que constituyeron en 2015 el inicio del consenso PALICC (39) (38). En el mismo se

definen estrategias de protección pulmonar y recomendaciones para la terapéutica ventilatoria en niños con mayor o menor grado de evidencia. Comparando los periodos 2005-2015 y 2015-2019 encontramos una reducción de la mortalidad y de los días de ventilación mecánica después de 2015. Sin embargo, la cantidad de niños que recibieron quimioterapia mieloablativa se redujo entre ambos periodos y la menor mortalidad podría deberse a ello. Este dilema no pudo ser resuelto en el presente trabajo, dado que para ello es necesaria una mayor población de niños con TPH en ventilación mecánica. Es interesante destacar un hallazgo clínicamente relevante, aunque no resultara estadísticamente significativo: la disminución de los días de ventilación mecánica entre ambos periodos. Un mayor tiempo sin ventilación mecánica favorece la sobrevida al disminuir el riesgo de infección asociada a la ventilación y mejorar tanto la interacción cardiopulmonar como la recuperación nutricional.

Para concluir la discusión sobre la AVM, observamos que la insuficiencia respiratoria representó la segunda causa de admisión a cuidados críticos en nuestra cohorte. La mortalidad de los niños que requirieron AVM fue mayor que la de aquellos que no necesitaron soporte ventilatorio. No encontramos diferencias estadísticamente significativas de mortalidad entre los niños que recibieron VNI y luego necesitaron VMI y aquellos que solo permanecieron VMI. Coincidiendo con el consenso sobre las estrategias ventilatorias protectoras, se observó una mejoría de la sobrevida después de 2015. Aquellos niños que superaron la prueba de ventilación espontánea no tuvieron mayor riesgo de fracaso de la extubación que la población universal de niños en cuidados críticos. Cuando la ventilación mecánica invasiva se asoció a otras terapias de soporte como el uso de drogas inotrópicas y

terapias de reemplazo renal, la mortalidad aumentó significativamente. No obstante, debemos tener en cuenta que los pacientes que reciben estas terapias padecen condiciones que aumentan el riesgo de muerte (coinfecciones y comorbilidades, entre otros).

9. Conclusiones generales del trabajo

Los resultados de este trabajo ofrecen una visión precisa de la práctica clínica real para el manejo de niños con TPH en un centro de referencia de Latinoamérica, con la relevancia de determinar las particularidades locales en la evolución de estos pacientes. Así, podemos concluir que:

- Los niños portadores de TPH tienen un alto riesgo de morir al ser admitidos en una UCIP.
- Nuestro estudio identificó variables de riesgo que definen la evolución de esta población en una muestra representativa de nuestra región.
- La EICH, el trasplante de donante alternativo, la desnutrición previa al TPH y la necesidad de VMI fueron factores de riesgo de mortalidad.
- Estudiamos en detalle el impacto de la desnutrición en la mortalidad de estos pacientes. La desnutrición provoca retraso del tratamiento, incrementa el riesgo de infecciones, retrasa la cicatrización de heridas y escaras, deteriora la calidad de vida y reduce tanto la tolerancia como la respuesta al trasplante.
- La desnutrición es frecuente en esta población como consecuencia de los tratamientos de quimioterapia muy prolongados, los episodios de neutropenia febril con largas estancias hospitalarias y la terapia de acondicionamiento previa al trasplante.
- El principal aporte de esta tesis fue sumar evidencia acerca de la desnutrición previa al TPH como factor predictivo independiente de mortalidad, no solo en la etapa inmediatamente posterior al trasplante sino también en el seguimiento tras el egreso de los cuidados críticos. La falta de recuperación

nutricional al alta de la UCIP continuó siendo un factor independiente de riesgo para la sobrevida a largo plazo.

- Pudimos demostrar que la hipoalbuminemia se asocia significativamente con una mayor mortalidad y constituye un factor de riesgo para el requerimiento de intervenciones mayores en cuidados críticos.
- La insuficiencia respiratoria representó la segunda causa de admisión a cuidados críticos y su desarrollo fue frecuente durante la internación de esta población en la UCIP.
- La mortalidad de los niños que requieren soporte ventilatorio mecánico después del TPH es elevada. No hubo diferencias estadísticamente significativas de mortalidad entre los niños que recibieron VNI y luego necesitaron VMI y aquellos que solo recibieron VMI.
- Los niños con TPH que superan la prueba de ventilación espontánea no tienen un mayor riesgo de fracaso de la extubación en comparación con la población general de niños en cuidados críticos.
- Encontramos una reducción de la mortalidad después de 2015, año en el que se instauró el consenso mundial de ventilación mecánica en pediatría (PALICC), siendo estos resultados similares a los de la población general de niños que ingresa a cuidados críticos y recibe VMI.
- Cuando la VMI se asoció a otras terapias de soporte como los fármacos inotrópicos y las terapias de reemplazo renal, la mortalidad aumentó significativamente.

- La presente tesis aporta datos que pueden ser utilizados para el manejo clínico de estos pacientes en centros de similares características en Latinoamérica.

10. Bibliografía

1. Breslow Michael J, Balawi Omar. Severity scoring in the critically ill: part 1-- interpretation and accuracy of outcome prediction scoring systems. *Chest*. 2012;141(1):245–52.
2. Arzeno NM et al. Designing optimal mortality risk prediction scores that preserve clinical knowledge. *J Biomed Inf*. 2015;56:145–56.
3. Aczon M et al. Dynamic Mortality Risk Predictions in Pediatric Critical Care Using Recurrent Neural Networks [Internet]. Available from: <https://arxiv.org/abs/1701.06675>
4. Timmers T et al. Intensive care performance: how should we monitor performance in the future. *World J Crit Care*. 2014;3(4):74–9.
5. Duke G et al. ANZROD, COPE 4 and PIM3: caveat emptor. *Crit Care Resuc*. 2014;16(3):155–7.
6. Fernandez A, Arias López M, Ratto M SS. Validación del índice pediátrico de mortalidad 2 (PIM2) en Argentina: un estudio prospectivo, multicéntrico, observacional. *Arch Arg Pediatr*. 2015;113(3):221–8.
7. Arias Lopez MP et al. Pediatric Index of Mortality 2 as a predictor of death risk in children admitted to pediatric intensive care units in Latin America: A prospective, multicenter study. *J Crit Care*. 2015;30(6):1324–30.
8. Arias A V. et al. Development and pilot testing of PROACTIVE: A pediatric onco-critical care capacity and quality assessment tool for resource-limited settings. *Cancer Med*. 2022;6:270–82.
9. Correa C et al. Increasing access to hematopoietic cell transplantation in Latin America: results of the 2018 LABMT activity survey and trends since 2012. *Bone Marrow Transpl*. 2022;57(6):881–8.
10. Agulnik A et al. Validation of a Pediatric Early Warning Score in Hospitalized Pediatric Oncology and Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(4):e146–53.
11. Caniza MA et al. The PRINCIPAL Network: A Model to Optimize Infection Care and Prevention in Pediatric Oncology in the Latin American Region. *JCO Glob Oncol*. 2022;(8):1–10.
12. Thomas ED et al. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *J Clin Invest*. 1959;38:1709–16.
13. McArthur J et al. The care of critically ill children after hematopoietic SCT: A North American survey. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(2):227–31.
14. Diaz MA et al. Predicting factors for admission to an intensive care unit and clinical outcome in pediatric patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2002;87(3):292–8.
15. Chima RS et al. Improved outcomes for stem cell transplant recipients requiring pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(6).
16. Tomaske M et al. Risks of mortality in children admitted to the paediatric intensive care unit after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2003;121(6):886–91.
17. Lindell RB et al. High Levels of Morbidity and Mortality among Pediatric Hematopoietic Cell Transplant Recipients with Severe Sepsis: Insights from the Sepsis PRevalence, OUtcomes, and Therapies International Point

- Prevalence Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(12):1114–25.
18. Rowan CM et al. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplants: A Multicenter Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(4):304–9.
 19. Howard SC et al. Improving outcomes for children with cancer in low-income countries in Latin America: a report on the recent meetings of the Monza International School of Pediatric Hematology/Oncology (MISPHO)-Part I. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Mar;48(3):364–9.
 20. Balit CR et al. Pediatric hematopoietic stem cell transplant and intensive care: Have things changed? *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(3):e109–16.
 21. Díaz De Heredia C et al. Role of the intensive care unit in children undergoing bone marrow transplantation with life-threatening complications. *Bone Marrow Transplant*. 1999;24(2):163–8.
 22. Lucchini G et al. Impact of Conditioning Regimen on Outcomes for Children with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Transplantation in First Complete Remission. An Analysis on Behalf of the Pediatric Disease Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplant. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2017;23(3):467–74.
 23. Van Gestel JPJ et al. Outcome of invasive mechanical ventilation after pediatric allogeneic hematopoietic SCT: Results from a prospective, multicenter registry. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(10):1287–92.
 24. Piastra M et al. Pediatric intensive care unit admission criteria for haematooncological patients: A basis for clinical guidelines implementation. *Pediatr Rep*. 2011;3(2):2005–8.
 25. Warwick AB et al. Outcomes following mechanical ventilation in children undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22(8):787–94.
 26. Duncan CN et al. Clinical outcomes of children receiving intensive cardiopulmonary support during hematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(3):261–7.
 27. Figueroa Carlos et al. Validation of the Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index in a retrospective cohort of children and adolescents who received an allogeneic transplantation in Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(4):337–42.
 28. Campos-Miño S et al. The Latin American and Spanish Survey on Nutrition in Pediatric Intensive Care (ELAN-CIP2)*. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(1):E23–9.
 29. Teagarden AM et al. Low serum albumin levels prior to pediatric allogeneic HCT are associated with increased need for critical care interventions and increased 6-month mortality. *Pediatr Transplant*. 2017;21(6).
 30. Baumgartner A et al. Revisiting nutritional support for allogeneic hematologic stem cell transplantation - A systematic review. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(4):506–13.
 31. Leite HP et al. Serum Albumin Is an Independent Predictor of Clinical Outcomes in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(2):e50–7.
 32. Baumgartner A et al. Association of nutritional parameters with clinical outcomes in patients with acute myeloid leukemia undergoing

- haematopoietic stem cell transplantation. *Ann Nutr Metab.* 2016;69(2):89–98.
33. Feldstein LR et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. Children and adolescents. *N Engl J Med.* 2020;383(4):334–46.
 34. Hagen SA et al. Mechanically ventilated pediatric stem cell transplant recipients: Effect of cord blood transplant and organ dysfunction on outcome. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4(2):206–13.
 35. Rowan CM et al. Invasive Mechanical Ventilation and Mortality in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Multicenter Study. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(4):294–302.
 36. van Gestel JPJ et al. Survival in a Recent Cohort of Mechanically Ventilated Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(12):1385–93.
 37. Zinter MS et al. New Insights into Multicenter PICU Mortality among Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Crit Care Med.* 2015;43(9):1986–94.
 38. Emeriaud G et al. Executive Summary of the Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome (PALICC-2). *Pediatr Crit Care Med.* 2023;24(2):143–68.
 39. Jouvot P et al. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Consensus Recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(5):428–39.
 40. Khemani RG et al. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study. *Lancet Respir Med.* 2019;7(2):115–28.
 41. Lindell RB et al. Risk of Mortality in Immunocompromised Children with Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med.* 2020;48(7):1026–33.
 42. Torres SF et al. Children admitted to a pediatric intensive care unit after hematopoietic stem cell transplantation: Analysis of survival and predictors of mortality. *Arch Argent Pediatr.* 2021;119(4):230–7.
 43. Pribnow AK et al. Effects of malnutrition on treatment-related morbidity and survival of children with cancer in Nicaragua. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(11).
 44. Santiago Campos-Miño, Artur Figueiredo-Delgado, Patricia Zárate, Patricia Zamberlan, Eliana Muñoz-Benavides, Jorge A Coss-Bu; Nutrition Committee LAS of PIC (SLACIP). Malnutrition and Nutrition Support in Latin American PICUs: The Nutrition in PICU (NutriPIC) Study. *Pediatr Crit Care Med.* 2023;1–10.
 45. Evans JC, Hirani SP, Needle JJ. Nutritional and Post-Transplantation Outcomes of Enteral versus Parenteral Nutrition in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review of Randomized and Nonrandomized Studies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(8):e252–9.
 46. Nichols DG et al. Predictors of acute respiratory failure after bone marrow transplantation in children. *Crit Care Med.* 1994;22(9):1485–91.
 47. Donahue KT, Vanostenberg P. Joint Commission International accreditation: Relationship to four models of evaluation. *Int J Qual Heal Care.* 2000;12(3):243–6.
 48. Soubani AO. Critical care considerations of hematopoietic stem cell

- transplantation. *Crit Care Med.* 2006;34(SUPPL. 9):251–67.
49. Griese M et al. Pulmonary complications after bone marrow transplantation in children: Twenty-four years of experience in a single pediatric center. *Pediatr Pulmonol.* 2000;30(5):393–401.
 50. Sivgin S et al. The impact of pretransplant hypoalbuminemia on survival in patients with leukemia who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT): A nutritional problem? *Transplant Proc.* 2013;45(9):3371–4.
 51. Crowther M, Avenell A, Culligan DJ. Systematic review and meta-analyses of studies of glutamine supplementation in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(7):413–25.
 52. Ladas EJ et al. The safety and feasibility of probiotics in children and adolescents undergoing hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(2):262–6.
 53. Dandoy CE et al. Healthcare Burden, Risk Factors, and Outcomes of Mucosal Barrier Injury Laboratory-Confirmed Bloodstream Infections after Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(9):1671–7.
 54. Yen KT et al. Pulmonary complications in bone marrow transplantation: A practical approach to diagnosis and treatment. *Clin Chest Med.* 2004;25(1):189–201.
 55. Gertz SJ et al. Respiratory pathogens associated with intubated pediatric patients following hematopoietic cell transplant. *Transpl Infect Dis.* 2020;22(4):1–9.
 56. Kaya Z et al. Lung Function, Pulmonary Complications, and Mortality after Allogeneic Blood and Marrow Transplantation in Children. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(7):817–26.
 57. Saillard C et al. Critically ill allogeneic HSCT patients in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of prognostic factors of mortality. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(10):1233–41.
 58. Rowan CM et al. Acute Respiratory Failure in Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: A Multicenter Study. *Crit Care Med.* 2018;46(10):E968–74.
 59. Hierlmeier S et al. Early and late complications following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients - A retrospective analysis over 11 years. *PLoS One.* 2018;13(10):1–16.
 60. Benoit G et al. Fluid balance of pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients and intensive care unit admission. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(3):441–7.
 61. Cheuk DKL et al. Prognostic factors in children requiring admission to an intensive care unit after hematopoietic stem cell transplant. *Hematol Oncol.* 2004;22(1):1–9.