

Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes pediátricos oncológicos ingresados a cuidados intensivos de un Hospital Universitario en Paraguay: una experiencia de 3 años

Lorena Delgadillo¹ , Hassel Jimmy Jiménez¹ , Angélica Samudio¹ , Jaime Vester*² ,
Margarita Samudio³ 

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas. Asunción, Paraguay

²Universidad María Auxiliadora (UMAX), Facultad de Ciencias de la Salud, carrera de Enfermería. Asunción, Paraguay

³Universidad del Pacífico. Dirección de Investigación. Asunción, Paraguay

Cómo referenciar este artículo/
How to reference this article

Delgadillo L, Jiménez HJ, Samudio A, Vester J, Samudio M. Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes pediátricos oncológicos ingresados a cuidados intensivos de un Hospital Universitario en Paraguay: una experiencia de 3 años. Rev. cient. cienc. salud 2022; 4(1):63-74.

RESUMEN

Introducción. La supervivencia de los pacientes con neoplasia infantil ha mejorado considerablemente gracias al progreso en el diagnóstico y el tratamiento multidisciplinario. **Objetivo.** determinar los factores de riesgo de mortalidad de los pacientes ingresados a cuidados intensivos (UCIP) de un hospital de enseñanza en Asunción, Paraguay. **Metodología.** Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes oncológicos ingresados a la UCIP del Hospital de Clínicas de enero 2014 a diciembre 2016. **Resultados.** De 874 pacientes que ingresaron a la UCIP, 150 (17,2%) fueron pacientes oncológicos. La edad media fue de $9,8 \pm 5,2$ años; 51% del sexo femenino. Tuvieron reingreso (12%), otra comorbilidad (48%), admisión de urgencia (67,3%). Los días previos de internación en sala fue en promedio $6,5 \pm 10,9$ y en la unidad de terapia intensiva $6,9 \pm 13,7$ días. El tipo de cáncer fue en el 52% hematológico. El 82% de los pacientes presentaron falla de uno o más órganos y la mortalidad fue de 19,3%. Varios factores de riesgo para mortalidad se identificaron por el análisis bivariado, pero, por el análisis multivariado solo cinco variables quedaron asociadas con óbito: edad ≥ 10 años ($p=0,047$), PIM2 ≥ 10 ($p=0,001$), mucositis ($p=0,004$), falla neurológica ($p=0,001$) y falla renal ($p=0,001$). **Conclusión.** La mortalidad global fue menor a la reportada en otras series, la cual fue mayor en los mayores de 10 años, con mucositis, falla orgánica neurológica y renal.

Palabras clave: mortalidad; factores de riesgo; pediatría; unidades de cuidados intensivos; neoplasias

Risk factors associated with mortality in pediatric oncology patients admitted to intensive care at a University Hospital in Paraguay: a 3-year experience

ABSTRACT

Introduction. The survival of patients with childhood neoplasia has improved considerably thanks to the progress in diagnosis and multidisciplinary treatment. **Objective.** to determine the mortality risk factors in patients admitted to intensive care (PICU) at a teaching hospital in Asunción, Paraguay. **Methodology.** A retrospective review of the medical charts of cancer patients admitted to the PICU of the Hospital de Clínicas from January 2014 to December 2016 was carried out.

Fecha de recepción: 14 de febrero de 2022

Fecha de aceptación: 03 de mayo 2022

*Autor correspondiente: Jaime Vester

email: jaimvester@gmail.com



Results. 874 patients admitted to the PICU, 150 (17.2%) patients had cancer. Mean age was 9.8 ± 5.2 years; 51% female. They had readmission (12%), other comorbidity (48%), emergency admission (67.3%). Previous days of hospitalization in the ward was an average 6.5 ± 10.9 and in the intensive care unit 6.9 ± 13.7 days. The type of cancer was 52% hematological. 82% of patients presented failure of one or more organs and mortality was 19.3%. Several risk factors for mortality were identified by bivariate analysis, but by multivariate analysis only five variables were associated with death: age ≥ 10 years ($p=0.047$), PIM2 ≥ 10 ($p=0.001$), mucositis ($p= 0.004$), neurological failure ($p= 0.001$) and renal failure ($p= 0.001$). **Conclusion.** Overall mortality was lower than that reported in other series, which was higher in those older than 10 years, with mucositis, neurological and renal organ failure.

Key words: mortality; risk factors; pediatrics; intensive care unit; neoplasia

INTRODUCCIÓN

El cáncer sigue siendo una causa importante de muerte en los niños. Aunque los niños representan sólo el 1% de todos los pacientes con neoplasias malignas⁽¹⁾, en los países desarrollados es la segunda causa de muerte en niños mayores de un año después del trauma⁽²⁾. En el Paraguay el cáncer es la segunda causa de muerte en niños de 1 a 19 años⁽³⁾.

En los años de la década de 1960, la probabilidad de la supervivencia de un niño con cáncer era de menos del 25%, mientras que hoy supera el 80%^(1-2,4-6). Este importante cambio se ha producido a través de significativos progresos en la comprensión de la biología del tumor, la creación de equipos de atención multidisciplinaria especializada, mejoras en la terapéutica, el establecimiento de centros especializados de investigación para la realización de estudios clínicos y la evolución de grupos cooperativos como mecanismo para la investigación clínica⁽⁷⁾.

Los regímenes actuales de tratamiento del cáncer están asociados con complicaciones reversibles que pueden requerir admisión en las unidades de terapias intensivas⁽⁸⁾. El 30% de los pacientes con cáncer pediátrico pueden requerir los servicios de cuidados intensivos; representando el 10% de las admisiones^(9,10). En los pacientes que requerían ventilación mecánica prolongada la mortalidad era casi el 100% de mortalidad comparado a una supervivencia del 100% en los que recibían el cuidado postoperatorio sin complicaciones⁽⁹⁻¹¹⁾.

Los cuidados posoperatorios se describen como el motivo de ingreso más frecuente. La sepsis e insuficiencia respiratoria son responsables de aproximadamente dos tercios de los ingresos no quirúrgicos a la UCIP⁽¹²⁻¹⁴⁾. Los niños ingresados para cuidados postoperatorios tienen una tasa de mortalidad baja, de hasta 4%^(9,11,15) y su pronóstico no difiere de la población general de ingresados en Cuidados Intensivos Pediátricos. La mortalidad de los casos de causas médicas es mayor. El estudio multicéntrico de Dalton et al. mostró una tasa de mortalidad del 13,3% en niños con cáncer ingresados por causas no quirúrgicas⁽¹¹⁾ y otro estudio multicéntrico realizado por Zinter et al. en pacientes con cáncer ingresados a UCIP registró 6,8 % de mortalidad⁽¹⁶⁾.

Diversos estudios se han realizado en cuidados intensivos pediátricos y han establecido los factores de riesgo de mortalidad de los pacientes oncológicos. Butt et al.⁽⁴⁾, encontraron asociación entre la presencia de sepsis, soporte inotrópico, ventilación mecánica por hipoxemia, la neumonitis intersticial y la encefalopatía. Por su parte, Sivan et al.⁽⁵⁾, reportaron que un mal resultado estuvo asociado con leucopenia grave ($<1.000/\text{mm}^3$), insuficiencia renal aguda y deterioro del sistema nervioso central. En general, al igual que en la población corriente de UCIP, el grado de insuficiencia multiorgánica está sistemáticamente relacionado con el pronóstico; si son tres o más órganos afectados la mortalidad supera el 70%^(10,15,17,18).

El tipo de cáncer influye también en la mortalidad en UCIP, en general los niños con tumores sólidos tienen una tasa de mortalidad menor que aquellos con enfermedades malignas hematológicas^(13,17). La necesidad de ventilación mecánica o soporte inotrópico está asociada con peor pronóstico^(10,13,17,18). La mortalidad oscila de 54% a 100% en las diversas series^(11,18,19). Los niños ingresados en la UCIP antes del inicio de la quimioterapia tienen un mejor pronóstico que los admitidos después⁽⁹⁾.

Los protocolos de tratamiento traen como consecuencia la necesidad de diversos tipos de apoyo, entre ellas los cuidados intensivos pediátricos. Esta situación está evidenciada por la mejoría en la atención de los niños oncohematológicos en el Paraguay^(21,22). El objetivo de este estudio es determinar la asociación de factores de sociodemográficos, clínicos, laboratoriales con la mortalidad en pacientes con cáncer ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital de Clínicas. Este trabajo permite una precoz y correcta estratificación de los factores de riesgo de los pacientes hematológicos de manera a fortalecer las distintas conductas terapéuticas y así reducir la tasa de mortalidad.

PACIENTES Y METODOS

Ámbito del Estudio

El Hospital de Clínicas es un hospital de enseñanza, pero se constituye en centro de derivación de pacientes para el sistema nacional de salud al tener nivel de alta complejidad. La Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), es una terapia pediátrica polivalente, cuya estructura edilicia actual ha permitido el crecimiento en a ocho camas como un área de aislamiento de pacientes, con un porcentaje ocupacional de camas de 77,6%, y giro cama de 4 días. La misma recibe pacientes internados en el mismo nosocomio, así como aquellos provenientes de otros centros asistenciales pertenecientes a la red de asistencia del Ministerio de Salud Pública. En periodo de este estudio el número de ingresos a la UTIP fue 874 pacientes (286 en 2014, 290 en el 2015 y 298 en 2016).

Criterios de inclusión: Pacientes pediátricos con cáncer ingresados a UTIP entre enero 2014 a diciembre 2016. Se excluyeron pacientes con datos incompletos y sin desenlace en el periodo observado. Los datos se obtuvieron de la revisión de historias clínicas de los pacientes ingresados a la UCIP con diagnóstico de cáncer.

Variables independientes: Características demográficas: edad, sexo, departamento y localidad de donde procede, distancia de donde procede expresada en mayor o menor de 100 km. Datos clínicos: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial sistólica y diastólica, escala de Glasgow, diámetro pupilar, reanimación cardiopulmonar previa, intubación en la primera hora, estado nutricional, días de permanencia y motivo de ingreso en la UCIP, tipo de cáncer, presencia de otras enfermedades crónicas, tratamiento recibido antes o durante el ingreso a UCIP, días de internación, choque (hipovolémico, séptico, cardiogénico, vasomotor, por dengue), sepsis, infección asociada a la atención de salud, neumonía asociada a ventilación mecánica, infección asociada a catéter, infección urinaria, número de fallas orgánicas, órganos afectados por las fallas⁽²³⁾, puntuaciones PRISM y PIM2. Datos laboratoriales: estado ácido- básico (pH, pCO₂, HCO₃), EB, hemoglobina, hematocrito, Glóbulos blancos, recuento absoluto de neutrófilos, plaquetas, fibrinógeno, TP, TTPA, PCR, urea, creatinina, enzimas hepáticas (GOT, GPT y LDH), bilirrubina, glicemia, albumina, potasio, sodio, PaFio2.

Variable dependiente: Situación al alta: fallecido/ sobrevivida.

Análisis y gestión de datos: Los datos se almacenaron en una hoja de cálculo de Microsoft Excel y analizados con el paquete estadístico SPSS v.11.0.1 (SPSS Inc.,

Chicago, EE.UU.). Las variables continuas se resumieron con media y desvío estándar y las nominales por medio de frecuencias. Para la comparación de proporciones se usó la prueba de chi cuadrado con o sin correcciones o la prueba exacta de Fisher, además se calculó el riesgo relativo con su IC95%. Para determinar el efecto independiente de las variables se utilizó regresión logística binaria, para lo cual se seleccionaron aquellos factores de riesgo frecuentemente asociados a la mortalidad en la literatura y que en este estudio presentaron asociaciones significativas en el análisis bivariado. En todos los casos se consideró significativa $p < 0,05$.

Consideraciones éticas: El estudio se rigió por las normas de ética en investigación científica. Todos los datos recogidos estaban disponibles en su historial médico por ser parte del manejo del paciente. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la FCM – UNA.

RESULTADOS

Características generales de los pacientes

De los 874 pacientes ingresados a la UCIP en el periodo de estudio, 150 (17,16%) fueron pacientes con neoplasia. En la Tabla 1 se presentan las características generales de los pacientes con neoplasia, la edad media fue $9,8 \pm 5,2$ años, 51% del sexo femenino y 42,7 % de Asunción o departamento Central. Tuvieron reingreso (12%), otra comorbilidad (48%), admisión de urgencia (67,3%). Los días previos de internación en sala fue en promedio de $6,5 \pm 10,9$ y en la unidad de terapia intensiva en promedio $6,9 \pm 13,7$ días. El tipo de cáncer fue en el 52% hematológico.

Tabla 1. Características generales de los pacientes con neoplasia internados en la UCIP (n=150)

Características	Media \pm desvío estándar	Frecuencia	%
Edad (años)	9,8 \pm 5,2		
< 2 años		12	7,99
2-5 años		31	20,66
6 -12 años		50	33,33
13-18 años		57	38
Sexo masculino		73	48,6
Asunción/central		64	42,7
Residencia a más de 100 km		76	50,6
Reingreso		18	12
Otra comorbilidad		79	52,7
Admisión de urgencia		101	67,3
Neoplasia hematológica		78	52
Neoplasia sólida		72	48
Días de internación previo	6,15 \pm 10,9		
Días de internación en UCIP	6,9 \pm 13,7		

Factores de riesgo de mortalidad

Análisis bivariado

Los pacientes con edad ≥ 10 años tuvieron significativamente ($p=0,002$) mayor riesgo de fallecer que los menores de 10 años (16,2 % vs 8,5%; RR=3,35); así mismo los admitidos de urgencia comparado a los electivos (27,7% vs 2%; $p<0,001$; RR: 13,58). El cáncer hematológico tuvo mortalidad más elevada que el cáncer de tumores sólidos (29,4% vs 8,3%, $p=0,001$ OR: 3,53), siendo la LMA con mayor riesgo de mortalidad (43,7%, $p=0,009$, OR: 2,66). Los pacientes con insuficiencia respiratoria, choque y la combinación de ambas tuvieron mayor riesgo de fallecer; 2,66 ($p=0,003$), 2,66 ($p=0,003$) y 3,27 ($p=0,001$), respectivamente. Los pacientes con mucositis ($p=0,001$), neumonía nosocomial 2,63 ($p=0,023$), convulsiones 2,39 ($p=0,04$), hipertensión endocraneana 2,21 ($p=0,029$) y paro cardiaco 3,26

($p=0,009$) tuvieron mayor riesgo de fallecer. La obesidad ($p=0,019$), alteración pupilar ($p=0,001$), necesidad de ventilación mecánica ($p=0,001$), ventilación en la primera hora ($p=0,001$) también se asociaron a la mortalidad. La falla orgánica hemodinámica aumentó el riesgo de morir en 5,07 ($p=0,006$), falla respiratoria 16,72 ($p=0,001$), hematológica 8,9 ($p=0,001$), renal 4,11 ($p=0,001$) y neurológica 5,9 ($p=0,001$); cuatro o más fallas aumentaron 5,5 ($p=0,001$). La necesidad de cuatro o más drogas vasoactivas aumentó el riesgo de mortalidad en 4,02 ($p=0,001$). Los escores de mortalidad, PIM2 ≥ 10 , y PRISM ≥ 14 aumentaron el riesgo de mortalidad en 8,7 ($p=0,001$) y 3 ($p=0,001$), respectivamente. La necesidad de utilizar 3 drogas ($p=0,001$) y 4 drogas o más ($p=0,002$) para mantener la estabilidad hemodinámica se asociaron a mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica en la primera hora de ingreso aumentó 2,99 ($p=0,001$), así como la administración de antifúngicos 3,1 ($p=0,001$), diuréticos 2,71 ($p=0,007$) y transfusiones 2,54 ($p=0,028$) (Tabla 2).

Tabla 2. Factores de riesgo de mortalidad en pacientes con neoplasia internados en la UCIP (n=150)

Factores de riesgo		Fallecidos	Total	Valor p	RR (IC 95%)
Edad ≥ 10 años	Si	23 (16,2%)	80	0,002	3,35 (1,44-7,76)
	No	6 (8,5%)	70		
Admisión	Urgencia	28 (27,7%)	101	0,001	13,58 (1,9- 96,9)
	Electiva	1 (2%)	49		
Tipo de cáncer	Hematológico	23 (29,4%)	78	0,001	3,53 (1,52-8,19)
	Tumor sólido	6 (8,3%)	72		
LMA	Si	7 (43,7%)	16	0,009	2,66 (1,35-5,27)
	No	22 (16,4%)	134		
Insuficiencia respiratoria	Si	18 (31,5%)	57	0,003	2,66 (1,36-5,23)
	No	11 (11,8%)	93		
Choque séptico	Si	18 (31,5%)	57	0,003	2,66 (1,36-5,23)
	No	11 (11,8%)	93		
Insuf. Resp. + choque	Si	16 (39%)	41	0,001	3,27 (1,72-6,19)
	No	17 (16,8%)	101		
Neumonía nosocomial	Si	5 (45,5%)	11	0,023	2,63 (1,25-5,53)
	No	24 (17,2%)	139		
Mucositis	Si	7 (63,6%)	11	0,001	4,02 (2,23-5,53)
	No	22 (15,8%)	139		
Convulsiones	Si	5 (41,6%)	12	0,04	2,39 (1,11-5,13)
	No	24 (17,6%)	136		
Hipertensión endocraneana	Si	8 (36,3%)	22	0,03	2,21 (1,12-4,26)
	No	25 (20,4%)	122		
Reanim. cardiopulmonar pre-ingreso	Si	4 (57,1%)	7	0,009	3,26 (1,56-6,80)
	No	25 (17,4%)	143		
Obesidad	Si	6 (42,8%)	14	0,019	2,53 (1,24-5,15)
	No	26 (17,6%)	147		
Midriasis	Si	5 (83,3%)	6	0,001	5 (2,99-8,33)
	No	24 (16,6%)	144		
Falla hemodinámica	Si	27 (24,7%)	109	0,006	5,07 (1,26-20,4)
	No	2 (4,8%)	41		
Falla respiratoria	Si	27 (40,2%)	67	0,001	16,7 (4,12-67,8)
	No	2 (2,4%)	83		
Falla renal	Si	10 (58,8%)	17	0,001	4,11 (2,82-26)
	No	19 (14,2%)	133		
Falla hematológica	Si	23 (38,9%)	59	0,001	8,9 (3,44-25,77)
	No	6 (6,5%)	91		
Falla hepática	Si	2 (66,6%)	3	0,03	3,62 (1,52-8,66)
	No	27 (18,3%)	147		
Falla neurológica	Si	15 (65,2%)	23	0,001	5,9 (3,32-10,53)
	No	14 (11%)	127		
Tres fallas orgánicas	Si	7 (30,4%)	23	0,001	6,3 (1,9-20)
	No	4 (3,8%)	104		
Cuatro o más fallas orgánicas	Si	18 (78%)	23	0,001	5,5 (2,8-10,7)

	No	11 (8,6%)	127		
Drogas vasoactivas	Si	25 (30%)	82	0,001	4,42 (1,62-12)
	No	4 (8,8%)	68		
3 drogas vasoactivas	Si	10 (43,4%)	23	0,001	3,2 (1,5-6,8)
	No	12 (10,3%)	116		
4 drogas o más vasoactivas	Si	6 (54,5%)	11	0,002	2,4 (1,1-5,2)
	No	23 (16,5%)	139		
PRISM \geq 14 puntos	Si	15 (12,3%)	121	0,001	3 (1,57-5,77)
	No	12 (44,4%)	27		
PIM2 \geq 10 puntos	Si	24 (80%)	30	0,001	8,5 (3,4-21)
	No	5 (5,4%)	91		
Ventilación mecánica primera hora	Si	21(32,8%)	64	0,001	2,99 (1,42-6,28)
	No	8 (9,3%)	86		
Ventilación mecánica	Si	29 (34,1%)	85	0,001	-
	No	0 (0%)	65		
Antifúngicos	Si	9 (47,3%)	19	0,001	3,1 (1,66-5,78)
	No	20 (15,2%)	131		
Diuréticos	Si	10 (38,4%)	26	0,007	2,71 (1,42-5,14)
	No	27 (18,4%)	146		

Los datos de laboratorio asociados con mortalidad se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Asociación entre datos de laboratorio y mortalidad (n=150)

Características		Fallecidos	Total	Valor p
RAN $<$ 500/ mm ³	Si	17 (31,4%)	54	0,005
	No	12 (12,5%)	96	
Plaquetas $<$ 50.000/ mm ³	Si	14 (30,4%)	46	0,022
	No	15 (14,4%)	104	
Bilirrubina aumentada	Si	5 (45,4%)	11	0,023
	No	24 (17,2%)	139	
Creatinina aumentada	Si	6 (42,8%)	14	0,019
	No	23 (16,9%)	136	
Hipoalbuminemia	Si	10 (40%)	25	0,004
	No	19 (15,2%)	125	
PaFiO ² $<$ 200	Si	8 (50%)	16	0.001
	No	18 (13,8%)	130	

Análisis multivariado

Las cinco variables independientes asociadas con la mortalidad fueron edad \geq 10 años ($p=0,047$), escore PIM2 \geq 10 puntos ($p=0,001$), presencia de mucositis ($p=0,004$), falla neurológica ($p=0,001$) y falla renal ($p=0,001$).

DISCUSIÓN

Actualmente, la supervivencia a cinco años para los niños con neoplasia supera el 80%, la que se atribuye en gran parte a los avances del diagnóstico molecular, terapias dirigidas y los cuidados de apoyo intensivos⁽²⁴⁾. A pesar de estas mejoras, los recursos de cuidados críticos siguen siendo cruciales para esta población. Hasta un 38% de los pacientes con cáncer pediátrico requieren al menos un ingreso a la UCIP dentro de los tres años siguientes al diagnóstico^(9,11). Estos ingresos son en gran parte por la disfunción de órganos e infecciones, con mortalidad muy superior a la de la población general en UCIP^(5,12,13,17,25-29).

Los niños y adolescentes con cáncer hospitalizados en UCI pertenecen a un grupo heterogéneo, complejo y difícil en términos de manejo clínico. La mortalidad es más frecuente que en otros grupos de enfermedades y las variables pronósticas se describen en escaso número de artículos científicos. En esta serie, La mortalidad hallada fue de 19,33 %; los pacientes de 10 años y más fallecieron con mayor frecuencia comparados con los menores de 10 años. Datos proporcionados por el

Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) sobre estadísticas del cáncer en la población de los EE. UU. revelan que la supervivencia es menor en los adolescentes que en los niños más jóvenes. El índice de supervivencia a 5 años para la leucemia linfoblástica aguda en el período de 2007 a 2013 fue de 91 % para niños menores de 15 años en comparación con 74 % para adolescentes de 15 a 19 años⁽²⁴⁾. En el estudio de Samudio et al⁽²²⁾, la supervivencia en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda, fue en general mayor en los pacientes entre 1 a 9 años. En nuestro estudio la leucemia linfoblástica aguda constituyó el 37,3% de los pacientes, las consideraciones anteriores pudieran justificar el riesgo.

El cáncer hematológico tuvo mortalidad más elevada que el cáncer de tumores sólidos, en concordancia con otros autores^(10,13,30). Esto probablemente se explique en el hecho de que estos pacientes tienen características intrínsecas más graves y complejas, sometidos a inmunosupresión y citotoxicidad del tratamiento⁽¹⁰⁾. Especialmente la leucemia mieloide aguda al igual que los trabajos de Zinter et al⁽¹⁶⁾, y Maude et al⁽³¹⁾.

Los pacientes admitidos por motivos de urgencia con respecto a los programados presentaron mayor riesgo de mortalidad, hallazgos similares descritos por Ben Abraham et al.⁽¹⁸⁾ y Ali et al.⁽³⁰⁾. En cuanto a los motivos de ingreso que se asociaron con mortalidad fue la insuficiencia respiratoria igualmente descrito por Butt et al⁽⁴⁾. Además hubo asociación entre la mortalidad y el choque séptico al igual que los descritos por varios trabajos^(4,5,11-13,17,18,27), así como la asociación de insuficiencia respiratoria y choque.

Respecto al diagnóstico clínico del ingreso encontramos asociaciones con la mortalidad a la hipertensión endocraneana similar a los de Butt et al³ y Silvan et al⁴; asociados a encefalopatías como en diferentes investigaciones^(4,5,12,27,32,33). La mucositis también representó un factor de riesgo de mortalidad en este trabajo. Se conoce que los pacientes con cáncer pediátrico enfrentan un mayor riesgo de infecciones del torrente sanguíneo de origen nosocomial en la mayoría de los casos asociadas con el uso de catéter venoso central, inmunosupresión grave y prolongada, neutropenia y otras alteraciones de los mecanismos de defensa del huésped, inducidas por la quimioterapia^(34,35). La mucositis constituye un efecto secundario grave de la quimioterapia y la radioterapia en varios protocolos de tratamiento del cáncer, comprende daño inflamatorio complejo a la mucosa del tracto digestivo completo⁽³⁶⁾. El paro cardíaco al ingreso si bien no se ha reportado en otro estudio como factor de riesgo de mortalidad en enfermedades oncohematológicas en UCIP, pero es conocida su relación con alta mortalidad en pacientes generales en la Terapia Intensiva Pediátrica⁽³⁶⁾.

La neumonía nosocomial, tanto la adquirida en o fuera de la UCIP, es una entidad frecuente en pacientes inmunocomprometidos como los que se encontraron en esta investigación. Es difícil de comparar con la literatura esta situación por la heterogeneidad de esta comorbilidad a veces planteada solamente como sepsis.

En relación con el estado nutricional, la obesidad estuvo asociada a la mortalidad en este trabajo; si bien no se reporta asociación entre la obesidad y mortalidad entre pacientes oncológicos en UCIP, el SEER⁽²⁴⁾ describió que la mortalidad en pacientes críticos ajustada por riesgo aumenta significativamente a medida que el peso por estatura / IMC aumenta en los rangos de sobrepeso y obesidad.

En cuanto a signos clínicos, la midriasis fue la única asociada al desenlace, lo cual no se ha hallado como factor de riesgo de mortalidad en pacientes pediátricos con cáncer, pero se presenta frecuentemente en otras situaciones de mal pronóstico como las convulsiones, los tumores cerebrales y la insuficiencia neurológica. Además, es componente de las puntuaciones de los Escores de riesgo de mortalidad^(24,28,37). Las convulsiones; a pesar de que no hemos encontrado en la literatura relación

directa con mortalidad como en este trabajo, está asociada a las encefalopatías, a los tumores cerebrales y a la falla orgánica neurológica.

En cuanto al tratamiento administrado, la necesidad de ventilación mecánica y la necesidad de ventilación en la primera hora se asociaron con la mortalidad coincidentes con varios trabajos^(13,38,39). La necesidad de administrar derivados sanguíneos por transfusiones, como factor de riesgo está probablemente dada por la urgencia de manejar con derivados sanguíneos a los numerosos pacientes oncológicos graves con aplasia en esta cohorte. La utilización de antifúngicos fue otro de los factores asociados; no se describe en estos mismos términos en la literatura, pero Fiser et al⁽³³⁾ refieren como riesgo de mortalidad a la sepsis por hongos. La administración de diuréticos como factor de riesgo en esta población se presenta en situaciones críticas como la insuficiencia renal y la sobrecarga hídrica frecuentemente vistos en los pacientes graves en sepsis.

De los estudios laboratoriales se encontró asociación con la mortalidad al recuento absoluto de Neutrófilos (RAN) menor de 1.000 por mm³, RAN menos de 500 por mm³ y RAN menor de 100 por mm³. Los trabajos de Sivan et al⁴ y Meyer et al¹⁵ concluyeron que la gravedad de la leucopenia con neutropenia grave (recuento de neutrófilos <500 / mm³) influye significativamente en el mal pronóstico. El recuento de plaquetas menor a 50.000 por mm³, no descrita en forma aislada como factor de riesgo, sin embargo, constituye un elemento de la insuficiencia hematológica. No ha encontrado publicación que reporte a la bilirrubina aumentada en forma aislada un factor de riesgo en pacientes oncológicos, salvo en la población general pediátrica que ingresa a UCIP⁽²⁸⁾, así como también constituye uno de los elementos de la falla hepática, situación descrita por otros autores^(32,40). La creatinina aumentada, asociada a falla renal fue descrita como factor de riesgo^(14,25,32), al igual que esta serie. La hipoalbuminemia al ingreso en una UCIP asociada a mortalidad como la hallada en este trabajo, se asocia con una mayor mortalidad a los 60 días, mayor duración de la ventilación mecánica y menor probabilidad de alta en la UCIP. Estas asociaciones son independientes de la magnitud de la respuesta inflamatoria, la gravedad clínica y el estado nutricional⁽⁴¹⁾.

La relación presión arterial de oxígeno sobre fracción inspirado de oxígeno (PaFiO₂) es una constante de medición de la hipoxemia cuyo valor normal oscila entre 400 y 500, constituye un conocido factor de riesgo al ingreso de pacientes pediátricos a UCIP y es una de las variables en las diversas escalas de riesgo de mortalidad pediátrica^(37,37) en este trabajo la PaFiO₂ menor a 200, tuvo asociación con la mortalidad.

Todas fallas orgánicas (fallas hemodinámicas, respiratoria, renal, hematológica, hepática y neurológica) durante la internación en UCIP de estos pacientes se asociaron con la mortalidad. Las fallas orgánicas múltiples son consideradas como la "variable de oro"⁽³³⁾, es decir, las que se relacionan con peor resultado y han mostrado una correlación entre el número de la insuficiencia de órganos y la mortalidad. El fallo de uno, dos, tres y cuatro órganos corresponden a la tasa de 6% de mortalidad, 40%, 70% y 80-100%, respectivamente^(10,11). Esta proporcionalidad es casi constante en los estudios, y demuestra la relación de los sistemas en el fracaso y una mortalidad del 70%.

En cuanto al número de drogas vasoactivas utilizadas para mantener la estabilidad hemodinámica se asociaron a mortalidad las siguientes 3 drogas; 4 drogas o más al igual que varias investigaciones^(10,16,42).

La mortalidad hallada fue de 19,33 %, la mortalidad esperada por el PRISM fue de 8,48% y por PIM2 de 12,78%. Diversos trabajos^(17,40) demostraron que estas escalas no estiman correctamente la mortalidad en pacientes oncohematológicos. Pero las escalas predicen la calidad de la atención en la UCIP, el riesgo de mortalidad y permite describir la gravedad al ingreso como referencia en ensayos clínicos. El

puntaje PRISM promedio fue de 14,77 puntos en los fallecidos y 7,07 entre los sobrevivientes y por la Escala de PIM2 el puntaje entre los fallecidos en promedio fue de 29,62 y entre los sobrevivientes de 8,75, estos hallazgos nos indican que los pacientes que fallecieron ingresaron a la unidad con mayor gravedad. En el análisis bivariado tomando como punto de corte los puntajes de PRISM igual o mayor a 14 con RR 3,02 y PIM2 igual o mayor que 10 que resultó con un RR 8,78, lo que nos muestran que por encima de estos puntajes de corte la mortalidad es significativa. En el análisis multivariado solo cinco variables se asociaron con la mortalidad; edad ≥ 10 años, PIM2 con puntaje ≥ 10 puntos, la presencia de mucositis, la falla neurológica y la falla renal.

Entre las limitaciones del estudio se puede mencionar su carácter retrospectivo, de un solo centro y las dificultades de las modalidades terapéuticas disponibles en el país. Sin embargo, constituye el primer análisis de factores de riesgo de mortalidad de los niños con cáncer admitidos en una UCIP de gestión pública en un país de recursos limitados como el Paraguay.

Conflictos de interés: Los autores declaran que no existen conflictos de interés comercial.

Contribución de los autores: Delgadillo L y Jiménez J tuvieron participación en: la idea y en el diseño de la investigación, recolección y procesamiento estadístico de los datos, análisis y discusión de los resultados, redacción del borrador del trabajo y aprobación de la versión final. Samudio A y Vester J, Samudio M. tuvieron participación en: recolección de los datos, procesamiento estadístico, análisis y discusión de los resultados, redacción del borrador del trabajo y aprobación de la versión final.

Financiación: Financiación propia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh J-W, Lacour B, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. *Lancet*. 2004; 364(9451):2097-105. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17550-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17550-8)
2. Davidoff AM. Pediatric oncology. *Semin Pediatr Surg*. 2010; 19(3):225-33. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2010.03.007>
3. McGregor LM, Metzger ML, Sanders R, Santana VM. Pediatric cancers in the new millennium: Dramatic progress, new challenges. *Oncology*. 2007; 21(7):809-20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17722742/>
4. Butt W, Barker G, Walker C, Gillis J, Kilham H, Stevens M. Outcome of children with hematologic malignancy who are admitted to an intensive care unit. *Crit Care Med*. 1988; 16(8):761-4. <https://doi.org/10.1097/00003246-198808000-00005>
5. Sivan Y, Schwartz PH, Schonfeld T, Cohen IJ, Newth CJL. Outcome of oncology patients in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med*. 1991; 17(1):11-5. <https://doi.org/10.1007/BF01708402>
6. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev*. 2010; 36(4):277-85. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2010.02.003>
7. Samudio A, Figueredo D, Lassaletta A, Zelada O, Peris A, Bogado Yinde L, et al. Building a National Pediatric Cancer Center and Network in Paraguay: Lessons for Addressing Challenges in a Low-income Country. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015; 37(5):383-90. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000338>

8. Bleyer WA. Epidemiologic impact of children with brain tumors. *Child's Nerv Syst.* 1999; 15(11-12):758-63.
<https://doi.org/10.1007/s003810050467>
9. Rosenman MB, Vik T, Hui SL, Breitfeld PP. Hospital resource utilization in childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005; 27(6):295-300.
<https://doi.org/10.1097/01.mph.000168724.19025.a4>
10. Heying R, Schneider DT, Körholz D, Stannigel H, Lemburg P, Göbel U. Efficacy and outcome of intensive care in pediatric oncologic patients. *Crit Care Med.* 2001; 29(12):2276-80.
<https://doi.org/10.1097/00003246-200112000-00007>
11. Dalton HJ, Slonim AD, Pollack MM. Multicenter outcome of pediatric oncology patients requiring intensive care. *Pediatr Hematol Oncol.* 2003; 20(8):643-9.
<https://doi.org/10.1080/08880010390243095>
12. Hallahan AR, Shaw PJ, Rowell G, O'Connell A, Schell D, Gillis J. Improved outcomes of children with malignancy admitted to a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med.* 2000; 28(11):3718-21.
<https://doi.org/10.1097/00003246-200011000-00030>
13. Owens C, Mannion D, O'Marcaigh A, Waldron M, Butler K, O'Meara A. Indications for admission, treatment and improved outcome of paediatric haematology/oncology patients admitted to a tertiary paediatric ICU. *Ir J Med Sci.* 2011; 180(1):85-9.
<https://doi.org/10.1007/s11845-010-0634-8>
14. Aygencel G, Turkoglu M, Turkoz Sucak G, Benekli M. Prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit. *J Crit Care.* 2014; 29(4):618-26.
<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.01.014>
15. Dursun O, Hazar V, Karasu GT, Uygun V, Tosun O, Yesilipek A. Prognostic factors in pediatric cancer patients admitted to the pediatric intensive care unit. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009; 31(7):481-4.
<https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181a330ef>
16. Zinter MS, DuBois SG, Spicer A, Matthay K, Sapru A. Pediatric cancer type predicts infection rate, need for critical care intervention, and mortality in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2014; 40(10):1536-44.
<https://doi.org/10.1007/s00134-014-3389-2>
17. Meyer S, Gottschling S, Biran T, Georg T, Ehlayil K, Graf N, et al. Assessing the risk of mortality in paediatric cancer patients admitted to the paediatric intensive care unit: a novel risk score? *Eur J Pediatr.* 2005; 164(9):563-7.
<https://doi.org/10.1007/s00431-005-1695-y>
18. Abraham R Ben, Toren A, Ono N, Weinbroum AA, Vardi A, Barzilay Z, et al. Predictors of outcome in the pediatric intensive care units of children with malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002; 24(1):23-6.
<https://doi.org/10.1097/00043426-200201000-00007>
19. Heney D, Lewis IJ, Lockwood L, Cohen AT, Bailey CC. The intensive care unit in paediatric oncology. *Arch Dis Child.* 1992;67(3):294-8.
<https://doi.org/10.1136/adc.67.3.294>
20. Schuster DP, Marion JM. Precedents for meaningful recovery during treatment in a medical intensive care unit. *Am J Med.* 1983; 75(3):402-8.
[https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)90340-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)90340-6)
21. Piastra M, Fognani G, Franceschi A. Pediatric Intensive Care Unit Admission Criteria for Haematooncological Patients: A Basis for Clinical Guidelines Implementation. *Pediatr Rep.* 2011; 3(2):e13.
<https://doi.org/10.4081/pr.2011.e13>
22. Jiménez de Samudio A, Samudio M, Caniza MA. Risk Factors associated to survival in children and adolescent with Acute

- Lymphoblastic Leukemia. *Pediatría*. 2016; 43(1):18-26.
<https://doi.org/10.18004/ped.2016.abril.18-26>
23. 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.
<http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v76n3/v76n3a11.pdf>
24. Colditz GA. National Cancer Institute. En: The SAGE Encyclopedia of Cancer and Society. 2455 Teller Road, Thousand Oaks, California 91320: SAGE Publications, Inc.; 2015.
<https://dx.doi.org/10.4135/9781483345758.n393>
25. Haase R, Mathony U, Lieser U, Nagel F, Sitka U, Burdach S. Die wachsende bedeutung der pädiatrischen intensivstation in der behandlung onkologischer patienten - Erfahrungen über 7 jahre. *Klin Padiatr*. 2003; 215(4):234-40.
<https://dx.doi.org/10.1055/S-2003-41399>
26. Pound CM, Johnston DL, Armstrong R, Gaboury I, Menon K. The morbidity and mortality of pediatric oncology patients presenting to the intensive care unit with septic shock. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51(5):584-8.
<https://dx.doi.org/10.1002/pbc.21670>
27. Van Veen A, Karstens A, Van Der Hoek ACJ, Tibboel D, Hählen K, Van Der Voort E. The prognosis of oncologic patients in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med*. 1996; 22(3):237-41.
<https://dx.doi.org/10.1007/BF01712243>
28. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med*. 1988; 16(11):1110-6.
<https://dx.doi.org/10.1097/00003246-198811000-00006>
29. Ha EJ, Kim S, Jin HS, Bae KW, Lim HJ, Seo JJ, et al. Early changes in SOFA score as a prognostic factor in pediatric oncology patients requiring mechanical ventilatory support. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010; 32(8):e308-13.
<https://dx.doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181e51338>
30. Ali AM, Sayed HA, Elzembely MM. The outcome of critically ill pediatric cancer patients admitted to the pediatric intensive care unit in a tertiary university oncology center in a developing country: A 5-year experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016;38(5):355-9.
<https://dx.doi.org/10.1097/MPH.000000000000523>
31. Maude SL, Fitzgerald JC, Fisher BT, Li Y, Huang YS, Torp K, et al. Outcome of pediatric acute myeloid leukemia patients receiving intensive care in the United States. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(2):112-20.
<https://dx.doi.org/10.1097/PCC.000000000000042>
32. Rossi R, Shemie SD, Calderwood S. Prognosis of pediatric bone marrow transplant recipients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 1999; 27(6):1181-6.
<https://dx.doi.org/10.1097/00003246-199906000-00048>
33. Fiser RT, West NK, Bush AJ, Sillos EM, Schmidt JE, Tamburro RF. Outcome of severe sepsis in pediatric oncology patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(5):531-6.
<https://dx.doi.org/10.1097/01.pcc.0000165560.90814.59>
34. Ammann RA, Laws HJ, Schrey D, Ehlert K, Moser O, Dilloo D, et al. Bloodstream infection in paediatric cancer centres—leukaemia and relapsed malignancies are independent risk factors. *Eur J Pediatr*. 2015;174(5):675-86.
35. Kuiken NSS, Rings EHHM, Blijlevens NMA, Tissing WJE. Biomarkers and non-invasive tests for gastrointestinal mucositis. *Support Care Cancer*. 2017;25(9):2933-41.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00520-017-3752-2>
36. Slater A, Shann F, Pearson G, Paediatric Index of Mortality (PIM) Study Group. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med*. 2003; 29(2):278-85.

- <https://dx.doi.org/10.1007/s00134-002-1601-2>
37. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: An updated pediatric risk of mortality score. *Crit Care Med.* 1996;24(5):743-52.
<https://dx.doi.org/10.1097/00003246-199605000-00004>
38. Faraci M, Bagnasco F, Giardino S, Conte M, Micalizzi C, Castagnola E, et al. Intensive care unit admission in children with malignant or nonmalignant disease: Incidence, outcome, and prognostic factors: A single-center experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014; 36(7):e403-9.
<https://dx.doi.org/10.1097/MPH.000000000000048>
39. Sairanen H, Leijala M, Louhimo I. Primary mediastinal tumors in children. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 1987; 1(3):148-51.
[https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3468\(82\)80100-0](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3468(82)80100-0)
40. Schneider DT, Lemburg P, Sprock I, Heying R, 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 Transplant.* 2000; 25(10):1079-86.
<https://dx.doi.org/10.1038/sj.bmt.1702403>
41. Leite HP, Rodrigues Da Silva AV, De Oliveira Iglesias SB, Koch Nogueira PC. Serum Albumin Is an Independent Predictor of Clinical Outcomes in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med.* 2016; 17(2):e50-7.
<https://dx.doi.org/10.1097/PCC.0000000000000596>
42. Keengwe IN, Stansfield F, Eden OB, Nelhans ND, Dearlove OR, Sharples A. Paediatric oncology and intensive care treatments: changing trends. *Arch Dis Child.* 1999; 80(6):553-5.
<https://dx.doi.org/10.1136/adc.80.6.553>