

# 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<sup>a</sup>, Dr. Thomas Iolster<sup>a</sup>, Dr. Pablo J. Reyes Haczek<sup>a</sup>, Dr. Mariano Berro<sup>a</sup>, Dr. Pablo G. Longo<sup>a</sup>, Dr. Alejandro J. Siaba Serrate<sup>a</sup>, Dr. Eduardo J. Schnitzler<sup>†</sup>, Dr. Guillermo Chantada<sup>a</sup> y Dr. Gustavo D. Kusminsky<sup>a</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TPH) en niños es un procedimiento no exento de complicaciones graves. El ingreso de esta población a unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) se asocia con elevada mortalidad.

**Objetivos:** Analizar la sobrevida y los factores predictivos de la mortalidad en niños que recibieron TPH e ingresaron a la UCIP y elaborar un modelo predictivo de mortalidad en esta población.

**Materiales y métodos:** Revisión retrospectiva de niños y adolescentes que recibieron un TPH entre el 01/01/2005 y el 31/12/2019 e ingresaron a la UCIP de un hospital universitario de alta complejidad.

**Resultados:** De un total de 264 niños que recibieron el trasplante, 114 ingresaron a la UCIP. La mortalidad general fue del 29 % (n = 34). El tipo de trasplante, enfermedad basal, evento de neutropenia febril, infección por citomegalovirus, insuficiencia respiratoria, enfermedad de injerto contra huésped (EICH), quimioterapia mieloablativa y desnutrición previa se asociaron con tasas de mortalidad más elevadas. En el análisis multivariado, la EICH (razón de posibilidades [OR, por su sigla en inglés]: 2,23; intervalo de confianza del 95 % [IC 95 %]: 1,92-2,98), la necesidad de ventilación mecánica invasiva (OR: 2,47; IC95 %: 1,39-5,73), el trasplante de donante alternativo (OR: 1,58; IC 95 %: 1,14-2,17) y la desnutrición previa (OR: 1,78; IC 95 %: 1,223-3,89) se asociaron con mayor mortalidad.

**Conclusión:** En la población estudiada, dos de cada tres niños que recibieron TPH e ingresaron a la UCIP sobrevivieron. La EICH, ventilación mecánica, trasplante de donante alternativo y desnutrición previa fueron factores predictivos de mortalidad.

**Palabras clave:** trasplante de células madre hematopoyéticas, enfermedad injerto contra huésped, desnutrición, ventilación mecánica.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.230>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.230>

**Cómo citar:** Torres SF, Iolster T, Reyes Haczek PJ, Berro M, et al. Niños con trasplante de progenitores hematopoyéticos admitidos en una unidad de cuidados intensivos: análisis de la sobrevida y los factores predictivos de mortalidad. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):230-237.

## INTRODUCCIÓN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es un procedimiento terapéutico validado en pediatría tanto para algunas patologías oncológicas como para otras no oncológicas y, en algunos casos, constituye la única herramienta terapéutica.

La sobrevida de esta población oscila entre el 38 % y el 71 %.<sup>1-3</sup> Esta variabilidad se explicó en gran parte por la diferencia entre los centros que solo realizaban trasplantes autólogos y otros que incluían un número alto de injertos alogénicos no relacionados.

Durante la última década, numerosos estudios han analizado cohortes grandes de niños admitidos en UCIP luego del TPH. Las condiciones anteriores al trasplante y la enfermedad de base (tumores sólidos, inmunodeficiencias congénitas graves y enfermedades metabólicas, entre otras) se han asociado con mala evolución del

a. Hospital  
Universitario  
Austral. Pilar,  
Provincia de Buenos  
Aires, Argentina.

**Correspondencia:**  
Dr. Silvio F. Torres:  
silviot68@gmail.com

**Financiamiento:**  
Ninguno.

**Conflicto de intereses:**  
Ninguno que declarar.

Recibido: 11-8-2020  
Aceptado: 6-1-2021

cuadro clínico postrasplante, aunque otras hipótesis contrastan estas aseveraciones y focalizan la discusión en el tipo de trasplante (autólogo, alógeno relacionado y no relacionado).<sup>4,7</sup>

En diferentes informes desde 1999 hasta la fecha se puede destacar que la morbilidad y la mortalidad asociadas han disminuido de manera notable en las últimas décadas debido al uso de regímenes de acondicionamiento con menor toxicidad, cambios en las pautas de inmunosupresión y mejoría en los tratamientos de soporte.<sup>8-10</sup> Sin embargo, el riesgo de mortalidad relacionada con el trasplante aún existe: la EICH, tanto en su presentación aguda como en su forma crónica es el factor de riesgo más importante y, en segundo lugar, se hallan las infecciones.<sup>11,12</sup> En consonancia con lo comentado, se han desarrollado puntajes predictivos como el *Pediatric Early Warning Score for Pediatric Oncology* y la Evaluación de Alerta Temprana (EVAT), que permiten explorar métodos para la identificación temprana de pacientes con riesgo elevado de deterioro clínico y, así, comenzar un manejo temprano.<sup>8,13,14</sup>

En nuestro país, se han analizado puntajes de predicción para cohortes de niños con TPH,<sup>15</sup> pero hasta la fecha no existen estudios que revelen la evolución de esta población de niños que ingresan en la UCIP. Por este motivo, se decidió realizar un análisis de una cohorte retrospectiva de pacientes admitidos en la UCIP, con el objetivo de sumar evidencia en esta área de interés.

## OBJETIVOS

Los objetivos de este estudio fueron analizar la sobrevida y los factores relacionados con la mortalidad de niños ingresados en una UCIP luego de recibir un TPH y elaborar un modelo predictivo de mortalidad en esta población.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, observacional, análisis de una cohorte retrospectiva de niños y adolescentes menores de 16 años que recibieron TPH y necesitaron cuidados críticos entre el 01/01/2005 y el 31/12/2019 en el Hospital Universitario Austral de la provincia de Buenos Aires, Argentina.

La institución es un centro de alta complejidad en el que se realizan TPH a pacientes de Argentina y países vecinos de América Latina. La UCIP está categorizada como nivel 3 de complejidad y registra 450 admisiones al año de pacientes críticos.

Criterios de inclusión: niños de más de un mes de vida y menores de 16 años en estado posterior a TPH admitidos en la UCIP, con una estancia de más de 24 horas.

Criterios de exclusión: niños cuya estancia en la UCIP fue de 24 horas o menor.

Los criterios de ingreso a UCIP fueron la necesidad de ventilación mecánica (invasiva o no invasiva), el soporte vasoactivo y terapias de reemplazo renal (hemofiltración continua y hemodiálisis). Los datos de los pacientes se ingresaron 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 la edad, el sexo, la mortalidad al egreso de la UCIP, la cantidad de días de estancia en la UCIP y estancia hospitalaria total, el índice pediátrico de mortalidad (PIM 2, por su sigla en inglés),<sup>16</sup> el tipo de trasplante (autólogo, alógeno relacionado histoiéntico, alógeno no relacionado o haploidéntico), el régimen de acondicionamiento, la necesidad de soporte de ventilación mecánica no invasiva e invasiva, el uso de fármacos vasopresores e inotrópicos, la necesidad de terapias de soporte renal y el soporte vital extracorpóreo (ECMO, por su sigla en inglés).

Se registraron los datos relacionados al trasplante, incluidos el tipo de trasplante, la fuente de células progenitoras, las características del donante y el régimen de acondicionamiento quimioterápico.

Se evaluó la presencia de sepsis documentada por la toma de dos hemocultivos, la desnutrición previa al ingreso a la UCIP (puntuación Z menor de 2 para el percentil de peso), viremia por citomegalovirus (CMV) confirmada por reacción en cadena de polimerasa (PCR, por su sigla en inglés) o por carga viral, fallo multiorgánico (FMO), neutropenia febril, EICH aguda, insuficiencia respiratoria definida por un índice de oxigenación (IO) mayor o igual a 6<sup>17,18</sup> (ver las definiciones en el *Anexo*).

El análisis estadístico se realizó con el programa Stata 8.0®. Los datos continuos se expresaron como media +/- desviación estándar (DE) o mediana y el rango intercuartil (IQ, por su sigla en inglés); las variables se compararon mediante las pruebas de Student o de Wilcoxon. Los datos categóricos se expresaron como proporciones y porcentajes, y se compararon mediante la prueba de chi cuadrado o la prueba

de Fisher. Un valor de  $p < 0,05$  se consideró significativo. Luego del análisis univariado inicial con base en la significancia de las variables, se realizó un análisis de regresión logística multivariada para evaluar la asociación de cada una de las variables regresoras con la variable resultado, que fue "mortalidad".

Se controlaron los efectos de las variables confundidoras y las interacciones entre ellas mediante la regresión logística. Se utilizaron las medidas de riesgo, con sus respectivos intervalos de confianza del 95 %. Se elaboró un modelo predictivo de mortalidad en el que se analizaron su poder de calibración y de discriminación para evaluar su desempeño mediante la prueba Hosmer-Lemeshow y el análisis del área bajo la curva de sensibilidad y especificidad.

Según la bibliografía citada un informe de mortalidad variable de entre 31 % y 71 %, <sup>1-3</sup> se decidió asumir una mortalidad esperada del 57 %<sup>1</sup> como referencia y un error alfa del 0,05. Por lo tanto, se concluyó que se necesitaba una muestra de 106 pacientes para un poder del 90 %.

El protocolo fue aprobado por el Comité Institucional de Evaluación de la Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Austral, acreditado por el Comité de Ética Central del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires con fecha 26/05/2017 (N° de expediente: CIE17-019). No se incluyó el consentimiento informado. Los datos del estudio se codificaron y almacenaron en una base creada *ad hoc*. Se permitió el acceso a los datos solo a los investigadores y los miembros del CIE. Se aclara que el estudio se realizó en una población vulnerable (menores de edad) y se trata de un estudio observacional sin posibilidad de daño a los pacientes, excepto por la confidencialidad de los datos, cuidada como se explicó más arriba.

## RESULTADOS

En el período de estudio se realizaron 264 trasplantes. De estos pacientes, 118 necesitaron ingresar a la UCIP, cuatro de ellos tuvieron una estancia de menos de 24 horas, por lo que se los excluyó del estudio. El análisis final incluyó 114 niños (Tabla 1).

De ellos, 19 niños (17 %) recibieron un trasplante autólogo (AUT), 38 (33 %) recibieron un trasplante alogénico relacionado histoiéntico (AR) mientras que 57 (50 %) recibieron trasplantes de donantes alternativos. En este último grupo se incluyeron los trasplantes haploideénticos (14) y los alogénicos no relacionados de cordón (21),

sangre periférica (7) y medula ósea (15).

La mortalidad de los pacientes que ingresaron a la UCIP fue de 29 % ( $n = 34$ ). De ellos, dos recibieron un trasplante AUT, nueve recibieron un trasplante AR y 23, de donante alternativo.

La sepsis fue la causa de ingreso a la UCIP más frecuente, con el 68 % ( $n = 77$ ), con rescate del microorganismo causal en 64 pacientes, seguida de insuficiencia respiratoria en el 22 % de los pacientes ingresados ( $n = 26$ ). Sin embargo, de los 114 pacientes ingresados, el 39 % ( $n = 45$ ) desarrolló insuficiencia respiratoria que requirió ventilación mecánica invasiva en algún momento de su estancia. En la Tabla 1 se describen todas las características de la población.

TABLA 1. Características de la población del estudio

Características de la población	N = 114
Trasplante autólogo	19
Trasplante alogénico relacionado	42
Trasplante donante alternativo	53
Edad en años*	10 (1-19)
Edad en meses*	
< 24	45 (41 %)
24-60	33 (31 %)
> 60	31 (28 %)
Sexo	
Masculino	63 (55 %)
Femenino	51 (45 %)
Índice pediátrico de mortalidad (PIM 2)*	12 (0,33-70,47)
Días desde TPH hasta el ingreso en la UCIP	21 (14-68)
Estancia hospitalaria (días)*	24 (3-21)
Estancia en UCIP (días)*	9 (3-29)
Mortalidad de pacientes admitidos en UCIP	34 (29 %)
<b>Diagnósticos</b>	
Enfermedad oncológica	
Leucemia linfoblástica aguda	30
Leucemia mieloide aguda	30
Aplasia medular	16
Tumores sólidos	24
Enfermedad no oncológica	
Enfermedad metabólica	9
Inmunodeficiencias	2
Enfermedades de depósito (tesaurismosis)	3
Desnutrición previa al TPH	42 (37 %)
Quimioterapia mieloablativa previa a la admisión en UCIP	48 (42 %)
Ventilación mecánica invasiva	45 (39 %)
Sepsis	77 (68 %)

\*Mediana, (rango intercuartílico [Pc25-75]).

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos, UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos.

El análisis univariado destacó que el trasplante con donante alternativo, la enfermedad oncológica, el sexo masculino, la neutropenia febril, la viremia por CMV, el FMO, la necesidad de ventilación mecánica invasiva, la EICH, la quimioterapia mieloablative anterior y la desnutrición previa al trasplante se han asociado con mortalidad más elevada (Tabla 2).

En el análisis multivariado, se observó una asociación estadísticamente significativa entre la mortalidad y la EICH (OR: 2,23; IC 95 %: 1,92-2,98), la ventilación mecánica invasiva (OR: 2,47; IC 95 %: 1,39-5,73), el trasplante de donante alternativo (OR: 1,58; IC 95 %: 1,14-2,17) y la desnutrición previa (OR: 1,78; IC 95 %: 1,22-3,89) (Tabla 3). Este modelo mostró una capacidad óptima de discriminación cuando se lo evaluó con un área bajo la curva de sensibilidad y especificidad de 0,83 (Figura 1).

La literatura muestra una mortalidad variable de entre 31 % y 71 %, <sup>1-3</sup> por lo que se asumió una mortalidad esperada del 57 %<sup>1</sup> como referencia y un error alfa del 0,05. El poder de la muestra de este estudio 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 resultado (mortalidad) ha permitido incluir cuatro variables en el modelo de regresión logística múltiple.

## DISCUSIÓN

En la población estudiada, la mortalidad en UCIP es baja (29 %). Coincidente con otras series, la EICH, la necesidad de ventilación mecánica invasiva, el trasplante de donante alternativo y la desnutrición previa fueron factores de riesgo de mortalidad.<sup>2,3</sup>

Diferentes estudios han hecho foco en el estudio de factores de riesgo de esta población de niños vulnerables, cabe mencionar una serie de siete años de duración con 240 niños ingresados en la UCIP.<sup>7</sup> En ella, se concluye que la enfermedad de base, las infecciones posteriores al TPH, el tipo de quimioterapia y la necesidad de ventilación mecánica se asociaron con mortalidad más elevada. En el mismo estudio, los autores ponderan, luego del análisis multivariado, a la EICH como el mayor predictor de FMO. Con más detalle, se menciona que si el pulmón fue

Tabla 2. Análisis univariado

Variables	OR	IC 95 %	P
Enfermedad oncológica	3,24	2,79-5,34	0,01
Trasplante donante alternativo	2,12	1,87-4,07	0,02
Neutropenia febril	2,13	1,23-9,33	0,04
Edad < 24 meses	1,24	0,42-5,98	0,05
Sexo masculino	1,75	1,02-2,67	0,03
Infección por CMV (viremia)	1,52	1,37-1,73	0,01
Fallo multiorgánico	2,01	1,65-4,70	0,00
Enfermedad de injerto contra huésped	1,47	1,89-4,78	0,02
Ventilación mecánica invasiva	2,34	1,17 - 5,23	0,03
Desnutrición previa al TPH	2,56	1,32-12,05	0,045
Quimioterapia mieloablative antes del ingreso a la UCIP	0,65	2,26-7,07	0,01

OR: razón de posibilidad, por su sigla en inglés; P: valor de P; CMV: citomegalovirus; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Tabla 3. Análisis de regresión logística multivariada (modelo predictivo de mortalidad)

Factores de riesgo	OR	IC 95 %	P
Enfermedad de injerto contra huésped	2,23	1,92 - 2,98	0,03
Trasplante de donante alternativo	1,58	1,14 - 2,17	0,04
Desnutrición	1,78	1,22 - 3,89	0,02
Ventilación mecánica invasiva	2,47	1,39 - 5,73	0,01

OR: razón de posibilidades (por su sigla en inglés), IC 95 %: intervalo de confianza del 95 %).

el primer órgano del fallo, se lo considera un predictor independiente de mortalidad elevada. Otro estudio grande que incluye 128 UCIP en 26 países concluye que en las unidades en las que se aceptan pacientes con TPH, se cuadruplica la mortalidad. En este informe, la sepsis fue la causa concurrente más importante, aunque también enfatizan la susceptibilidad de presentar neumonía asociada a la ventilación mecánica.<sup>14</sup>

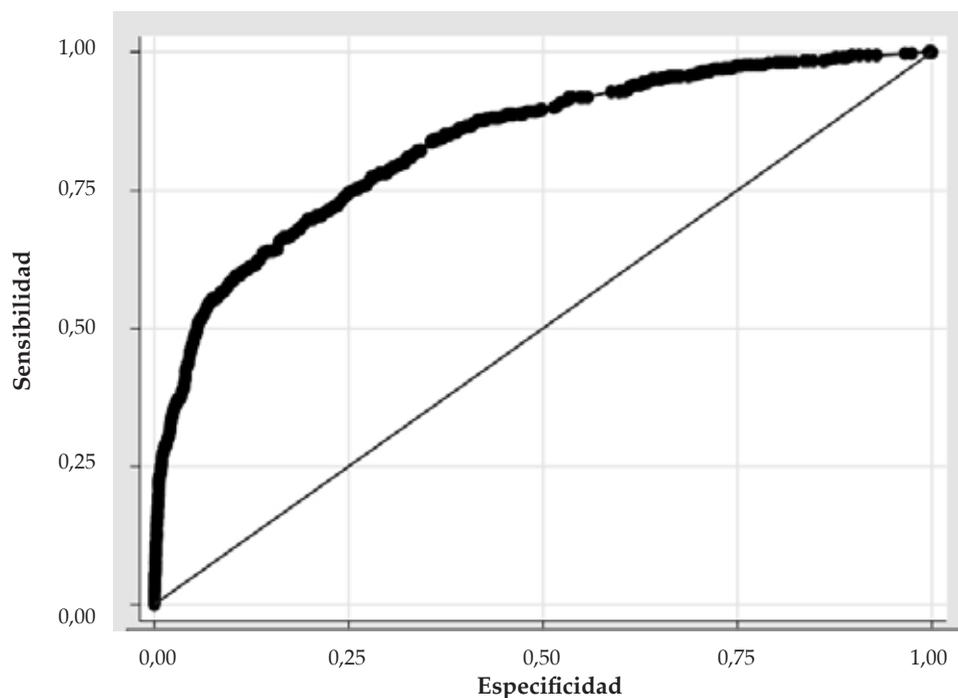
Las infecciones virales, bacterianas y por *Pneumocystis carinii* se incluyen entre el 90 % de las causas para el ingreso a UCIP. El principal factor asociado al incremento de la mortalidad en estos pacientes fue el uso de ventilación mecánica invasiva.<sup>2,19,20</sup> Al respecto, cabe citar un estudio que involucró a 260 pacientes ingresados en la UCIP después de TPH. Los resultados muestran un 48 % de sobrevida al alta en aquellos niños que requirieron ventilación mecánica invasiva. También aclaran que aquellos pacientes que necesitaron más de un evento de soporte ventilatorio invasivo (extubación fallida o reingresos a ventilación invasiva programados), la sobrevida descendía al 35 %.<sup>4</sup>

El principal aporte de este estudio es, quizás, sumar evidencia acerca de la desnutrición previa como predictor de mortalidad luego de despejar variables confundidoras en el análisis multivariado.

Los niños suelen desarrollar desnutrición después de tratamientos muy prolongados con quimioterapia, eventos intercurrentes de neutropenia febril con estancias hospitalarias prolongadas o durante la inducción del trasplante con regímenes de acondicionamiento mieloablativos. Un estudio reciente llevado a cabo en Nicaragua con un gran número de pacientes oncológicos ha demostrado que la desnutrición es prevalente en niños con cáncer que viven en países latinoamericanos no industrializados. En este estudio, los niños con desnutrición al momento del diagnóstico del cáncer tendrán morbilidad más elevada durante el tratamiento, mayor riesgo de abandono de este y una sobrevida menor.<sup>19</sup>

Es notoria la influencia que la desnutrición tiene sobre el retraso del tratamiento (ciclos de quimioterapia), incremento del riesgo de infecciones, retraso en la cicatrización de heridas y

FIGURA 1. Curva de sensibilidad y especificidad del modelo predictivo de mortalidad



Área bajo la curva ROC = 0,8355

AUC 0,83 (IC 95 %: 0,79-0,84)

escaras, menor calidad de vida y menor tolerancia o respuesta al TPH.<sup>21</sup>

En concordancia con los hallazgos del presente estudio, otros grupos observaron la importancia de la desnutrición en la evolución de los niños con cáncer, lo que sugiere que las intervenciones de recuperación nutricional en grupos con factores de riesgo elevado antes del trasplante pueden mejorar la morbilidad y la mortalidad. Así, intervenciones nutricionales simples tendrán una relación costo-beneficio alta, con disminución de los efectos tóxicos de las quimioterapias y regímenes acondicionantes pretrasplante, lo que redundará en una mejora de la sobrevida.<sup>2,21,22</sup>

Es necesario mencionar que los niños con desnutrición que requieren ventilación mecánica tienen un riesgo más elevado de sufrir neumonía asociada al ventilador y dificultades para un destete óptimo, a causa de una bomba muscular deficiente. El retraso en la salida de la ventilación mecánica resulta en estancias en UCIP más prolongadas y, por ende, más complicaciones.<sup>3,20,22,23</sup>

La fortaleza de este estudio radica en el análisis de 15 años sobre una cohorte de 264 pacientes en un único centro de TPH. Se realizó un análisis de las variables concurrentes para contrastar los resultados con la evidencia bibliográfica previa y así generar un informe sobre esta población vulnerable en Argentina.

En todos los niños incluidos en este estudio se aplicaron las políticas internacionales de calidad y seguridad del paciente, en unidades con flujo laminar, doble sellado de puertas, presión negativa, fármacos preparados en farmacia oncológica, controles de vigilancia epidemiológica institucional y rondas diarias de discusión con especialistas en oncología e infectología, enfermería, kinesiólogía respiratoria y terapia intensiva pediátrica. Estos factores contribuyen a mitigar sesgos que pueden presentar pacientes atendidos en diferentes instituciones o derivados luego del comienzo de la inducción con la quimioterapia acondicionante. Los datos analizados son relevantes para conocer el cuidado de esta población de niños en cuidados críticos, considerando los riesgos del procedimiento, la proporción elevada de trasplantes no relacionados y la EICH asociada.

No obstante, el hecho de que el estudio se realizó en un solo centro es una debilidad, ya que no representa la variabilidad ni validez de un estudio multicéntrico. Por lo tanto, los hallazgos del modelo predictivo deberían verificarse en

otra población de niños que ingresan a una UCIP luego de un TPH para una validación externa.

## CONCLUSIONES

En la población estudiada sobreviven dos de cada tres niños que han recibido TPH e ingresaron en UCIP. La EICH, la necesidad de ventilación mecánica invasiva, el trasplante de donante alternativo y la desnutrición previa fueron factores predictivos de mortalidad. ■

## Agradecimientos

A la Lic. Daniela Morelli por su aporte para la elaboración del manuscrito.

## REFERENCIAS

1. Tomaske M, Bosk A, Eyrych M, Bader P, Niethammer D. 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.
2. Lindell RB, Gertz SJ, Rowan CM, McArthur J, 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.
3. Rowan CM, Smith LS, Loomis A, McArthur J, 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.
4. Balit CR, Horan R, Dorofaeff T, Frndova H, et al. Pediatric hematopoietic stem cell transplant and intensive care: Have things changed? *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(3):e109-16.
5. Diaz MA, Vicent MG, Prudencio M, Rodriguez F, 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.
6. Díaz De Heredia C, Moreno A, Olivé T, Iglesias J, Ortega JJ. Role of the intensive care unit in children undergoing bone marrow transplantation with life-threatening complications. *Bone Marrow Transplant*. 1999;24(2):163-8.
7. Chima RS, Daniels RC, Kim MO, Li D, et al. Improved outcomes for stem cell transplant recipients requiring pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(6):e336-42.
8. Lucchini G, Labopin M, Beohou E, Dalissier A, 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 Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(3):467-74.
9. McArthur J, Pettersen G, Jouvét P, Christensen M, Tamburro R. The care of critically ill children after hematopoietic SCT: A North American survey. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(2):227-31.
10. Van Gestel JJP, Bierings MB, Dauger S, Dalle JH, 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.
11. Piastra M, Fognani G, Franceschi A, Piastra M, et al. Pediatric intensive care unit admission criteria for haematooncological patients: A basis for clinical guidelines implementation. *Pediatr Rep.* 2011;3(2):e13.
  12. Warwick AB, Mertens AC, Ou Shu X, Ramsay NKC, Neglia JP. Outcomes following mechanical ventilation in children undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22(8):787-94.
  13. Agulnik A, Forbes PW, Stenquist N, Rodriguez-Galindo C, Kleinman M. 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.
  14. Duncan CN, Lehmann LE, Cheifetz IM, Greathouse K, et al. Clinical outcomes of children receiving intensive cardiopulmonary support during hematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(3):261-7.
  15. Figueroa Turienzo CM, Cernadas C, Roizen M, Pizzi S, Staciuk R. Validación del índice de comorbilidad para trasplante hematopoyético en una cohorte retrospectiva de niños y adolescentes argentinos receptores de trasplante alogénico. *Arch Argent Pediatr.* 2016;114(4):337-42.
  16. Arias Lopez MP, Fernández AL, Ratto ME, Saligari L, 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.
  17. Khemani RG, Smith L, Lopez-Fernandez YM, Kwok J, et al. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study. *Lancet Respir Med.* 2019;7(2):115-28.
  18. Lindell RB, Nishisaki A, Weiss SL, Traynor DM, et al. Risk of Mortality in Immunocompromised Children with Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med.* 2020;48(7):1026-33.
  19. Pribnow AK, Ortiz R, Báez LF, Mendieta L, Luna-Fineman S. Effects of malnutrition on treatment-related morbidity and survival of children with cancer in Nicaragua. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(11):e26590.
  20. Rowan CM, Gertz SJ, McArthur J, Fitzgerald JC, 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.
  21. 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.
  22. Nichols DG, Walker LK, Wingard JR, Bender KS, et al. Predictors of acute respiratory failure after bone marrow transplantation in children. *Critical Care Med.* 1994;22(9):1485-91.
  23. Teagarden AM, Skiles JL, Beardsley AL, Hobson MJ, 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): e13016.

## ANEXO

### Definiciones

- **Índice pediátrico de mortalidad** (PIM 2, por su sigla en inglés): es una escala que define el riesgo basal que tiene cada paciente ingresado a una unidad de cuidados pediátricos críticos, con base en puntuaciones clínicas y de laboratorio.<sup>16</sup>
- **Enfermedad de injerto contra huésped** (EICH): es el impacto del rechazo del injerto por parte del huésped, con el resultante daño tisular. Las manifestaciones involucran la piel, sistema gastrointestinal y los pulmones, entre los órganos afectados con mayor frecuencia. Se debe a la interacción entre la inmunidad innata y adaptativa del huésped, la respuesta inflamatoria con liberación de citocinas, la interacción con el sistema HLA y la respuesta a la quimioterapia condicionante e inmunosupresión antes y después del trasplante. Según el tiempo de evolución, se divide en hiperaguda (primera semana posterior al trasplante), aguda (siete a 100 días posteriores al trasplante) y crónica (desde 100 días hasta tres años posteriores al trasplante).<sup>2</sup>
- **Fallo multiorgánico** (FMO): es la insuficiencia de dos o más órganos o sistemas (respiratorio, cardiovascular, hematológico, hepático y renal, entre otros). Cuantos más órganos afecta, mayor es la mortalidad del paciente. La disfunción de cada órgano o sistema se define con parámetros clínicos y de laboratorio que demuestran la funcionalidad de cada uno de ellos.<sup>18</sup>
- **Neutropenia febril**: es el evento de fiebre en contexto de neutropenia definido como una temperatura  $\geq 38$  °C de toma oral (está contraindicada la toma rectal) y recuento de neutrófilos  $< 500$  células/mm<sup>3</sup> o  $< 1000$  células/mm<sup>3</sup> en descenso entre dos recuentos seguidos.<sup>4</sup>
- **Insuficiencia respiratoria**: según el consenso sobre la lesión pulmonar aguda pediátrica (PALICC, por su sigla en inglés) se define con base en el índice de oxigenación, el cual se calcula como el cociente entre la fracción inspirada de oxígeno (medida en %) y la presión parcial de oxígeno en sangre (mmHg) multiplicado por la presión media de la vía aérea. Según este índice, un valor  $\geq 6$  se define como insuficiencia moderada a grave.<sup>17</sup>
- **Tratamiento mieloablativo**: Se define a la quimioterapia previa al trasplante consistente en un esquema utilizado para autólogos generalmente y extensivo a otros trasplantes acorde el diagnóstico de base, llevando a la ablación medular.<sup>8</sup>
- **RIC**: Se define al régimen acondicionante previo al trasplante de intensidad reducida no tendiente a la ablación medular.<sup>8</sup>