UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA URUGUAY

FACULTAD DE MEDICINA MONTEVIDEO 1875

Centro Hospitalario PEREIRA ROSSELL

EVOLUCIÓN DE LOS NIÑOS INGRESADOS A CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS POR COMPLICACIONES EN EL TRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

AUTORES:

ROMINA CÁCERES[1]
AGUSTINA CONTRERAS[1]
BELEM CUERVO[1]
LUCÍA DECAUX[1]
VIRGINIA FRADILETTI[1]
MAGALÍ PFEFFER[1]

TUTORES:

PROF. ADJ. DR. HÉCTOR TELECHEA[2]. DRA. GABRIELA SEQUEIRA[2].

[1] ESTUDIANTE DE PREGRADO DE LA CARRERA DOCTOR EN MEDICINA, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA.

[2] UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS, CENTRO HOSPITALARIO PEREIRA ROSSELL, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA.

CICLO DE METODOLOGÍA CIENTÍFICA II - GRUPO
NOVIEMBRE 2021

ÍNDICE

RESUMEN 3
ABSTRACT 5
MARCO TEÓRICO 7
Introducción y justificación del tema 7
Mortalidad en la unidad de cuidados intensivos pediátricos 7
Complicaciones de los pacientes pediátricos transplantados 8
Tratamientos y resultados 11
Soporte ventilatorio 11
Uso de inotrópicos 12
Terapia de reemplazo renal 13
OBJETIVOS 14
Objetivo general 14
Objetivos específicos 14
METODOLOGÍA 14
Población de estudio y criterios de inclusión 14
Diseño de estudio 14
Definiciones operacionales 14
Procedimiento de recolección de datos 15
Plan de procesamiento de datos y análisis estadísticos 16
Difusión de resultados 16
Aspectos éticos 16
RESULTADOS 17
Características de la población en estudio 17
Relación entre variables 21
Predictores de mortalidad 21
DISCUSIÓN 22
CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS 24
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 25

ÍNDICE DE GRÁFICOS Y FIGURAS

FIGURA 1 …… 17
FIGURA 2 …… 18
FIGURA 3 ……..... 19
FIGURA 4 ……..... 19
TABLA 1 ……... 20
TABLA 2 ……... 21
TABLA 3 ……... 21

RESUMEN

Introducción: El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es un procedimiento utilizado en diversas patologías benignas y malignas. Si bien el TPH en la edad pediátrica tiene gran potencial curativo, es un proceso que conlleva alta morbimortalidad cuando surgen complicaciones. Por esta razón es de gran importancia identificarlas de forma precoz.

Objetivo: Determinar la morbimortalidad de los niños menores de 14 años ingresados a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) por complicaciones en el Transplante de Médula Ósea.

Materiales y métodos: Estudio observacional retrospectivo a través de la revisión de historias clínicas de pacientes ingresados a UCIP en el Centro Hospitalario Pereira Rossell en el periodo enero 2009 - septiembre 2021.

Resultados: En el periodo estudiado 8030 pacientes ingresaron a UCIP, de estos aquellos que ingresaron por complicaciones del TPH representaron el 0,4% de los ingresos. El tipo de trasplante que requirió mayor internación en terapia intensiva fue el alogénico siendo 94,60% los que recibieron este tipo de transplante. Predominó el sexo masculino con un 72,97%, sobre el sexo femenino. La media de edad al ingreso fue de 8,81 años (DE 3,93). Con respecto a la enfermedad que motivó el transplante la Leucemia fue la enfermedad más frecuente de ingreso con un 58,97%, le siguieron: el síndrome mielodisplásico con un 12,82%, la aplasia medular, el linfoma linfoblástico T y otras. Las complicaciones no infecciosas primaron en un 91,89%; dentro de las cuales la de tipo respiratoria primó en un 51,35%, seguida por las cardiovasculares con un 45,94%, renales (32,42%), enfermedad injerto contra huésped (32,43%), neurológicas (27,02%) y hepáticas (21,62%). De las complicaciones infecciosas, la neumonía fue la más frecuente con un 29,73%, seguida por la sepsis con un 24,32% y otras (2,70%). 59,46% de los pacientes requirieron Asistencia Ventilatoria Mecánica Invasiva (AVMI), 37,84% inotrópicos y 16,22% terapia de sustitución renal. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la AVMI y la muerte ($p<0.001$) así como entre el uso de inotrópicos y la muerte ($p=0,008$). El uso de inotrópicos se demostró como predictor de mortalidad, evidenciando que la necesidad de utilizar inotropicos aumenta el riesgo de muerte nueve veces, con respecto al grupo que no lo requiere. De la condición al alta, predominó la discapacidad leve o la falta de discapacidad en un 67,57% mientras que el 29,73% de los pacientes fallecieron.

Conclusiones: La mortalidad de la población estudiada fue de 29,73% esta es 10 veces mayor a la mortalidad general de la UCIP. El tipo de trasplante que requirió mayor ingreso a UCIP fue el alogénico. El uso de AVMI e inotrópicos se asoció de forma estadísticamente significativa con la muerte. A su vez el uso de inotropicos resultó un factor de riesgo de muerte. Los pacientes que sobrevivieron al evento de deterioro egresaron de UCIP mayoritariamente con discapacidad leve o sin discapacidad según el score de GOS y solo un paciente egresó con discapacidad severa.

Palabras clave: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Transplante de Médula Ósea, niños.

ABSTRACT

Introduction: Hematopoietic progenitor transplantation (HSCT) is a procedure used in various malignant and benign pathologies. Although HSCT in pediatric age has great curative potential, it is a process that involves high morbidity and mortality when complications arise. For this reason it is of great importance to identify them early.

Objective: Determine the morbimortality of children under 14 years of age admitted to the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) due to complications in bone marrow transplantation.

Materials and methods: Retrospective observational study through the review of medical records of patients admitted to the PICU at the Pereira Rossell Hospital Center from January 2009 to September 2021.

Results: During the period studied, 8030 patients were admitted to the PICU; of these, those admitted for complications of HSCT accounted for 0.4% of admissions. The type of transplant that required the highest number of admissions to the intensive care unit was allogeneic, 94.60% of those received this type of transplant. The male sex predominated with 72.97%, above the female sex. The mean age of admission was 8.81 years (SD 3.93). With regard to the disease for which the transplant was performed, Leukemia was the most frequent disease of admission in 58.97%, followed by: myelodysplastic syndrome with 12.82%, bone marrow aplasia, T-lymphoblastic lymphoma and others. Concerning the condition at discharge, mild disability or no disability predominated with 67.57%, while 29.73% of the patients died. Non-infectious complications lead with 91.89%; within these, respiratory complications were the most common with 51.35%, followed by cardiovascular ones with 45.94%, renal (32.42%), graft-versus-host disease (32.43%), neurological (27.02%) and hepatic (21.62%). Of the infectious complications, pneumonia was the most frequent with 29.73%, followed by sepsis at 24.32% and others (2.70%). 59.46% of the patients required Invasive Mechanical Ventilatory Assistance (IMVA), 37.84% inotropics and 16.22% renal function replacement therapy. A statistically significant association was found between IMVA and death ($p<0.001$) as well as the use of inotropics and death ($p=0.008$). The use of inotropic drugs was shown to be a predictor of mortality, demonstrating that the need to use them increased the risk of death nine times, with respect to the group that did not require them. Of the conditions at discharge, mild disability or lack of disability predominated in 67.57%, while 29.73% of the patients died.

Conclusions: The mortality of the population studied was 29.73%, which is 10 times higher than the general mortality of the PICU. The type of transplant that required the greatest number of admissions to the PICU was allogeneic. The use of IMVA and inotropics was statistically significantly associated with death while Renal Function Replacement Therapy was not. Patients who survived the

deterioration event left the PICU mostly with mild or no disability according to the GOS score, and only one patient left with severe disability.

Key words: Pediatric Intensive Care Unit, Bone Marrow Transplant, kids

MARCO TEÓRICO

Introducción y justificación del tema

El transplante de células hematopoyéticas es un procedimiento potencialmente curativo para múltiples enfermedades malignas y benignas. Sin embargo, la edad pediátrica es un grupo que presenta alta morbimortalidad, con complicaciones que requieren ingreso a terapia intensiva. Sabiendo que en ausencia de dichas complicaciones el transplante presenta una alta tasa de curación. Por esta razón es de gran importancia reconocer precozmente estas descompensaciones para actuar de forma oportuna y mejorar los resultados.

Por último, destacar la relevancia de actualizar la base de datos en nuestro país en lo que respecta a este tema ya que los últimos datos fueron recabados en el año 2008.

Esta investigación busca beneficiar a todos los niños que ingresaron o ingresarán a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos por complicaciones en este tratamiento, promoviendo la mejora asistencial a través del conocimiento de la situación actual.

Mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

Estudios internacionales recientes indican que cerca del 40% de los niños con cáncer requieren ingreso a UCIP en algún momento del transcurso de su enfermedad. Adicionalmente, estos niños son un grupo complejo y desafiante con peores resultados comparado con la población general de niños que ingresan a UCIP [1]. Dentro del subgrupo de niños con cáncer, aquellos que reciben trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) representan el 0,7 % de ingreso a UCIP [2].

En lo referido a la mortalidad de niños con cáncer que ingresan a UCIP, una revisión sistemática y metaanálisis realizada en 2019, evidencia una mortalidad del 27,8%. Si a estos se le quitan aquellos pacientes post operatorios, la mortalidad asciende a 33,5%. Esta, es cinco veces más alta que la mortalidad de la población general de UCIP [1]. La mortalidad de los niños que recibían TPH y entraban a UCIP variaba de un 9,6% en un estudio unicéntrico [3] a 26,1% en un estudio multicéntrico [2]. Ambos estudios evidencian al TPH como un factor de riesgo contribuyente a la mortalidad en los niños con cáncer que ingresan a UCIP.

Si bien hay pocos datos epidemiológicos en Uruguay, un estudio publicado en 2001 concluye que la incidencia de niños con cáncer fue de 133,6 casos por millón por año y su mortalidad fue de 6,5 por 100.000 habitantes.[4] Posteriormente, con el crecimiento de la Fundación Peluffo Giguens, la mortalidad se pudo reducir a 3,1 cada 100.000 habitantes, según un informe de 2012 [5]. En un estudio

publicado en 2008, en aquellos pacientes que recibieron TPH, la sobrevida global estimada a los 10 años fue 43,9% ± 4,6% [6].

Complicaciones de los pacientes pediátricos transplantados.

El TPH es un método efectivo para tratar una variedad de enfermedades malignas y no malignas. Existen dos tipos de transplante, autólogo y alogénico. En el primero, los pacientes reciben sus propias células hematopoyéticas que fueron previamente preservadas, mientras que en los últimos se utilizan células hematopoyéticas derivadas de un donante [7].

A pesar de ser un tratamiento potencialmente curativo, presenta una alta tasa de complicaciones. En un estudio realizado en Alemania entre el 1 de Enero del 2005 y el 31 Diciembre del 2015, en una población pediátrica de 229 niños que recibieron este tratamiento, se obtuvo que el 74,2% de los pacientes tuvieron complicaciones. A su vez, del total de los pacientes que tuvo complicaciones, al 88,9% se le había realizado transplante alogénico y al resto autólogo [8].

Sin embargo, no todas las complicaciones son motivo de ingreso a la UCIP. En un estudio realizado en España, entre el 2005 y 2011, en 299 niños que recibieron transplante de células hematopoyéticas, se analizaron retrospectivamente las causas de admisión a Terapia Intensiva. Se observó que el 66% ingresó por fallo respiratorio, otro 19% por sepsis severa y un 10% por fallo neurológico. Dentro de los factores predictores de admisión se identificaron al síndrome de injerto, enfermedad injerto contra huésped, tanto agudo como crónico, microangiopatía trombótica y encefalopatía posterior reversible [9]. A su vez, hay otros factores que aumentan el riesgo de mortalidad en la UCIP, como lo son el transplante alogénico, la necesidad de inotrópicos y la Proteína C Reactiva elevada, entre otros [7].

Muchas son las complicaciones que se pueden presentar, las mismas se pueden clasificar según su etiología en infecciosas y no infecciosas. A las primeras, a su vez se las puede subdividir según los días post transplante en el cual suelen aparecer.

Entre el día cero y treinta postrasplante los microorganismos más frecuentes son Staphylococcus, Streptococcus alfa hemolíticos y bacilos gram negativos en lo que respecta a las bacterias, Candida y Aspergillus dentro de los fúngicos y Virus Herpes Simple, Virus gastrointestinales y respiratorios dentro de la etiología viral. Entre los días treinta y cien los agentes bacterianos más frecuentes son los bacilos gram negativos; en cuanto a los hongos Candida y Aspergillus; y los virales Citomegalovirus, virus respiratorios, virus BK y Virus Herpes Humano 6. Luego de los cien días los bacterianos más frecuentes son organismos encapsulados; en fúngicos Aspergillus y Pneumocystis Jirovecci; y los virales Virus Varicela Zoster y Citomegalovirus [7].

Se han identificado ciertos factores que predisponen a las infecciones por los diversos microorganismos. La neutropenia, la mucositis, la Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) y la sonda vesical se asocian a las infecciones bacterianas. En lo que respecta a las fúngicas se encuentran las enfermedades refractarias y recidivantes, inmunodeficiencias primarias y la EICH. Estos dos últimos ítems de riesgo también lo son para los virus [7].

Los pacientes trasplantados presentan mayor riesgo de sepsis severa debido a la inmunosupresión, a los catéteres venosos centrales prolongados, y a la alteración en la barrera mucosa por los regímenes preparatorios [7]. En el estudio realizado en Alemania [8], se identificó que el 6,9% del total de los pacientes en estudio presentaron sepsis severa. En un 75,4% de estos, se observó que la etiología era bacteriana y las fúngicas un 24,6 %.

En cuanto a las complicaciones no infecciosas, se encuentran la Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH), Enfermedad Venooclusiva, afecciones cardiovasculares, renales, pulmonares no infecciosas y neurológicas, entre otras [8].

Como ya fue mencionado, el motivo más frecuente de ingreso a la UCIP es la Insuficiencia Respiratoria. La misma puede ser causada tanto por enfermedades infecciosas pulmonares por los agentes previamente descritos o por patologías no infecciosas. Dentro de estas últimas, se presentan principalmente el Síndrome de Neumonía Idiopática, la Hemorragia Alveolar Difusa, el Síndrome de Injerto y la Bronquiolitis Obliterante [7]. El síndrome de injerto se caracteriza por fiebre, rash y edema pulmonar no cardiogénico. Ocurre en el periodo de recuperación de la neutropenia post TPH y puede estar relacionado con una respuesta injerto contra huésped o en algunos casos huésped contra injerto. En el estudio de Fernández [9] un 17% de los pacientes presentó dicha complicación luego del transplante.

Cuando el sistema inmune del receptor reconoce como extraño al tejido del donante luego del transplante alogénico se produce la Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH). Esta situación fomenta la activación de los linfocitos T contra los antígenos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad del receptor. La EICH puede ser tanto aguda como crónica. La primera suele aparecer entre los treinta y cien días postrasplante, y se clasifica en grados, dependiendo de los estadíos cutáneo, hepático, intestinal y el estado general del paciente. La EICH crónica es la que aparece o persiste luego de cien días después del transplante y es la complicación tardía más frecuente. Agregado a la inmunosupresión de base que genera esta entidad, su tratamiento con glucocorticoides, prolonga el tiempo de recuperación del sistema inmunológico aumentando aún más el riesgo de ciertas complicaciones, sobre todo las infecciosas [7].

Otra patología que pone en riesgo la vida de los pacientes es la Enfermedad Venooclusiva Hepática (EVOH), su ocurrencia es de aproximadamente 30% en niños con TPH [7]. En un estudio realizado por Corbacioglu en 2019 [10] se vio que entre el 25 y el 33% de los pacientes que presentaron EVOH, desarrollaron disfunción multiorgánica, asociando una mortalidad del 80%. Su patogenia se inicia por una injuria tóxica en el epitelio sinusoidal que activa y daña las células endoteliales, generando defenestraciones y huecos en su barrera, permitiendo el depósito de glóbulos rojos, leucocitos, y otros restos celulares en el espacio de Disse. Esto genera un desbalance fibrino-trombótico, disección de vasos sanguíneos, embolización posterior y oclusión de la microcirculación. Consecuentemente puede resultar en hipertensión hepatorenal, que desencadena una disfunción multiorgánica. El desarrollo de esta enfermedad suele ser muy rápido e impredecible, por lo que es clave identificar precozmente los factores de riesgo que facilitan el diagnóstico y el tratamiento temprano [10].

Diversas son las complicaciones neurológicas que se pueden desencadenar posterior al TPH, siendo estas, la tercera causa de ingreso a UCIP. Los síntomas más frecuentes son convulsiones, encefalopatía y disfunción motora. Generalmente estas complicaciones fueron asociadas a tratamientos. Los pacientes que presentan inmunosupresión prolongada, tienen mayor riesgo de complicaciones neurológicas debido a un aumento en la incidencia de infecciones del sistema nervioso central (SNC), hemorragia intracraneal, alteraciones metabólicas, toxicidad medicamentosa, y enfermedades primarias del SNC [7] .
Una situación frecuente en los pacientes transplantados es la hipervolemia. Puede ser resultado del exceso de ingesta de fluidos o de la injuria renal aguda producida por varios factores que afectan el filtrado glomerular y la función tubular. El exceso de ingesta de fluidos durante el transplante se puede dar por hiperhidratación en el tratamiento quimioterapéutico, aumento de necesidad de medicación intravenosa y transfusiones. A su vez, la injuria renal aguda se suele relacionar con necrosis tubular aguda, enfermedad venooclusiva, shock séptico y nefrotoxicidad inducida por medicamentos [7].

En lo que respecta a las complicaciones cardiovasculares, se ha observado que suelen estar relacionadas con el tratamiento preparatorio, la quimioterapia o derivadas de las infecciones. La incidencia de estas es de aproximadamente 30% y entre ellas se encuentran el derrame pericárdico, el aumento de la presión del ventrículo derecho, fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, taponamiento cardíaco y arritmias cardíacas [7].

Tratamientos y resultados.

Soporte ventilatorio.

Los tratamientos en la población pediátrica ingresada en UCIP, como la ventilación mecánica debido a la lesión pulmonar, el soporte de inotrópicos relacionado con la sepsis y/o la terapia de reemplazo renal como consecuencia de la función renal deficiente, se asocia con un aumento en la tasa de mortalidad. [1]

Uno de los motivos frecuentes de ingreso a UCIP en pacientes oncológicos sometidos a TPH, es la lesión pulmonar. Las complicaciones respiratorias agudas representan una alta proporción de morbilidad y mortalidad. Es frecuente el requerimiento de intubación de emergencia y soporte con AVMI cuando la enfermedad pulmonar en pacientes con TPH progresa a insuficiencia respiratoria aguda. Además, muchos pacientes pediátricos desarrollan falla multiorgánica e hipoxemia refractaria. [7]

Un estudio de cohorte retrospectivo realizado por investigadores de 12 hospitales pediátricos de Estados Unidos, sugirió que las estrategias de ventilación de protección pulmonar temprana y agresiva pueden resultar en mejores resultados en estos pacientes.[11]

En relación al manejo del soporte ventilatorio, este está compuesto principalmente por la ventilación no invasiva (VNI) y la ventilación mecánica invasiva. La primera consiste en la administración de una presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) y dos niveles de presión positiva en las mismas (BiPAP). Ambas pueden ayudar en la oxigenación y ventilación en pacientes con dificultad e insuficiencia respiratoria aguda, evitando las complicaciones de la AVMI. La VNI evita la intubación y la AVMI. [7]

El éxito de la VNI no es uniforme, y un creciente cuerpo de evidencia tiene como objetivo determinar ciertos factores determinantes que conducen al fracaso de esta modalidad en esta población en riesgo. Dentro de los pacientes inmunodeprimidos pediátricos, aquellos que fallaron en el tratamiento con VNI tenían más probabilidades de tener sepsis grave y shock séptico que los del grupo de éxito [12].

Así mismo, la VNI es un método viable de oxigenación y ventilación en pacientes inmunodeprimidos y pacientes con insuficiencia respiratoria. Sin embargo, existe controversia sobre el uso de la misma en estos casos debido a la posibilidad de prolongar el tiempo hasta la intubación, lo que en última instancia conduce a un aumento del riesgo de mortalidad. [11]

Por lo tanto, es importante comprender que si bien la VNI evita potencialmente las complicaciones de la AVMI, su utilización requiere un control constante del paciente para garantizar la mejora clínica [7]. Por otra parte, el principal objetivo de la AVMI debería ser optimizar el reclutamiento alveolar utilizando una presión espiratoria final positiva (PEEP) adecuada, mientras se limitan las presiones inspiratorias máximas (PIP), para evitar las lesiones pulmonares inducidas por el ventilador [7]. Aspesberro y col. citó una supervivencia del 25% a los 6 meses en pacientes pediátricos con TPH que fueron ventilados mecánicamente [13]. Las guías de la Conferencia de consenso sobre lesiones pulmonares agudas pediátricas (*PALICC*) aconsejan la utilización de niveles moderadamente elevados de PEEP titulado a la oxigenación observada y la respuesta hemodinámica. Recomiendan volúmenes de 3-6 y 5-8 ml/kg de peso, según la distensibilidad del sistema respiratorio [14].

Una terapia de rescate posible en pacientes pediátricos con TPH es la Oxigenación de Membrana Extracorpórea (ECMO). Los pacientes con síndrome de distress respiratorio agudo grave deben ser evaluados para posible apoyo de ECMO cuando las estrategias de protección pulmonar dan como resultado un inadecuado intercambio gaseoso [14].

Uso de inotrópicos.

Otro tratamiento que influye significativamente en los resultados de los pacientes que ingresan a la UCIP es el uso de vasopresores o inotrópicos previamente definidos. Una reanimación eficaz con aporte de fluidos en shock séptico, puede corregir la hipovolemia y asegurar un mantenimiento adecuado de la presión de perfusión y gasto cardíaco. El uso de estos fármacos se justifica si el paciente mantiene una presión de perfusión baja, luego de una reanimación con 40-60 ml/kg fluidos [15].

El aporte oportuno de fluidos puede ser beneficioso, pero se debe tener en cuenta que una reanimación excesiva puede conducir a la sobrecarga de fluidos, afectando negativamente los resultados de los pacientes ingresados en UCIP. [16]

En un estudio retrospectivo de 43 pacientes tratados con vasopresores, se concluyó que 29 pacientes de los no sobrevivientes requirieron soporte con inotrópicos, mientras que 14 pacientes sobrevivientes necesitaron del mismo. De esta población de pacientes, sólo dos de los que recibieron soporte extenso (uso de 3 o más inotrópicos) fueron dados de alta de la UCIP. Esto demuestra que cuanto más agresivo es el enfoque, menor es la probabilidad de supervivencia observada [17].

Tanto la epinefrina como la norepinefrina tienen efectos vasopresores e inotrópicos, las mismas son ampliamente eficaces en el tratamiento de niños con sepsis por reanimación con fluidos [15].

La norepinefrina tiene como efecto aumentar la presión arterial media a través de su efecto vasoconstrictor, no influye de manera significativa en la frecuencia cardiaca y provoca menor aumento del volumen sistólico que la dopamina. Puede resultar más eficaz para revertir la hipotensión en pacientes que presentan shock séptico.
Por otra parte, la dopamina aumenta la presión arterial media y el gasto cardiaco, a través del aumento del volumen sistólico y la frecuencia cardiaca [18].

Por consiguiente, es insuficiente la evidencia para recomendar epinefrina o norepinefrina como el agente vasoactivo inicial para niños con sepsis por reanimación con fluidos.[15] En dos ensayos clínicos aleatorizados que incluían niños con esta entidad, se comparó la epinefrina con la dopamina. En ambos estudios la epinefrina se asoció con menor riesgo de mortalidad y más días sin fallo multiorgánico entre los supervivientes al día 28 19 [19, 20].

Terapia de reemplazo renal.

Como ya fue previamente mencionado, la lesión renal aguda es una complicación grave de etiología multifactorial que afecta a la población pediátrica en UCIP. Una de las posibles etiologías se explica por la administración de fármacos nefrotóxicos como los quimioterápicos, antibióticos e inmunosupresores. [7]
La frecuencia de administración de volumen de líquidos por vía intravenosa y la necesidad de hemoderivados aumenta el riesgo de sobrecarga de fluidos, lo cual contribuye a la etiología multifactorial de la lesión renal aguda [7].

Las indicaciones para el inicio de la terapia de reemplazo renal (RRT) incluyen la función renal deficiente, sobrecarga hídrica, corrección de alteraciones metabólicas como hiperpotasemia y acidosis o alcalosis metabólica.
Se pueden clasificar en hemodiálisis intermitente (IHD), diálisis peritoneal (DP) y terapia de reemplazo renal continua (CRRT) [7].
Una de las modalidades de reemplazo renal más utilizadas en pacientes pediátricos con disfunción renal, sobrecarga de líquidos y/o desequilibrio de electrolitos es la terapia de reemplazo renal continua (CRRT), ya que permite un funcionamiento continuo y programado para la eliminación de fluidos y productos de desecho nitrosos. [21]

El predictor más temprano de mortalidad en UCIP es la sobrecarga de fluido al inicio de la terapia de reemplazo renal continua. [21]

En una investigación con 21 pacientes, se evidenció que el grado de sobrecarga de líquidos al inicio de la CRRT fue significativamente menor en los supervivientes (16,4% ± 13,8%), en comparación con los no supervivientes (34,0% ± 21,0%).[22]

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo general.

Determinar la morbimortalidad de los niños menores de 14 años ingresados a Unidad de Cuidados Intensivos por complicaciones en el Transplante de Médula Ósea.

Objetivos específicos.

1. Analizar las características de esta población y el tipo de transplante realizado.
2. Determinar las causas que motivan el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.
3. Describir la frecuencia de las técnicas de soporte vital.
4. Determinar la evolución, mortalidad y condición de estos niños al egreso de la terapia intensiva.

METODOLOGÍA

Población de estudio y criterios de inclusión.

La población de estudio fueron los niños menores de 14 años, receptores de Transplante de Médula Ósea, ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica. Nuestra muestra, fueron los niños ingresados por Transplante de Médula Ósea en Unidad de Cuidados Intensivos de niños en el Centro Hospitalario Pereira Rossell en los últimos 12 años.

Se tomó como criterio de inclusión a niños menores de 14 años ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos por Transplante de Médula Ósea en el periodo enero 2009 - septiembre 2021. El criterio de exclusión fue el ingreso coordinado a la Unidad de Cuidados Intensivos de pacientes transplantados.

Diseño de estudio.

Observacional retrospectivo a través de la revisión de historias clínicas.

Definiciones operacionales.

Se definió la variable ‘’enfermedad que motivó el transplante’’ a la patología que requirió el uso de transplante como tratamiento.

Se definió el ‘’tipo de transplante’’; el autólogo es aquel en el que el paciente recibe sus propias células madre hematopoyéticas previamente extraídas y preservadas. En el alogénico o heterólogo, los pacientes reciben estas células de un donante de la misma especie que puede ser relacionado (padre, madre, hermano) o no relacionado.

Se definió ‘’complicación infecciosa’’ a aquella que es causada por la sospecha o confirmación de infección causada por bacterias, virus u hongos, etc.

Se definió ‘’tipo de complicación infecciosa’’ según sitio de infección.

Se definió ‘’complicación no infecciosa’’ a aquella que no fue causada por microorganismos patógenos.

Se definió ‘’tipo de complicación no infecciosa’’ según el diagnóstico nosológico.

Se definió ‘’necesidad de asistencia ventilatoria mecánica’’ como el requerimiento de soporte ventilatorio invasivo.

Se definió ‘’necesidad de apoyo hemodinámico con inotrópicos’’ como el requerimiento de drogas vasopresoras como epinefrina, norepinefrina y dopamina.

Se definió la ‘’necesidad de sustitución de la función renal’’ como la indicación de terapia de reemplazo renal debido a la lesión renal aguda y/o sobrecarga hídrica u otra indicación. Sea esta por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Se definió la ‘’condición al alta’’ según el Glasgow Outcome Score (GOS) (Anexo 1)

Se definió ‘’realización de necropsia’’ como el procedimiento de estudio de un cadáver para conocer la causa de su muerte.

Se definió ‘’correlación de la necropsia con el diagnóstico clínico’’ a la concordancia entre el diagnóstico clínico y el de la necropsia.

Procedimiento de recolección de datos.

Se realizó la revisión de historias clínicas de niños ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos por Transplante de Médula Ósea para la obtención de datos que serán recolectados en los formularios (Anexo 2).

Variables demográficas:

- Cualitativa: Sexo
- Cuantitativa: Edad

Variables cualitativas nominales:

- Enfermedad que motivó el transplante

- Tipo de transplante
- Complicación infecciosa
- Tipo de complicación infecciosa
- Complicación no infecciosa
- Tipo de complicación no infecciosa
- Necesidad de asistencia ventilatoria mecánica
- Necesidad de apoyo hemodinámico con inotrópicos
- Necesidad de sustitución de la función renal
- Realización de necropsia
- Correlación de la necropsia con el diagnóstico clínico

Variable cualitativa ordinal:

- Condición al alta (score de Gos)

Plan de procesamiento de datos y análisis estadístico.

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico JASP. Para evaluar la normalidad de las variables se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas se valoraron con la media y desvío estándar mientras que las variables cualitativas con el número absoluto y porcentaje. A su vez, las variables cualitativas se analizaron mediante los estadísticos Fisher o Chi cuadrado según corresponda. Para el análisis de asociación de variables y riesgo se utilizó Regresión Logística. Se consideró como significativo un valor p menor a 0,05.

Difusión de resultados.

Se elaboró una monografía y un póster con la información obtenida en el trabajo de investigación. El póster será presentado en diciembre de 2021 en las Jornadas de Metodología Científica II de la Facultad de Medicina.

Aspectos éticos.

Se recabó información retrospectiva a partir de historias clínicas, previa obtención del consentimiento informado de los sujetos de estudio y asentimiento en caso de que sea adolescente (Anexos 3, 4 y 5) . Se mantuvo la confidencialidad de los participantes durante todo la investigación mediante la disociación reversible de los datos. La confidencialidad se mantuvo también al momento de la difusión de los resultados.

RESULTADOS

Característica de la población de estudio.

De un total de 8030 pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Centro Hospitalario Pereira Rossell, en el período 1 de enero 2009 hasta 30 de septiembre de 2021, solamente 37 cumplieron los criterios de inclusión. Estos representan un 0,4% de los ingresos a UCIP en este período.

De los 8030 niños que ingresaron a la UCIP en el periodo estudiado, 271 fallecieron, siendo la mortalidad general de la UCIP de 3,3 %.

Del total de pacientes que integraron la muestra, 10 fueron de sexo femenino (27,03%) y 27 de sexo masculino (72, 97%). En lo que respecta a las edades, la media de ingreso fue de 8,81 años (DE 3,93), en un rango etario de 1 a 14 años.

Con respecto al tipo de trasplante de células hematopoyéticas, 35 pacientes (94,60%) recibieron de tipo alogénico, mientras que 2 (5,40%) recibieron de tipo autólogo.

En cuanto a la enfermedad que motivó el transplante, la leucemia fue la más frecuente con un total de 23 pacientes (58,97%). Le siguió en frecuencia el síndrome mielodisplásico con 5 pacientes (12,82%); aplasia medular con 3 pacientes (7,69%) y linfoma linfoblástico T con 2 pacientes (5,13%). Otras de las enfermedades fueron: anemia de Fanconi, histiocitosis a células de Langerhans, meduloblastoma y neutropenia congénita, con un total de un caso cada una (2,56%). Fig 1.

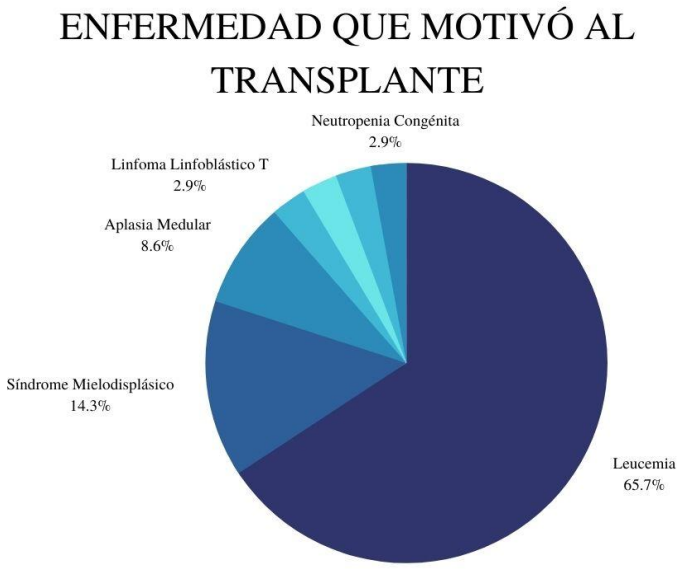

Figura 1: Enfermedad que motivó al transplante

La condición al alta de los pacientes, fue evaluado mediante el Score de GOS (Glasgow Outcome Score). La mayoría de los pacientes en estudio se presentaron al alta con discapacidad leve o sin discapacidad (GOS 5) con una frecuencia absoluta de 25 (67,57%). De los pacientes restantes, 11 niños (29,73%) fallecieron (GOS 1), 1 paciente (2,70%) clasificó dentro del grupo discapacidad severa (GOS 3) y ningún paciente (0,00%) presentó estado neurovegetativo ni discapacidad moderada (GOS 2 y 4 respectivamente). Fig 2.

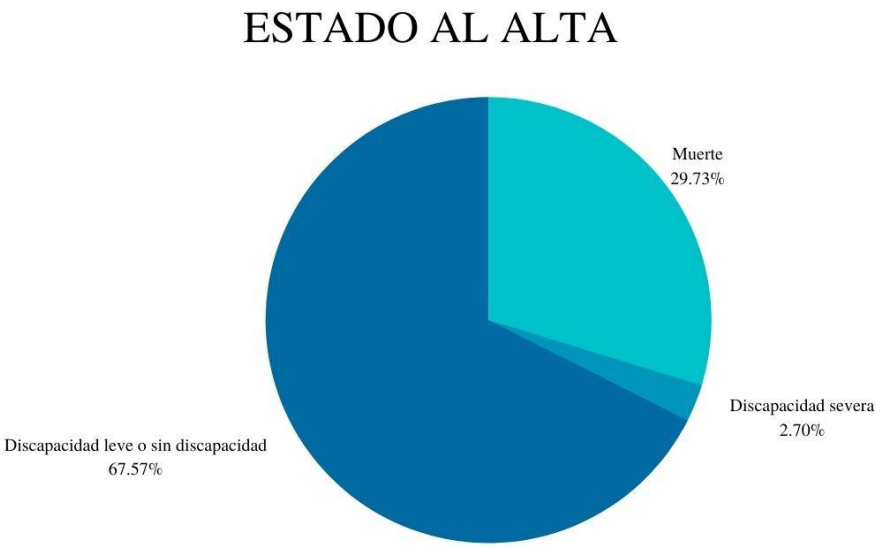

Figura 2: Estado al alta

Del análisis de las complicaciones, 34 pacientes (91,89%) presentaron complicaciones no infecciosas. Dentro de las mismas, la más frecuente fue la de tipo respiratoria, con un total de 19 pacientes (51,35%), seguido de las cardiovasculares con un total de 17 (45,94%), renales con un total de 12 (32,42%), enfermedad injerto contra huésped con un total de 12 (32,43%), neurológicas con 10 (27,02%), hepáticas con un total de 8 (21,62%) y otras complicaciones con un total de 8 pacientes (21,62%). Fig 3.

Por otra parte, surgió que 23 pacientes (62,16%) presentaron de tipo infecciosas. Dentro de ellas, la neumonía fue la más frecuente con un total de 11 pacientes (29,73%) seguido de sepsis con un total de 9 casos (24,32%). Otras complicaciones infecciosas fueron la gastroenterocolitis, neutropenia febril y otra no especificada, todas con un caso cada una (2,70%).

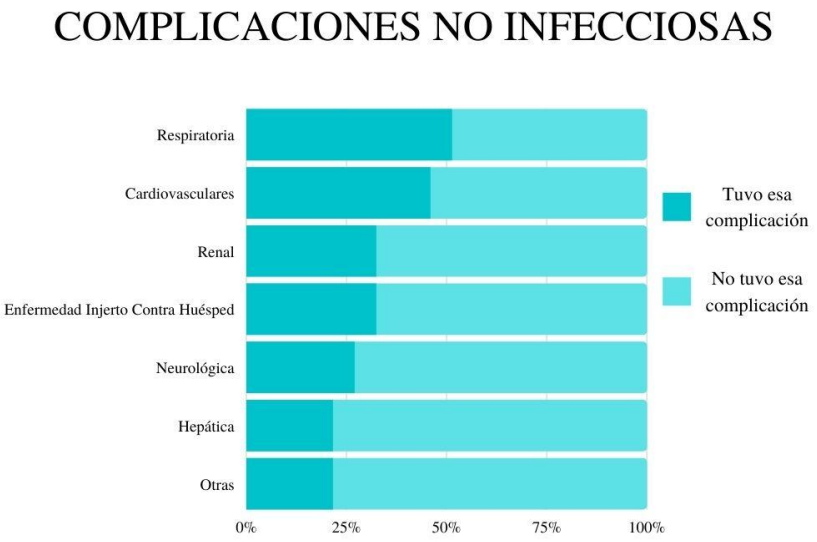

Figura 3: Complicaciones no infecciosas

En relación a los tratamientos instaurados, 22 pacientes (59,46%) requirieron AVMI, 14 (37,84%) requirieron inotrópicos y 6 (16,22%) requirieron terapia de sustitución de función renal. Fig.4. (Tabla 1).

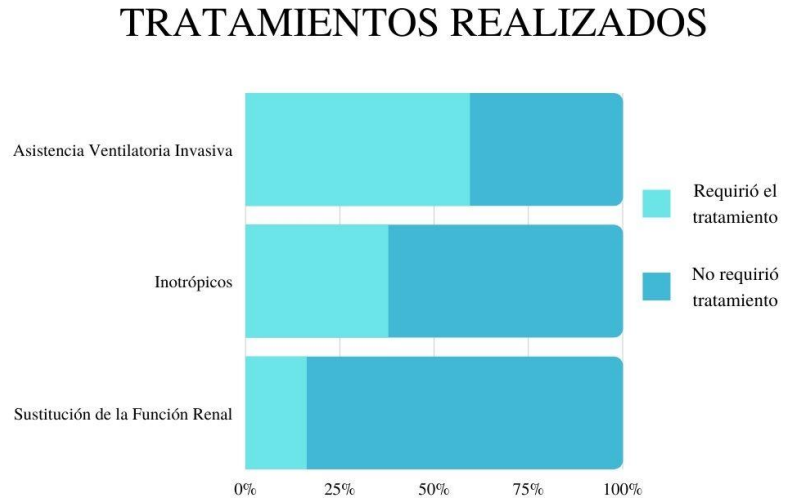

Figura 4: Tratamientos realizados

Tabla 1: Características de la población en estudio		
Edad	**Media**	**± DE**
	8,81	3,93
Sexo	**n (N 37)**	**%**
Masculino	27	72,97
Femenino	10	27,03
Transplante	**n (N 37)**	**%**
Alogénico	35	94,60
Autólogo	2	5,40
Enfermedad	**n (N 37)**	**%**
Leucemia	23	62,16
Síndrome mielodisplásico	5	13, 51
Aplasia medular	3	8,11
Linfoma Linfoblástico T	2	5,41
Anemia de Fanconi	1	2,70
Histiocitosis a células de Langerhans	1	2,70
Meduloblastoma	1	2,70
Neutropenia congénita	1	2,70
Estado al alta - Score de GOS	**n (N 37)**	**%**
GOS 1 - Muerte	11	29,73
GOS 2 - Estado neurovegetativo	0	0,00
GOS 3 - Discapacidad severa	1	2,70
GOS 4 - Discapacidad moderada	0	0,00
GOS 5 - Discapacidad leve o sin discapacidad	25	67,57
Complicación infecciosa	**n (N 37)**	**%**
SI	23	62,16
NO	14	37,84
Tipo de complicación infecciosa	**n (N 37)**	**%**
Neumonía	11	29,73
Sepsis	9	24,32
Gastroenterocolitis	1	2,70
Neutropenia febril	1	2,70
No especifica	1	2,70
Complicación no infecciosa	**n (N 37)**	**%**
SI	34	91,89
NO	3	8,11
Tipo de complicación no infecciosa	**n (N 37)**	**%**
Respiratoria	19	51,35
Cardiovascular	17	45.95
Renal	12	32,43
Enfermedad Injerto Contra Huesped	12	32,43
Neurológica	10	27,03
Hepática	8	21,62
Otras	8	21,62
Tratamientos en UCIP	**n (N 37)**	**%**
Asistencia ventilatoria mecánica invasiva	22	59,46
Inotrópicos	14	37,84
Sustitución de la función renal	6	16,22
GOS: Glasgow Outcome Score; UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos		

Relación entre variables.

Se encontró que hubo una asociación estadísticamente significativa entre la AVMI y la muerte (p<0.001) así como el uso de inotrópicos y la muerte (p=0,008).

Sin embargo, en el presente estudio no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la necesidad de sustitución renal con la muerte. (Tabla 2)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de complicación no infecciosa con la muerte, tipo de complicación infecciosa con la muerte y tipo de trasplante de células hematopoyéticas con la muerte.

Tabla 2: Asociación de los tratamientos con la muerte

TRATAMIENTO	N	p-valor (Fisher)
Asistencia Ventilatoria Mecánica Invasiva	22	< 0,001
Inotrópicos	14	0,008
Terapia de Sustitución de la Función Renal	6	0,335

Predictores de mortalidad.

El uso de inotrópicos se demostró como predictor de mortalidad, aumentando el riesgo de muerte casi nueve veces con respecto a aquellos pacientes que no recibieron dicho tratamiento (OR 8,89; p=0.008). El resto de las variables no demostraron evidencia estadística de comportarse como predictores de mortalidad (Tabla 3).

Tabla 3: Predictores de muerte

TRATAMIENTO	OR (IC 95%)	IC 95%	p- valor
Asistencia Ventilatoria Mecánica Invasiva	$3{,}144e^{8}$	-5422,615 - 5461.748	0,994
Terapia de Sustitución de la Función Renal	8,889	1,776 - 44,482	0,008

DISCUSIÓN

Uno de los principales hallazgos fue que el 29,7% de los niños menores de 14 años que ingresaron a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos en el Centro Hospitalario Pereira Rossell por complicaciones en el Trasplante de Médula Ósea, fallecieron. Siendo esta cifra casi diez veces mayor a la mortalidad general de la UCIP en el mismo periodo. Esto concuerda con que se trata de una población con mayor predisposición a complicaciones. Entre ellas, se encuentran el tratamiento de la enfermedad de base, el acondicionamiento previo al transplante, el transplante en sí mismo y la inmunosupresión subyacente.

Cifras similares se encontraron en un estudio en Hospital Universitario Pediátrico de Würzburg, Alemania que estudió las complicaciones tempranas y tardías del trasplante de células hematopoyéticas en el periodo 1 de enero del 2005 hasta el 31 de diciembre del 2015 y reportó que el 25% de los niños que participaron de este estudio murieron por complicaciones relacionadas con el mismo [8].

Si bien no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de transplante y la muerte, es importante destacar que la mayoría de los niños que ingresan a UCIP por complicaciones en el TPH recibieron transplante de tipo alogénico. Esto mismo se reporta en estudios internacionales.

En cuanto a las causas que motivaron al ingreso a UCIP la principal causa fue la respiratoria tanto infecciosa como no infecciosa. Esto sigue la tendencia encontrada en varios estudios internacionales como el de Pillon, M y col. realizado desde 1998 hasta 2015 en el Hospital Universitario de Padua, Italia, en donde se encontró que un 36% de los ingresos fueron de causa respiratoria sin especificar su etiología [23]. En nuestro estudio se las dividieron en complicaciones respiratorias infecciosas y no infecciosas, obteniendo que 29,73% presentaron neumonía en el caso de las infecciosas y 51,35% las de etiología no infecciosa.

La necesidad de tratamientos como la ventilación mecánica, el soporte inotrópico y la RRT, se asocian a un mayor número de muertes. Nuestro estudio encontró asociación estadísticamente significativa entre la necesidad de AVMI y la muerte, del mismo modo un estudio retrospectivo, Hierlmeier S. y colaboradores realizado en Alemania [8] evidenció resultados semejantes.

El uso de inotrópicos también demostró una asociación estadísticamente significativa con la muerte, comportándose como un factor de riesgo de mortalidad. Esto concuerda con un estudio retrospectivo que incluyó 43 pacientes tratados con inotrópicos, dentro de los cuales 29 de los no sobrevivientes

requieren este tipo de soporte vital, lo que evidencia que los niños que requieren este tratamiento tienen una menor probabilidad de supervivencia. [17]

La prevalencia del sexo masculino dentro de los pacientes incluídos en nuestro estudio (72,97%), se asemeja a una revisión retrospectiva en la qué se vió un 55,2% de prevalencia en el sexo masculino.[17]

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Dentro de los años 2009 y 2021, 8030 pacientes ingresaron en UCIP del CHPR y de éstos 271 murieron, resultando una mortalidad del 3,3%.
En contraste, de los 37 pacientes ingresados en UCIP por complicaciones del TPH en el mismo período, 11 fallecieron, representando la mortalidad de este subgrupo un 29,7%. Ésta multiplica diez veces la mortalidad general de la UCIP; lo que muestra de manera objetiva la importante vulnerabilidad de esta población.

La muestra analizada consistió mayoritariamente en pacientes de sexo masculino con una media para la edad de 8,81. En cuanto al tipo de transplante, el alogénico fue el que predominó, alcanzando cifras de 94,60%. Dentro de las enfermedades que motivaron al transplante, la leucemia ocupó el primer lugar en frecuencia con 62,16% seguido por el síndrome mielodisplásico con 13,51%, el resto se atribuye a otras como aplasia medular y linfoma linfoblástico T, entre otras.

Por otra parte, las complicaciones respiratorias infecciosas y no infecciosas fueron la principal causa de ingreso a UCIP. Asimismo, un 59,46% de los pacientes requirieron AVMI, un 37,84% uso de inotrópicos y un 16,22% Sustitución de la Función Renal. A su vez se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el uso de AVMI y el de inotrópicos con la muerte. Los inotrópicos también resultaron estadísticamente como un factor de riesgo de muerte.

El 67,57% egresó de UCIN con discapacidad leve o incluso sin discapacidad. Por otro lado, solo un paciente obtuvo al alta discapacidad severa y ningún paciente egresó con estado neurovegetativo ni con discapacidad moderada.

Nuestro análisis de datos retrospectivo apunta hacia una cuestión crucial en el campo del trasplante de células hematopoyéticas. Uno de nuestros objetivos es actuar como punto de partida en la profundización y conocimiento de este grupo complejo ingresado en terapia intensiva, impulsando a la reflexión sobre el trabajo diario en la práctica clínica y al desarrollo de nuevas intervenciones; que en conjunto contribuyan con la mejoría de la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Wösten-van Asperen, R. M., van Gestel, J. P. J., van Grotel, M., Tschiedel, E., Dohna-Schwake, C., Valla, F. V., Willems, J., Angaard Nielsen, J. S., Krause, M. F., Potratz, J., van den Heuvel-Eibrink, M. M., & Brierley, J. (2019). PICU mortality of children with cancer admitted to pediatric intensive care unit a systematic review and meta-analysis. In Critical Reviews in Oncology/Hematology (Vol. 142). https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.07.014
2. Zinter, M. S., Dvorak, C. C., Spicer, A., Cowan, M. J., & Sapru, A. (2015). New Insights into Multicenter PICU Mortality among Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. Critical Care Medicine, 43(9). https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001085
3. Zinter, M. S., DuBois, S. G., Spicer, A., Matthay, K., & Sapru, A. (2014). Pediatric cancer type predicts infection rate, need for critical care intervention, and mortality in the pediatric intensive care unit. Intensive Care Medicine, 40(10). https://doi.org/10.1007/s00134-014-3389-2
4. Castillo, L., Fluchel, M., Dabezies, A., Pieri, D., Brockhorst, N., & Barr, R. (2001). Childhood cancer in Uruguay: 1992-1994. Incidence and mortality. Medical and Pediatric Oncology, 37(4), 400–404. https://doi.org/10.1002/mpo.1217
5. Castillo, L., Dabezies, A., Dufort, G., Pages, C., Carracedo, M., Castiglioni, M., Simón, E., Zuccolo, S., Barcelona, R., Incoronato, A., Schelotto, M., Morosini, F., Ferrando, M., Siri, A., & Silveira, E. A. (2012). Evolución del cáncer pediátrico en Uruguay (1992-2011). Archivos de Pediatría Del Uruguay, 83(1), 26–30.
6. DUFORT Y ÁLVAREZ, G., CASTIGLIONI, M., PAGÉS, C., DABEZIES, A., DECARO, J., & CASTILLO, L. (2010). Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en Pediatría: 10 Años de Experiencia. Revista Chilena de Pediatría, 81(3), 201–209. https://doi.org/10.4067/s0370-41062010000300012
7. Duncan, C. N., & Talano, J. M. (n.d.). Critical Care Of The Pediatric Immunocompromised Hematology/Oncology Patient.
8. Hierlmeier, S., Eyrich, M., Wölfl, M., Schlegel, P. G., & Wiegering, V. (2018). Early and late complications following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients - A retrospective analysis over 11 years. PLoS ONE, 13(10), 1–16. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204914
9. Fernandez-García, M., Gonzalez-Vicent, M., Mastro-Martinez, I., Serrano, A., & Diaz, M. A. (2015). Intensive care unit admissions among children after hematopoietic stem cell transplantation: Incidence, outcome, and prognostic factors. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 37(7), 529–535. https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000401
10. Corbacioglu, S., Jabbour, E. J., & Mohty, M. (2019). Risk Factors for Development of and Progression of Hepatic Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 25(7), 1271–1280. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.02.018
11. Rowan CM, Gertz SJ, McArthur J, 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

12. Piastra M, De Luca D, Pietrini D, et al. Noninvasive pressure-support ventilation in immunocompromised children with ARDS: a feasibility study. Intensive Care Med. 2009;35(8):1420–7.
13. Aspesberro F, Guthrie KA, Woolfrey AE, et al. Outcome of pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients requiring mechanical ventilation. J Intensive Care Med. 2014;29(1):31–7
14. The Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the pediatric acute lung injury consensus conference. Pediatric Crit Care Med. 2015;16(5):428–39.
15. Weiss, S.L., Peters, M.J., Alhazzani, W. *et al.* Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med* 46, 10–67 (2020).
16. Arikan AA, Zappitelli M, Goldstein SL et al (2012) Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. Pediatr Crit Care Med 13:253–258
17. Szmit Z, Kośmider-Żurawska M, Król A, et al. Factors affecting survival in children requiring intensive care after hematopoietic stem cell transplantation. A retrospective single-center study. Pediatr Transplant. 2020;00:e13765.
18. Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., Kumar, A., Sevransky, J. E., Sprung, C. L., Nunnally, M. E., Rochwerg, B., Rubenfeld, G. D., Angus, D. C., Annane, D., Beale, R. J., Bellinghan, G. J., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C., … Dellinger, R. P. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. In Critical Care Medicine (Vol. 45, Issue 3).
19. Ventura AM, Shieh HH, Bousso A et al (2015) Double-blind prospective randomized controlled trial of dopamine versus epinephrine as frst-line vasoactive drugs in pediatric septic shock. Crit Care Med 43:2292–2302
20. Ramaswamy KN, Singhi S, Jayashree M et al (2016) Double-blind randomized clinical trial comparing dopamine and epinephrine in pediatric fuid-refractory hypotensive septic shock. Pediatr Crit Care Med 17:e502–e512
21. Raymakers-Janssen PAMA, Lilien MR, Tibboel D, Kneyber MCJ, Dijkstra S, van Woensel JBM, Lemson J, Cransberg K, van den Heuvel-Eibrink MM, Wösten-van Asperen RM; SKIC (Dutch Collaborative PICU Research Network). Epidemiology and Outcome of Critically Ill Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients Requiring Continuous Renal Replacement Therapy: A Retrospective Nationwide Cohort Study. Crit Care Med. 2019 Nov;47(11):e893-e901.
22. Goldstein SL, et al. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. Pediatrics. 2001;107(6):1309–12.
23. Pillon, M., Amigoni, A., Contin, A., Cattelan, M., Carraro, E., Campagnano, E., Tumino, M., Calore, E., Marzollo, A., Mainardi, C., Boaro, M. P., Nizzero, M., Pettenazzo, A., Basso, G., & Messina, C. (2017). Risk Factors and Outcomes Related to Pediatric Intensive Care Unit Admission after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single-Center Experience. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 23(8), 1335–1341. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.04.016