



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A
TRANSPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS QUE
AMERITAN CUIDADOS INTENSIVOS**

**T E S I S
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA DEL ENFERMO PEDIÁTRICO EN ESTADO CRÍTICO
P R E S E N T A :
DR. ALFREDO GUTIÉRREZ HERNÁNDEZ**

TUORES DE TESIS:

DRA. PATRICIA ZARATE CASTAÑÓN

DR. ALBERTO OLAYA VARGAS

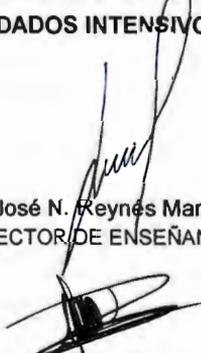
M.C. LUISA DÍAZ GARCÍA



MÉXICO, D.F.

2010

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A
TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS QUE AMERITAN
CUIDADOS INTENSIVOS.**



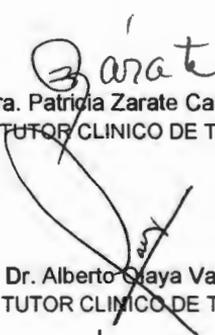
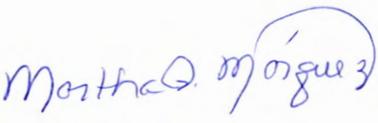
Dr. José N. Reynés Manzúr
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



Dra. Mirella Vázquez Riverá
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO



Dra. Martha Patricia Márquez Aguirre
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



Dra. Patricia Zarate Castañón
TUTOR CLINICO DE TESIS



Dr. Alberto Olaya Vargas
TUTOR CLINICO DE TESIS



M. en C. Luisa Díaz García
TUTOR METODOLÓGI



DEDICATORIAS

ALFREDO Y LILIA

GRACIAS POR EL GRAN ESFUERZO
LA VIDA ME PREMIO CON USTEDES

RIRRY

GRACIAS CIELO; POR TU APOYO
EL DÍA DE LA BANDERA EN EL METRO, Y LAS ESCALERAS
ESTÁN EN MI PENSAMIENTO TODOS LOS DÍAS

ALDO

ESTOY MUY ORGULLOSO DE TI, SIGUE IGUAL LO ESTÁS HACIENDO BIEN

LIZ

QUENTO CABITOS, LIBO - PINTA..... ME SORPRENDES TODOS LOS DÍAS

CARLITA

GRACIAS POR LAS COMIDAS DEL LOCO

Y A TODOS LOS QUE ME DIERON LA MANO EN ESTE CAMINO

INDICE

Índice	4
Resumen	5
Antecedentes	6
Justificación	11
Planteamiento del problema	13
Objetivos	13
Diseño del estudio	14
Criterios de inclusión	14
Criterios de exclusión	14
Ubicación del estudio	14
Material y métodos	15
Definición operacional de las variables	15
Análisis estadístico e interpretación de los datos	27
Aspectos éticos	28
Resultados	30
Discusión	34
Anexo	39
Bibliografía	45

RESUMEN

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es una opción terapéutica definitiva para enfermedades oncológicas, inmunológicas, hematológicas y metabólicas.

Con el aumento de las enfermedades oncológicas el trasplante se está realizando cada vez con mayor frecuencia en centros especializados como el INP; sin embargo como en cualquier trasplante para que las células hematopoyéticas injerten, es necesario preparar al paciente utilizando drogas que provocan un estado de inmunosupresión severa y predisponen a cursar con patologías graves hasta en el 60% de los pacientes trasplantados, por lo que deben ser tratados en la unidad de cuidados intensivos. Si estas enfermedades no se detectan de manera temprana o no reciben un manejo intensivo pueden incrementar la morbi-mortalidad de estos pacientes.

OBJETIVO GENERAL

Describir la evolución de los pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas que requirieron de cuidados intensivos.

TIPO DE ESTUDIO

Estudio de cohorte retrospectivo

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluirán a todos los pacientes que se trasplantaron desde que entró en funciones la unidad de trasplantes de médula ósea del Instituto Nacional de Pediatría hasta febrero del 2009.

En el caso de las variables cualitativas se buscara las frecuencias simples de las variables: sexo, IMC, diagnóstico de la enfermedad de base, tipo de trasplante, origen de las células progenitoras, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardiovascular, insuficiencia renal aguda, insuficiencia neurológica o deterioro neurológico, tipo de falla orgánicas, ventilación mecánica, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía asociada al ventilador, infección, sitio de infección, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, sepsis grave, choque séptico, aminas vasoactivas, inotrópicos, diálisis peritoneal, EICH, grado de EICH, recaída, defunción.

En el caso de nuestras variables cuantitativas edad, número de fallas orgánicas, tiempo de ventilación mecánica, tiempo 1, tiempo 2, tiempo 3, tiempo 4, se verá su distribución: media, moda, desviación estándar.

ANTECEDENTES

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), es utilizado ampliamente en el mundo como tratamiento definitivo de un grupo de enfermedades pediátricas oncológicas y no oncológicas (Cuadro 1).¹

El último reporte en el año 2007, por el Center International Blood and Marrow Transplant Research, estima que a nivel mundial se realizan aproximadamente 50,000-60,000 TCPH en 54 países.²

La Unidad de Trasplante de Medula Ósea del Instituto Nacional de Pediatría, realiza un promedio de 25 TCPH anualmente desde su apertura en el 2007 y las enfermedades oncológicas son la principal causa trasplante.

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en sus inicios recibió el nombre de trasplante de medula ósea debido al sitio de obtención de las células progenitoras hematopoyéticas (CPH); actualmente pueden ser obtenidas de cordón umbilical, médula ósea o de sangre periférica.

De acuerdo al origen (donador) de las CPH se puede clasificar al trasplante como **autólogo**, cuando son obtenidas del mismo paciente y **allogénico** cuando el origen es a partir de un donador relacionado o no.

En los últimos años el TCPH de cordón umbilical y de sangre periférica han incrementado (19% y 27% respectivamente); sin embargo la médula ósea continúa siendo la principal fuente de CPH para el trasplante en los menores de 20 años.²

Previo al TCPH el paciente debe ser preparado con un régimen de acondicionamiento el cual tiene como finalidad:

- 1) Conseguir inmunosupresión que garantice el injerto de las CPH,
- 2) Eliminar las células tumorales residuales y
- 3) Conseguir un espacio físico para que se implanten los nuevos progenitores.

Los regímenes de acondicionamiento incluyen quimioterapia e inmunosupresión y/o irradiación corporal total; que pueden ser o no mieloablativos.

En el INP el régimen de acondicionamiento que se utiliza con mayor frecuencia es mieloablativo debido a que las enfermedades oncológicas predominan como causas del trasplante.

Los pacientes con TCPH pueden presentar complicaciones durante la evolución y las que requieren de cuidados intensivos son:

Insuficiencia respiratoria, sepsis severa, choque séptico, síndrome de disfunción multiorgánica, falla renal y complicaciones neurológicas.

Aproximadamente 11-40% de los pacientes pediátricos que reciben un TCPH requieren de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI), de acuerdo con diversos estudios realizados como se muestra en el Cuadro 2.^{3 - 11} (VER CUADRO 2)

Una vez que el paciente ha recibido la infusión de progenitores hematopoyéticos, las complicaciones se presentan habitualmente en los primeros cien días posteriores al trasplante.

Y la **insuficiencia respiratoria** es la principal causa de ingreso a la UCI, requiriendo ventilación mecánica (VM) en el 70 a 90 % de los pacientes aproximadamente.^{3, 5, 6, 11} Empeorando su pronóstico,

dato que se reporta hasta un 80% de mortalidad vs 50% de los que no requirieren VM. ^{7, 11}

Las complicaciones pulmonares en el paciente pediátrico sometido a TCHP y que son la causa de la IR se han reportado en el 25 a 60%; pueden ser de etiología infecciosa o no infecciosa; son tempranas si ocurren en los primeros cien días posteriores al trasplante o tardías.

El paciente es más susceptible de tener una complicación pulmonar infecciosa durante los primeros treinta días después del trasplante, ya que cursa con neutropenia; la etiología puede ser bacteriana o micótica principalmente.

Las complicaciones pulmonares no infecciosas que pueden ser el comienzo de un Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) o un daño pulmonar agudo (DPA) son: Neumonitis por radiación (cuando el régimen de acondicionamiento utiliza radiación corporal total o altas dosis de quimioterapia), Síndrome de Neumonía Idiopática (SNI), Hemorragia Alveolar Difusa (HAD), Bronquiolitis Obliterante (BO), síndrome de dificultad respiratoria asociado al injerto y Enfermedad Veno-Oclusiva (EVO). ^{12, 13, 14}

La **infección** es otra de las causas de morbilidad en el paciente con TCHP; la susceptibilidad para presentarla depende de algunos factores como lo son la inmunosupresión derivada del régimen de acondicionamiento o por el uso de fármacos inmunosupresores para prevenir o tratar la EICH; así mismo el tipo de trasplante y el origen del injerto.

El paciente con sepsis puede cursar con diferentes fases de un mismo proceso evolutivo, como son: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), sepsis, sepsis grave o falla orgánica múltiple (FOM definida como la falla de al menos dos órganos)

sin embargo deben estar incluidos la falla cardiovascular y la falla respiratoria), por lo que es importante identificarlas. ¹⁵

El tratamiento efectivo de la sepsis severa y el choque séptico requieren de la detección temprana, reanimación efectiva, terapia antimicrobiana oportuna, drenaje del foco infeccioso, vigilancia e instauración de medidas específicas y de soporte vital en apoyo a las disfunciones orgánicas presentes.

El pronóstico de la sepsis grave ha mejorado en la última década; la mortalidad ha disminuido por debajo del 50%, debido a los avances en su tratamiento. ^{16, 17}

La **insuficiencia renal aguda (IRA)** es un síndrome clínico que se caracteriza por la disminución o cese de la función renal casi siempre reversible. Las causas de IRA en la fase temprana son múltiples y generalmente están relacionadas con necrosis tubular aguda por disminución del volumen intravascular, choque séptico o toxicidad por drogas. ¹⁸Las manifestaciones de esta insuficiencia dependerán del grado de afectación de la función renal (alteraciones hidroelectrolíticas, sobrecarga hídrica, acidosis metabólica). ¹⁴

Las complicaciones **neurológicas** graves en los niños que se someten a un TCPH se presentan hasta en un 14% y son la causa de un 9% de las muertes después del trasplante. La etiología de estas complicaciones puede ser por eventos infecciosos del sistema nervioso central (SNC), alteraciones metabólicas, eventos cerebrovasculares y toxicidad relacionada a la quimioterapia o radioterapia.

Los factores de riesgo asociados a la presencia de estas complicaciones son:

- 1) Trasplante alogénico principalmente de donador no relacionado.
- 2) La presencia de EICH > 2 grado.
- 3) El uso de radiación corporal total en el régimen de acondicionamiento.

Las manifestaciones clínicas con las que debutan estas complicaciones pueden ser: Alteraciones en el campo visual (amaurosis, escotomas), alteración del estado de conciencia, crisis convulsivas, alteración en la motricidad y/o sensibilidad, ataxia o movimientos involuntarios. ¹⁹

JUSTIFICACION

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas ha incrementado desde que empezó a realizarse, hace más de 40 años. Actualmente en la práctica médica pediátrica se ha convertido en un recurso de importancia vital.

Los padecimientos oncológicos representan la segunda causa de muerte en la etapa pediátrica en México y una de las opciones terapéuticas es el trasplante de células madre; sin embargo no sólo los pacientes con patología oncológica se benefician del trasplante, sino también algunos padecimientos inmunológicos y hematológicos.

El paciente que es sometido a un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas necesita de cuidados especiales antes y después de realizarse el procedimiento.

Las complicaciones son diversas; pero se conoce que casi hasta la mitad de los pacientes que son trasplantados van a requerir de manejo intensivo por presentar algún tipo de insuficiencia orgánica, de las cuales la insuficiencia respiratoria es la principal causa de ingreso a la unidad de cuidados intensivos, requiriendo en el 90% de los casos de ventilación mecánica. En el Instituto Nacional de Pediatría hasta el momento se realizan aproximadamente 25 trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas anualmente.

Si consideramos que el costo de un TCPH es de \$ 1, 000, 000 aproximadamente; y que cuando el paciente amerita de cuidados intensivos los costos pueden incrementarse hasta en un 50%. Se vuelve de gran importancia describir cual es la evolución de nuestros pacientes para conocer su morbimortalidad y contrastarla con la reportada en la literatura mundial.

La información generada nos dará un panorama global de la evolución de este grupo de pacientes en el Instituto Nacional de Pediatría y permitirá establecer las bases para estudios posteriores con los resultados encontrados.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la evolución de los pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas que requirieron de cuidados intensivos?

OBJETIVOS

GENERAL:

1.-Describir la evolución de los pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el instituto nacional de pediatría que se trasplantaron durante el año 2007 y hasta marzo del 2009.

SECUNDARIOS:

1.- Describir la evolución de los pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas que no requirieron de cuidados intensivos.

2.-Describir la evolución de los pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas que requirieron de cuidados intensivos.

3.- Describir si los factores de mal pronóstico (descritos en la literatura) se presentan en los pacientes que ingresan a terapia intensiva después de realizado el TCPH.

Diseño del estudio

Estudio de cohorte retrospectivo

Criterios de Inclusión

Pacientes pediátricos a quienes se les realizó TCPH, durante el periodo comprendido de enero del 2007 a febrero del 2009, de cualquier edad y sexo.

Criterios de exclusión

Expedientes con menos del 70% de los datos registrados para cubrir los objetivos del estudio y/o que falten las principales variables de interés. (Ver definición de variables)

Ubicación del estudio

El estudio se realizara en el Instituto Nacional de Pediatría en una cohorte de pacientes a quienes se les realizó TCPH.

MATERIAL Y METODOS

Una vez seleccionados los expedientes vía archivo clínico se incluirán en la hoja de información diseñada exprofeso para este proyecto.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

A) VARIABLES DEMOGRAFICAS

Edad: Período transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del trasplante.

Escala de medición: Variable cuantitativa, continua.

Categoría: Meses.

Sexo: Determinado por el fenotipo de los pacientes.

Escala de medición: Variable cualitativa, nominal, dicotómica.

1. Femenino

2. Masculino

Peso: Representa la masa total del cuerpo.

Escala de medición: Variable cuantitativa, continua.

Talla: Distancia del vértex al suelo.

Escala de medición: Variable cuantitativa, continua.

Índice de masa corporal: Masa en función de la estatura, obtenido dividiendo el peso entre el cuadrado de la talla

Escala de medición: Variable cuantitativa, continua.

Categoría: 1, 2.

1. **Sobrepeso:** Índice de masa corporal arriba de la percentila 75 y menor a la percentila 85.
2. **Obesidad:** Índice de masa corporal arriba de la percentila 85.

Desnutrición: Déficit de peso esperado para la edad.

Escala de medición: Variable cuantitativa, continua.

Categoría: 1, 2, 3.

1. **Desnutrición aguda leve:** Déficit de peso esperado para la edad del 11 % - 25 %.
2. **Desnutrición aguda moderada:** Déficit de peso esperado para la edad del 26 % - 40 %.
3. **Desnutrición aguda severa:** Déficit de peso esperado para la edad > del 40%.

VARIABLES BASALES AL TRASPLANTE

Fecha de Ingreso a la unidad de trasplante de MO: Día registrado de ingreso.

Tipo de variable: Fecha.

Fecha del trasplante: Día en que se realizó el trasplante.

Escala de medición: Fecha.

Diagnostico de la enfermedad subyacente: Patología que presenta el paciente la cual motivo el trasplante.

Escala de medición: Variable cualitativa.

Categorías: Oncológicas = 1, hematológicas = 2, inmunológicas = 3 y otras = 4.

Tipo de trasplante: Origen de las CPH.

Escala de medición: Variable cualitativa.

Categorías: Alogénico = 1, autólogo = 2.

Origen de las células progenitoras: Fuente de obtención de las CPH.

Escala de medición: Variable cualitativa.

Categorías: Cordón umbilical = 1, sangre periférica = 2, medula ósea = 3.

B) VARIABLES DE INGRESO

Ingreso a terapia intensiva: Paciente que amerito manejo por el personal de terapia intensiva, independientemente de que el paciente haya permanecido en la unidad de trasplante de MO.

Escala de medición: Variable cualitativa.

Categoría: Si = 1, No = 2.

Insuficiencia respiratoria: Presencia de hipoxemia en la gasometría arterial (definido por una relación presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno [PaO_2/FiO_2] menor de 300) y/o hipercapnia (CO_2 arterial > 45 mmHg). O la necesidad de cualquier forma de apoyo ventilatorio mecánico al momento de realizar la primera valoración por terapia intensiva.

Escala de medición: Variable cualitativa.

Categoría: Si = 1, No = 2.

Insuficiencia cardiovascular: La presencia de ≥ 2 de las siguientes condiciones, déficit de base ≤ -5 mEq/L, incremento del lactato arterial 2 veces por arriba de lo normal, gasto urinario < 0.5 ml/kg/hr, llenado capilar > 5 segundos.

O la necesidad de apoyo cardiovascular con al menos una de las siguientes drogas, y a las dosis mencionadas. Dopamina ≥ 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, milrrinona ≥ 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, dobutamina ≥ 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, y cualquier dosis de adrenalina, noradrenalina o vasopresina.

Escala de medición: Variable cualitativa.

Categoría: Si = 1, No = 2.

Insuficiencia renal aguda: Presencia de concentración sérica de creatinina dos veces mayor que el valor registrado al ingreso hospitalario.

Escala de medición: Variable cualitativa.

Categoría: Si = 1, No = 2.

Insuficiencia neurológica o deterioro neurológico: La presencia de alteraciones en el campo visual, alteración del estado de conciencia, crisis convulsivas, alteración en la motricidad y/o sensibilidad, ataxia o movimientos involuntarios

Escala de medición: Variable cualitativa.

Categoría: Si = 1, No = 2.

Número de fallas orgánicas: Determinado por la presencia y suma de cada una de las insuficiencias orgánicas al inicio del manejo intensivo.

Escala de medición: Variable cuantitativa, continua.

Tipo de fallas orgánicas: Determinado por la combinación de las fallas orgánicas al empezar con el manejo intensivo.

Escala de medición: Variable cualitativa.

Categoría: Respiratoria y sepsis = 1, respiratoria y renal = 2, respiratoria y neurológica = 3, sepsis y renal = 4, sepsis y neurológica = 5, neurológica y renal = 6.

VARIABLES EVOLUCION DE UTI

Ventilación mecánica: Necesidad de soporte ventilatorio a través de un ventilador, desde el inicio de los cuidados intensivos y/o durante la evolución.

Escala de medición: Variable cualitativa.

Categoría: Si = 1, No = 2.

Tiempo de ventilación mecánica: Periodo transcurrido desde el inicio de la ventilación mecánica hasta que se extubó el paciente.

Escala de medición: Variable cuantitativa, continua, número de días.

Lesión pulmonar aguda (LPA): Presencia de una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ y > 200 en ausencia de cardiopatía y la necesidad de presión positiva al final de la espiración ≥ 6 cm H_2O , durante la ventilación mecánica.

Escala de medición: Variable cualitativa.

Categoría: Si = 1, No = 2.

Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA): Presencia de una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ en ausencia de cardiopatía y la necesidad de presión positiva al final de la espiración ≥ 6 cm H_2O , durante la ventilación mecánica.

Escala de medición: Variable cualitativa.

Categoría: Si = 1, No = 2.

Infección: Aislamiento por cultivo de cualquier microorganismo en un sitio que debe ser estéril.

Escala de medición: Variable cualitativa.

Categoría: Si = 1, No = 2.

Sitio de infección: Lugar de donde se obtuvo la muestra para el cultivo que resultó positivo.

Escala de medición: Variable cualitativa.

Categoría: Hemocultivo central = 1, hemocultivo periférico = 2, urocultivo = 3, coprocultivo = 4, cultivo de líquido cefalorraquídeo = 5, cultivo de secreción bronquial = 6.

Microorganismo aislado: Microorganismo reportado en el cultivo.

Escala de medición: Variable cualitativa.

Categoría: Nombre del microorganismo.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS): Presencia de por lo menos dos de los siguientes criterios, uno de los cuales debe ser la alteración en la temperatura.

- Temperatura $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ o $<$ de 36°C .
- Taquicardia (frecuencia cardiaca 2 desviaciones estándar por arriba del valor normal para la edad en ausencia de estímulos dolorosos).
- Taquipnea (frecuencia respiratoria 2 desviaciones estándar por arriba del valor normal para la edad).

Escala de medición: Variable cualitativa.

Categoría: Si = 1, No = 2.

Sepsis: Existencia de SRIS más la presencia o sospecha de infección (corroborado por cultivos).

Escala de medición: Variable cualitativa.

Categoría: Si = 1, No = 2.

Sepsis grave: Aquel paciente que tiene sepsis mas disfunción cardiovascular o insuficiencia respiratoria, que durante la reanimación solo requirió de líquidos y no ameritó de soporte con aminos vasopresoras.

Escala de medición: Variable cualitativa.

Categoría: Si = 1, No = 2.

Choque séptico: Presencia de sepsis grave y amerito aminas vasopresores.

Escala de medición: Variable cualitativa.

Categoría: Si = 1, No = 2.

Aminas vasoactivas: Son los siguientes fármacos, dopamina, dobutamina, epinefrina, norepinefrina, milrrinona, levosimendan, vasopresina; su utilización tiene la finalidad de estimular la función cardiovascular.

Escala de medición: Variable cualitativa.

Categoría: si = 1, no = 2.

Inotrópicos: Fármacos que estimulan la contractilidad cardiaca (dobutamina, milrrinona, levosimendan, epinefrina de 0.03 µg/kilogramo/min – 0.1 µg/kilogramo/minuto).

Vasoconstrictores: Fármacos que incrementan las resistencias vasculares sistémicas (epinefrina > 1 µg/kilogramo/minuto, norepinefrina, vasopresina, dopamina > 10 µg/kilogramo/minuto).

Diálisis peritoneal: Procedimiento utilizado como reemplazo de la función renal por medio de un catéter colocado en la membrana peritoneal utilizando una solución dializante.

Escala de medición: Variable cualitativa.

Categoría: si = 1, no = 2.

EICH: Condición asociada al trasplante caracterizada por afección cutánea, diarrea e hiperbilirrubinemia, cuyo diagnóstico se consignó en el expediente.

Escala de medición: Variable cualitativa.

Categoría: si = 1, no = 2.

Grado de EICH: estadio de la enfermedad que se tomara de acuerdo al diagnóstico establecido en el expediente.

Escala de medición: Variable cualitativa.

Categoría: Sin EICH = 0, grado I = 1, grado II = 2, grado III = 3, grado IV = 4.

Tiempo 0: Periodo transcurrido desde el TCPH hasta el egreso de la unidad de trasplante de medula ósea, en aquellos paciente que no ameritaron de cuidados intensivos.

Escala de medición: Variable cuantitativa, continua, días.

Tiempo 1: Periodo transcurrido desde el TCPH hasta el inicio de los cuidados intensivos.

Escala de medición: Variable cuantitativa, continua, días.

Tiempo 2: Periodo transcurrido desde el inicio de los cuidados intensivos hasta el retiro de los mismos.

Escala de medición: Variable cuantitativa, continua, días.

Tiempo 3: Periodo transcurrido desde el TCPH hasta 7 días después de haberse retirado el soporte intensivo sin volverlo a requerir (alta de cuidados intensivos).

Escala de medición: Variable cuantitativa, continua, días.

Tiempo 4: Periodo transcurrido desde el alta de cuidados intensivos hasta el inicio de un nuevo episodio con alguna insuficiencia orgánica.

Escala de medición: Variable cuantitativa, continua, días.

Recaída: Aquel paciente que después de haber suspendido los cuidados intensivos tolera 7 días sin necesidad de reiniciarlos y posteriormente presenta otro evento con necesidad de cuidados intensivos.

Escala de medición: Variable cualitativa.

Categoría: si = 1, no = 2.

Defunción: cese de las funciones vitales.

Escala de medición: Variable cualitativa.

Categoría: si = 1, no = 2.

ANALISIS ESTADISTICO E INTERPRETACION DE LOS DATOS

En el caso de las variables cualitativas se buscara las frecuencias simples de las variables: sexo, IMC, diagnóstico de la enfermedad de base, tipo de trasplante, origen de las células progenitoras, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardiovascular, insuficiencia renal aguda, insuficiencia neurológica o deterioro neurológico, tipo de falla orgánicas, ventilación mecánica, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía asociada al ventilador, infección, sitio de infección, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, sepsis grave, choque séptico, aminas vasoactivas, inotrópicos, diálisis peritoneal, EICH, grado de EICH, recaída, defunción.

En el caso de nuestras variables cuantitativas edad, número de fallas orgánicas, tiempo de ventilación mecánica, tiempo 1, tiempo 2, tiempo 3, tiempo 4, se verá su distribución: media, moda, desviación estándar.

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo a la ley general de salud en su artículo XVII con relación a la investigación en humanos; este estudio no tiene riesgos dado que la investigación será observacional y retrospectiva mediante la consulta de expedientes clínicos, el grupo de trabajo se compromete a mantener la confidencialidad de los datos, los cuales serán ocupados con fines de investigación.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Protocolo descriptivo de la evolución de los pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas que ameritan cuidados intensivos

ACTIVIDAD	2008				2009					2010	
	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	NOV	DIC	FEB	MAR
REVISION BIBLOGRAFICA	X	X	X	X							
REALIZACION PROTOCOLO					X	X					
REVISION PROTOCOLO							X				
REVISION DE EXPEDIENTES*								X			
ANALISIS DE RESULTADOS*								X			
ENTREGA UNAM*									X		
PRESENTACION INP*										X	
PUBLICACION*											X

- Fechas modificables hasta que se apruebe el protocolo.

RESULTADOS

Características de la población pre-trasplante

Nuestro análisis incluye a 29 pacientes sometidos a TCPH durante los 17 meses que involucran el periodo del 1° de septiembre del 2007 al 31 de enero del 2009.

En nuestro estudio predominó el sexo masculino en 20 casos (69%) y solo 9 casos fueron del sexo femenino (31%). Las edades de nuestros pacientes encuentran en un rango de de 1 año 8 meses a 17 años 11 meses con una media de 8 años 3 meses.

De los 29 pacientes estudiados, en 24 casos (82.8%) fueron las enfermedades oncológicas las que motivaron el trasplante. De los otros 5 pacientes 1 tuvo aplasia pura de serie roja y el resto presentaba algún tipo de inmunodeficiencia. (VER CUADRO 3)

El tipo de cáncer que se presentó con mayor frecuencia fueron las leucemias en 14 pacientes (48.2%) de las cuales las linfoides son las que predominan (31% en comparación con las mieloides 17.2%). Los tumores sólidos ocuparon el segundo lugar dentro de los padecimientos oncológicos que motivaron el TCPH (Neuroblastoma 20.7%, Linfoma 6.9%, Meduloblastoma 3.4% y tumor de Wilms 3.4%). (VER GRAFICO 1)

En el 65.5% de los casos se les realizó un trasplante alogénico en comparación con el 34.5% de los casos que se le realizó un trasplante autólogo.

Las células para el trasplante se obtuvieron de la medula ósea en más de la mitad de los casos (51.7%). El cordón umbilical ocupó el segundo lugar (41.4%) como fuente de obtención de las CPH, en el resto de los pacientes trasplantados se obtuvieron los progenitores hematopoyéticos de sangre periférica. (VER CUADRO 3)

Seguimiento de los pacientes post-trasplante en la UTI

En los resultados encontrados posterior al trasplante describiremos las insuficiencias que motivaron el ingreso de los pacientes a la UTI.

De los 29 pacientes trasplantados, 11 requirieron ingresar a la UTI (37.9%); la **insuficiencia cardiovascular** fue la principal causa de ingreso a la unidad de cuidados intensivos 11/11, seguida de **insuficiencia respiratoria** la cual se presentó en 5/11 pacientes, deterioro **neurológico** 3/11 y la **insuficiencia renal** 2/11.

La insuficiencia cardiovascular (Estado de choque o hipertensión). El estado de choque séptico lo presentaron 10/11 pacientes; en el otro caso la causa de la insuficiencia cardiovascular fue una emergencia hipertensiva.

La descompensación cardiovascular secundaria a un proceso infeccioso (10 casos) se presentó al ingreso o después, durante su evolución en la unidad de cuidados críticos. El aislamiento del microorganismo se logró en 9 casos; en el otro paciente -que curso con choque séptico- no se aisló el microorganismo. Los agentes aislados fueron: *Escherichia coli* (4 pacientes), seguido por *Pseudomonas aeruginosa* (3 pacientes), *Enterococo faecium* y *Staphillococo hominis* (1 paciente respectivamente). (VER GRAFICO 2)

Según el estadio evolutivo de los pacientes con infección, 1 curso con sepsis, 5 presentaron sepsis grave y 5 evolucionaron a choque séptico.

De los pacientes con **insuficiencia respiratoria** los 5 ameritaron de ventilación mecánica con un rango de 1 a 9 días de duración y con un promedio de 3.6 días. Los pacientes que fueron ventilados

mecánicamente todos cursaron con lesión pulmonar aguda, pero solo 3 evolucionaron a un estadio más grave de la enfermedad (SDRA).

La **insuficiencia renal** se encontró solo en 2 casos al momento del ingreso, pero en ninguno fue el motivo de ingreso a la UTI, ya que estuvo asociada a otra falla orgánica. Durante la estancia en UTI otros 3 pacientes desarrollaron insuficiencia renal, ninguno requirió remplazo renal.

En la **insuficiencia neurológica**; los tres casos fueron secundarios a crisis convulsivas. En un caso la causa fue sangrado del SNC secundario a plaquetopenia e hipertensión que le condiciono insuficiencia respiratoria y en 24 horas falleció. En el segundo caso las crisis convulsivas fueron secundarias a hipoxia (el paciente curso con FOM). Finalmente en el otro paciente no se especifica la causa de las crisis convulsivas pero no ameritó de VM y tuvo una buena evolución.

En los 11 pacientes críticos fueron valorados (Tiempo 1) la media de los días transcurridos entre el trasplante y el inicio de los cuidados intensivos que fue 11.18 días, el tiempo que los pacientes ameritaron de cuidados intensivos estuvo en un rango de 1 a 15 días con una media de 7.18 días (tiempo 2), y el número de días desde el trasplante hasta el egreso de la UTI tuvo una media de 16.9 (tiempo 3). Solo tres pacientes tuvieron recaída, con una media de 30.3 días entre el primero y el segundo evento (tiempo 4). (VER CUADRO 2)

La mortalidad entres los pacientes que ingresaron a la UTI fue de 45.5% (n= 5).

De nuestros 11 pacientes 7 recibieron un trasplante alogénico y 4 autólogo, de los pacientes que recibieron un trasplante autólogo fallecieron 2, de los niños con trasplante alogénico fallecieron 3.

La insuficiencia renal estuvo presente en 5 pacientes de los cuales 2 fallecieron. Entre nuestros pacientes la EICH se presentó en 2 casos, uno murió.

La ventilación mecánica la requirieron 5 pacientes entre los cuales fallecieron 4; de los 6 pacientes que no ameritaron de ventilación mecánica solo falleció uno. Cuando comparamos estos grupos encontramos que los que ameritan de ventilación mecánica fallecen más frecuentemente que los que no son ventilados mecánicamente; esta diferencia entre los grupos mostro una $X^2 = 4.74$, con una $p = 0.036$. Realizamos una prueba de asociación obteniendo una razón de momios (RM) de 20 veces más probabilidad de morir en el grupo de intubados con un IC al 95%, (0.58-3639).

El tiempo entre el trasplante de CPH y el inicio de los cuidados intensivos entre los pacientes que fallecieron tuvo una media de 8 días; en los pacientes que sobrevivieron el inicio de los cuidados intensivos fue 13 días después del trasplante.

El tiempo que requirieron de cuidados intensivos los niños que fallecieron tuvo una media de 5.4 días, a diferencia de los que sobrevivieron; que requirieron una media de aproximadamente 8.6 días de cuidados críticos. (VER CUADRO 4)

La media de fallas orgánicas entre los que fallecieron fue 2.2 mientras que los que sobrevivieron tuvieron una media 1.5 fallas orgánicas. En estas últimas comparaciones se muestran los valores puntuales sin reportar significancia estadística.

DISCUSION

En este trabajo se presenta el análisis retrospectivo de la evolución de niños que recibieron un TCPH y que requirieron cuidados intensivos.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos puede presentar diversas complicaciones. Algunas de las cuales necesitan ser tratadas en terapia intensiva por personal especializado.

Ya se han descrito factores predictivos de la necesidad de cuidados intensivos de los pacientes que son sometidos a un TCPH.³

Díaz³ y Warwick²² reportaron que de las variables previas al trasplante la que influye de manera más significativa para que el paciente desarrolle complicaciones que requieren de cuidados críticos es: la enfermedad subyacente (enfermedades metabólicas, inmunodeficiencias o tumores sólidos [$p = < 0.01$]). El resto de las variables pre-trasplante no influyó en la necesidad de cuidados intensivos, ni en la evolución durante su estancia en la terapia intensiva.

En nuestro centro las leucemias representan casi la mitad de las patologías por las que se realiza un TCPH, solo hubo 4 casos de inmunodeficiencias en 29 pacientes trasplantados y ningún caso de alteración del metabolismo como causa de TCPH. Sin embargo por el tamaño de nuestra muestra no es posible corroborar ese factor de riesgo en los pacientes.

De las variables inherentes al trasplante que influyen en la necesidad de cuidados críticos y la evolución de los pacientes, es el tipo de trasplante; como lo reporta Díaz³ en su publicación, donde encontró que los pacientes que recibieron un trasplante alogénico tienen hasta 2 veces más posibilidades de requerir cuidados intensivos que los pacientes que tuvieron un trasplante autólogo ($p = 0.0001$). Estos datos corroboran lo descrito por Díaz de Heredia⁴ previamente

cuando comparó los mismo grupos y encontró una significancia estadística de $p = 0.025$.

De nuestra población que ingreso a la UTI la mayoría recibió un trasplante alogénico; resultados que corroboran lo descrito en otros estudios.^{3, 4, 22} Sin embargo en nuestra población, el grupo de los trasplantes alogénicos duplica a los autólogos por lo que no encontramos significancia estadística cuando comparamos estos dos grupos.

A pesar de que la necesidad de cuidados intensivos en nuestra cohorte es alta (37.9%); se encuentra dentro del rango publicado por diferentes autores (11%-44%).³⁻¹¹ Con una tasa de mortalidad general del 45.5%, muy similar a lo reportado por Díaz de Heredia y cols⁴.

En la evolución de los pacientes trasplantados que ingresan a la UCI, la necesidad de VM se encuentra entre 63% - 75% en los pacientes pediátricos según lo reportado por Hayes⁵, Jacobe⁶ y Lamas.⁷

En la población estudiada encontramos una tasa de VM de 45% (5/11). La sobrevida reportada (Bratton²⁷ y Díaz de Heredia⁴) es de 36% y 46.5% respectivamente. Sin embargo en nuestro estudio encontramos una sobrevida del 20% para los pacientes con VM, muy por debajo de lo reportado previamente; y de 83% en los pacientes que no fueron ventilados.

Kaché¹¹ en su estudio, el cual realizó en dos periodos comprendidos de 1992 - 1999 y del 2000 - 2004, en el primer periodo describió una tasa de sobrevida semejante a la nuestra en los pacientes ventilados; sin embargo en su segundo periodo la sobrevida mejoro al 59%. Lo cual se atribuyo a dos factores: 1) detección y tratamiento temprano de las complicaciones graves y 2) utilización de las nuevas técnicas de protección pulmonar que se desarrollaron a finales de los noventa.^{25, 26} Cabe mencionar que ese mismo protocolo de manejo ventilatorio es el que utilizamos en nuestro centro para el tratamiento de los pacientes con DPA y SDRA.

La principal causa de ingreso a la sala de cuidados críticos en nuestra población fue la inestabilidad hemodinámica por procesos infecciosos, lo que difiere de lo que se reporta mundialmente (Insuficiencia respiratoria) ^{3 - 7, 22.}

La insuficiencia renal no fue un factor de riesgo estadísticamente significativo para el ingreso a la sala de cuidados críticos o para mortalidad. Consideramos que el motivo es que en ninguno de nuestros pacientes requirieron de alguna forma de depuración extra renal; que es lo que se ha asociado a incremento en la mortalidad. ^{6, 7, 11.} La IRA siempre fue secundaria, a complicación hemodinámica. La enfermedad injerto contra huésped solo se presentó en dos casos por lo que tampoco detecto una diferencia estadísticamente significativa.

En cuanto los tiempos de atención, el paciente con TCPH que presenta fallas orgánicas que ameritan tratamiento en la UCI evolucionan rápidamente, por lo que es muy importante la detección temprana de estas complicaciones, ya que esto repercute en la supervivencia de los pacientes.

En conclusión podemos mencionar por cada 2 trasplantes realizados uno va a requerir manejo crítico; y de los que ingresan a la sala de cuidados intensivos sobreviven aproximadamente la mitad; por lo que se vuelve fundamental tener un adecuado conocimiento de las complicaciones que puede presentar el paciente, para poder identificarlas de forma temprana por personal especializado en cuidados críticos e iniciar el soporte adecuado. Basado en que los pacientes que no ingresan a la UTI tienen 5.07 veces más posibilidades de sobrevivir que aquellos que desarrollan complicaciones que los llevan a requerir de cuidados intensivos. ⁴ Por lo que consideramos que el intensivista pediatra debe formar parte del equipo multidisciplinario que evalúa al niño sometido a TCPH.

Con respecto a la VM podemos concluir que el paciente que amerite de VM en nuestro centro tiene un riesgo elevado de muerte; sin embargo hasta el momento no está justificado el no ingreso a la UTI de los pacientes ventilados aunque su índice de mortalidad sea muy alto.

Es necesario dar el seguimiento a estos pacientes para establecer nuestra sobrevida a largo plazo. Los reportes indican una sobrevida de 26.7% a los 6 meses de los pacientes que requirieron ventilación mecánica, la cual disminuye a 14.2% a los 2 años y en los pacientes que no requirieron VM una sobrevida de 51.6% a los 2 años.^{22, 28, 29}

Considerando que los cuadros infecciosos son la principal causa de ingreso a la UCI debemos tomar en cuenta varios factores: 1) estos pacientes como parte del trasplante se encuentran inmunosuprimidos, 2) el personal encargado del proceso asistencial en la unidad se cambia de manera constante del servicio, y el aprendizaje de las medidas de control de infecciones reinicia con cada cambio de personal. El fundamento para esta posibilidad es que el agente aislado con mayor frecuencia de los pacientes que cursaron con sepsis fue la enterobacteria *E. coli* seguido de *P. aeruginosa*.

CONSIDERACIONES FUTURAS

En el equipo multidisciplinario de tratamiento de los niños sometidos a un TCPH se debe incluir un intensivista pediatra.

En todos los pacientes con TCPH se debe aplicar una escala de evaluación del riesgo de mortalidad con la finalidad de conocer las posibilidades de sobrevida que presenta al ingreso a la UTI como con las escalas PRISM y PRISM III (Pediatric Risk Mortality) se han aplicado para determinar las variables que permitan una evaluación confiable y reproducible del paciente que ingresa a la UCI y que influyen su sobrevida. Pero se ha encontrado que pueden subestimar el riesgo de mortalidad en los pacientes con TCPH.²¹ En el año 2000 Schneider, modifico la escala PRISM agregándole tres variables (sangrado macroscópico, Enfermedad Injerto Contra Huésped grado 2 o mayor, y proteína C reactiva > 10 mg/dl), obteniendo una nueva escala (O-PRISM) para identificar a los pacientes de alto riesgo, que demostró ser más específica y permite detectar a los pacientes de manera oportuna. Cuando el puntaje es mayor a 20 puntos en esta nueva escala el riesgo de morir es 2.5 veces más alto.^{20, 21}

Deberán disminuirse los riesgos de infección en los pacientes sometidos a TCPH.

Este estudio marca la pauta para nuevas líneas de investigación; como: estudios prospectivos sobre la evolución de los pacientes.

ANEXO

CUADRO 1.

ENFERMEDADES ONCOLOGICAS	ENFERMEDADES NO ONCOLOGICAS
Leucemia Linfoblástica Aguda	Anemia de Fanconi
Leucemia Mieloblástica Aguda	Aplasia medular severa
Leucemia Mieloide Crónica tipo del adulto	Anemia de Blackfan-Diamond
Leucemia Mielomonocítica subaguda	Talasemia menor
Síndromes mielodisplásicos	Anemia de células falciformes
Enfermedad de Hodgkin	Enfermedad de células fagocitarias
Linfomas no Hodgkin	Osteopetrosis maligna
Neuroblastoma	Errores congénitos del metabolismo
Rabdomiosarcoma	Inmunodeficiencias
Sarcoma de Ewing	
Tumor de Wilms	
Tumores Cerebrales	

CUADRO 2 PACIENTES QUE INGRESAN A UCI POSTERIOR AL TCHP

AUTOR	PERIODO	PACIENTES TRANSPLANTADOS	INGRESOS UTIP (%)	PAIS DE ORIGEN
Díaz et al.	1993-2001	240	42(17.5)	España
Díaz de Heredia et al.	1991-1995	176	31(18)	España
Hayes et al.	1987-1997	367	39(10.6)	Reino Unido
Jacobø et al.	1994-1998	210	40(19)	Inglaterra
Lamas et al.	1991-2000	151	44(29.1)	España
Tomaske et al.	1998-2001	125	23(18.4)	Alemania
Torrecilla et al.	1981-1987	57	23(40)	España
Weiss et al.	1992-2004	183	81(44)	Estados Unidos

CUADRO 1. CARACTERÍSTICAS PREVIAS AL TCPH DE TODA LA POBLACIÓN. (N = 29)

Sexo (%)

Masculino	20 (69)
Femenino	9 (31)

Estado nutricional (%)

Desnutridos	6 (20.7)
Peso normal	16 (55.2)
Sobrepeso	1 (3.4)
Obesidad	6 (20.7)

Enfermedad oncológica (%)

Si	24 (82.8)
No	5 (17.2)

Enfermedad subyacente (%)

Leucemias	14 (48.3)
Tumores sólidos	10 (34.4)
Inmunodeficiencia	4 (13.8)
Hematológico	1 (3.4)

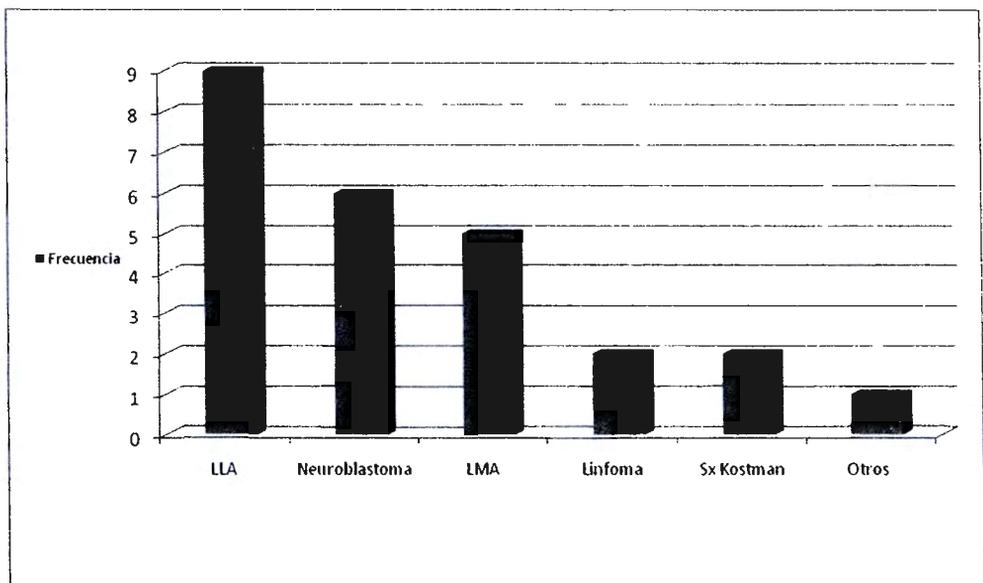
Tipo de trasplante (%)

Alogénico	19 (65.5)
Autólogo	10 (34.5)

Origen de las CPH (%)

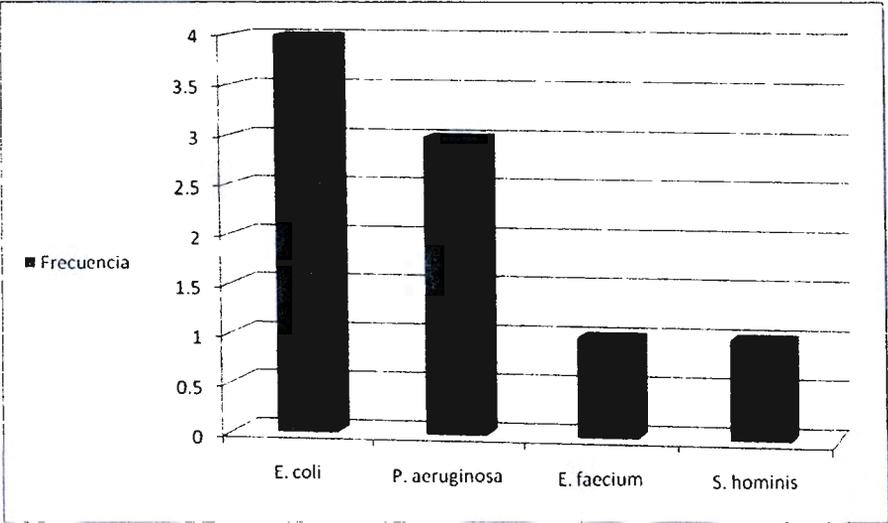
MO	15 (51.7)
Cordón	12 (41.4)
Sangre periférica	2 (6.9)

GRAFICO 1. ENFEREDADES QUE MOTIVARON EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS



Otros = Aplasia pura de serie roja, Meduloblastoma, Sx de Griselli, inmunodeficiencia combinada, tumor de Wilms.

GRAFICO 2. ETIOLOGIA DE LA INFECCION ENTRE LOS INGRESOS A LA UTI



CUADRO 2. TIEMPOS DE EVALUACION EN EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES QUE INGRESARON A LA UTI

Variable	Casos	Media	Desviación estándar
Tiempo 1	11	11.18	10.72
Tiempo 2	11	7.18	5.26
Tiempo 3	10	16.9	13.1
Tiempo 4	3	30.3	21

BIBLIOGRAFIA

1. Madero L, Díaz M, Lassaletta A. Trasplante de progenitores hematopoyéticos en hematooncología pediátrica. En Sierrasesumaga L, Antillon KF (eds): Tratado de Oncología Pediátrica: Enfermedades malignas del niño y del adolescente. Pearson Prentice Hall, Madrid ,2006; 161-182.
2. Pasquini M, Wang Z, Schneider L. CIBMTR. Newsletter 2007; 13(2):5-9.
3. Diaz MA, Vincent MG, Prudencio M. 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.
4. Díaz de Heredia C, Moreno A, Olive T. Role of the intensive care unit in Children undergoing bone marrow transplantation with life-threatening complications. Bone Marrow Transplantation 1999; 24:163-8.
5. Hayes C, Lush RJ, Cornish JM. The outcome of children requiring admission to an intensive care unit following bone marrow transplantation. British Journal of Haematology 1998; 102:666-670.

6. Jacobe SJ, Hassan A, Veys P. Outcome of children requiring admission to an intensive care unit after bone marrow transplantation. *Critical Care Medicine* 2003;31(5):1299-1305.
7. Lamas A, Otheo E, Ros P. Prognosis of child recipients of hematopoietic stem cell transplantation requiring intensive care. *Intensive Care Medicine* 2003; 29:1-96.
8. Tomaske M, Bosk A, Eyrich M. Risks of Mortality in children admitted to the paediatric intensive care unit after haematopoietic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology* 2003; 121:886-891.
9. Soubani AO, Kseibi E, Bander JJ. Outcome and prognostic factors of hematopoietic stem cell transplantation recipients admitted to a medical ICU. *Chest* 2004; 126:1604-1611.
10. Torrecilla C, Cortes JL, Chamorro C. Prognostic assessment of the acute complications of bone marrow transplantation requiring intensive therapy. *Intensive Care Medicine* 1988; 14:393-398.
11. Kache S, Weiss I, Moore T. Changing outcomes for children requiring intensive care following hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric Transplantation* 2006; 10:209-303.

12. Sullivan KJ, Goodwin SR, Sandler E, Joyce M. Critical Care of the Pediatric Hematopoietic Stem Cell Recipient in 2005. *Pediatric Transplantation* 2005; 9(suppl 7):12-24.
13. Peters GS, Afessa B, Acute lung injury after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Chest Med* 2005; 26:561-9.
14. Biagas K, Bradley M, Cairo M. Bone Marrow and stem cell transplantation. In *Rogers Textbook of Pediatric Critical Care* Nichols DG Ed. 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008; 1759-1778.
15. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6(1):2-8.
16. Dellinger PR, Levy MM, Carlet JM. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 *Crit Care Med* 2008;36(1):296-327 .
17. Márquez MP, Zárate CP, Aguilar Zinser JV. Apoyo metabólico nutricio en el niño séptico. En: *Infectología clínica pediátrica*. González SN, Toráles TN, Gómez BD. Mc Graw-Hill 2004, México. Cap. 3 p 33-44.

18. Michael M, Kuehnle I, Goldstein SL. Fluid overload and acute renal failure in pediatric stem cell transplant patients. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 91-95.
19. Faraci M, Lanino E, Dini G, Fondelli MP, Morreale G, Dallorso S, Manzitti C, Calevo MG, Gaggero R, Castagnola E, Haupt R. Severe neurologic complications after hematopoietic stem cell transplantation in Children. *Neurology* 2002; 59(12):1895-1904.
20. Schneider DT, Cho J, Laws HJ, Dilloo D, Göbel U, Nürnberger W. Serial evaluation of the oncological pediatric risk of mortality (O-PRISM) score following allogenic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2002;29: 383-389.
21. Schneider DT, Lemburg P, Sprock I, Göbel U, Nürnberger W. Introduction of the oncological pediatric risk of mortality score (O-PRISM) for ICU support following stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplantation* 2000; 25: 1079-86.
22. Warwick AB, Mertens AC, Shu XO, Ramsay NK, Neglia JP. Outcomes following mechanical ventilation in children undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22:787-94.

23. Keenan HT, Bratton SL, Martin LD, Crawford SW, Weiss NS. Outcome of children who require mechanical ventilatory support after bone marrow transplantation. *Crit Care Med* 2000;28:830–835.
24. Tamburro F, Barfield R, Shaffer M, Rajasekaran S, Woodard P, Morrison R, Howard S, Fiser R, Schmidt J, Sillos E. Changes in outcomes (1996–2004) for pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplant patients requiring invasive mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9(3):270-7.
25. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:347–354.
26. National Institutes of Health/National Heart Lung and Blood Institute ARDS Network. Available at: <http://hedwig.mgh.harvard.edu/ardsnet/nih.html>.
27. Bratton S, Van Duker H, Statler K, Pulsipher M, McArthur J, Keenan H. Lower hospital mortality and complications after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Crit Care Med* 2008; 36:923–927.
28. Rossi R, Shemie SD, Calderwood S (1999) Prognosis of pediatric bone marrow transplant recipients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med* 27:1181–1186

29. Nichols DG, Walker LK, Wingard JR, Bender KS, Bezman M, Zahurak ML, Piantadosi S, Frey-Simon M, Rogers MC (1994) Predictors of acute respiratory failure after bone marrow transplantation in children. *Crit Care Med* 22:1485–1491