



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Doctorat en Medicina.  
Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia,  
Medicina Preventiva i Salut pública.

“Variables que incideixen en la morbimortalitat dels  
pacients trasplantats de progenitors hematopoètics  
que ingressen a la Unitat de Cures Intensives  
Pediàtriques”



Tesi doctoral

Sonia Brió Sanagustin

Barcelona 2021

Directora de tesi: Professora Isabel Badell Serra.

Codirectora de tesi: Doctora Gloria M<sup>a</sup> Fraga Rodríguez.





**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**  
**PROGRAMA DE DOCTORAT DE PEDIATRIA**

“Variables que incideixen en la morbimortalitat dels  
pacients trasplantats de progenitors hematopoètics  
que ingressen a la Unitat de Cures Intensives  
Pediàtriques”

Tesi doctoral

Sonia Brió Sanagustin

Barcelona 2021

Directora de tesi: Professora Isabel Badell Serra.

Codirectora de tesi: Doctora Gloria M<sup>a</sup> Fraga Rodríguez.





Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia,  
Medicina Preventiva i Salut pública.

Les que subscriuen, Dra Isabel Badell Serra (Servei de Pediatria, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Professora titular de Pediatria de la UAB i la Dra. Gloria M<sup>a</sup> Fraga (Servei de Pediatria, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau)

CERTIFIQUEN QUE:

El present treball “Variables que incideixen en la morbimortalitat dels pacients trasplantats de progenitors hematopoètics que ingressen a la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques”, presentat per Sonia Brió Sanagustin, llicenciada en Medicina per la Universitat Autònoma de Barcelona ha estat desenvolupat sota la seva direcció i reuneix tots els requisits necessaris per la seva lectura i defensa pública.

Barcelona, Abril del 2021.

Dra. Isabel Badell Serra

Dra. Gloria M<sup>a</sup> Fraga Rodríguez



## Agraïments

En primer lloc els meus agraïments van dirigits a les meves directores de tesi. A la Professora Isabel Badell Serra, la creadora del projecte del trasplantament en el nostre centre, una persona incansable, entusiasta i meticulosa. Sense ella amb els seus coneixements i les seves ensenyances durant tots aquests anys, aquest projecte no s'hauria pogut dur a terme. A la doctora Gloria Fraga, pels seus ànims i confiança en mi, no només en el projecte de tesi, si no durant tota la meva residència i aquests anys d'adjunta. Gràcies per ser un exemple de rigurositat i del saber fer.

Al companys de la UCI Pediàtrica (metges, supervidores, infermeres, auxiliars, administratius, personal de neteja), farmàcia, rehabilitadors i terapeuta ocupacional, per la seva dedicació en la cura d'aquests pacients. Per saber fer equip en la lluita diària i pel recolzament incondicional.

A les companyes de la Unitat de Trasplantament per compartir inquietuds, coneixements i entusiasme. Per la seva excepcional atenció a aquests pacients.

A la Dra. MJ Garcia pel seu suport en tota la meva carrera, per creure en mi i animar-me a seguir endavant.

Al Dr. Eduard Carreras, a la Dra. Adela Retana i al Dr. Nadal per tot el seu ensenyament en les cures dels nens crítics.

Al personal de les guàrdies, perquè quan alguns marxem a casa, sempre queda algú que cuida dels pacients durant tota la nit.

Als nens d'aquests projecte i les seves famílies, els més valents, sempre amb ganes de lluitar per seguir endavant amb un somriure, o per voler la nostra ma quan les coses no van bé.

A totes les persones que m'han ajudat en aquest projecte, amb suggeriments, crítiques i observacions, encara que només meva és la responsabilitat per cada error inclòs en aquesta Tesi.

Finalment m'agradaria agrair a les persones més estimades: el meu marit i fill, els meus pares i sogres, la meva germana i cunyat i nebots; i a la família americana, als qui està dedicat aquest treball. El seu constant suport ha estat la meva força i sense ells no ho hauria aconseguit.





A la família, pel seu recolzament i

confiança infinita.



## Índex de continguts

1. RESUM .....	7
2. RESUMEN .....	9
3. SUMMARY .....	11
4. ABREVIATURES .....	15
5. INTRODUCCIÓ.....	23
5.1. El trasplantament de progenitors hematopoètics .....	23
5.1.1. Definició. ....	23
5.1.2. El sistema d'HLA. ....	23
5.1.3. Tipus de trasplantament de progenitors hematopoètics. ....	25
5.1.4. Indicacions.....	28
5.1.5. Tipus d'acondicionaments.....	32
5.1.6. Implant. ....	35
5.1.7. Reconstitució immunològica .....	35
5.2. Complicacions durant el trasplant de progenitors hematopoètics.....	37
5.2.1. Complicacions infeccioses .....	37
5.2.2. Complicacions respiratòries .....	41
5.2.3. Malaltia empelt contra receptor aguda .....	48
5.2.4. Mucositis .....	53
5.2.5. Complicacions neurològiques .....	54
5.2.6. Complicacions renals i via urinària .....	57
5.2.7. Malaltia veno oclusiva hepàtica o síndrome d'obstrucció sinusoïdal del fetge.....	61
5.2.8. Fracàs de l'implant. ....	66
5.3. Els nens trasplantats a la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques. ....	68
5.3.1. Factors pronòstics del pacient sotmès a un trasplantament de progenitors hemopoètics a la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques. ....	69
5.3.2. Scores clínics/analítics. ....	70

6. JUSTIFICACIÓ DEL TREBALL .....	79
7. OBJECTIUS .....	81
7.1. Objectiu primari .....	81
7.2. Objectiu secundari .....	81
8. PACIENTS I MÈTODES .....	83
8.1. Disseny de l'estudi.....	83
8.1.1. Criteris d'inclusió.....	83
8.1.2. Criteris d'exclusió.....	83
8.2. Consideracions ètiques .....	84
8.3. Variables d'estudi.....	84
8.3.1. Característiques del pacient.....	84
8.3.2. Característiques del TPH .....	84
8.3.3. Evolució del TPH.....	86
8.3.4. Variables a l'ingrés a UCIP .....	86
8.3.5. Variables de l'evolució a UCIP.....	91
8.3.6. Variables de l'evolució i resultat del TPH.....	92
8.4. Descripció dels pacients .....	93
8.5. Descripció del TPH.....	95
8.5.1. Font de progenitors hematopoètics.....	95
8.5.2. Tipus de donant de progenitors hematopoètics.....	96
8.5.3. Acondicionament del TPH.....	97
8.5.4. Profilaxi malaltia empelt contra receptor i depleció de limfòcits.....	99
8.5.5. Cel·lularitat de la infusió. ....	100
8.6. Complicacions del TPH. ....	102
8.6.1. Complicacions infeccioses.....	103
8.6.2. Malaltia empelt contra receptor aguda .....	103
8.6.3. Malaltia empelt contra receptor crònica .....	104
8.6.4. Fracàs d'implant .....	106

8.7. Resultats del TPH.....	106
8.8. Anàlisi de dades.....	107
9. RESULTATS.....	109
9.1. Estudi de supervivència global.....	109
9.2. Resultats a l'ingrés a la UCIP.....	110
9.2.1. Resultats anàlisi de dades a l'ingrés a UCIP.....	110
9.2.2. Comparació dades clíniques dels pacients prèvies al trasplantament entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen.....	124
9.2.3. Comparació del tipus de trasplantament entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen.....	125
9.2.4. Comparació de les complicacions derivades del trasplantament entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen.....	126
9.2.5. Evolució segons el número d'ingressos a UCIP.....	127
9.2.6. Comparació de dades a l'ingrés a UCIP entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen.....	130
9.2.7. Anàlisi multivariant dades a l'ingrés a UCIP.....	137
9.3. Resultats durant l'estada a la UCIP.....	139
9.3.1. Resultats anàlisi de dades durant l'estada a UCIP.....	139
9.3.2. Comparació de dades durant l'estada a UCIP entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen.....	151
9.3.3 Anàlisi multivariant dades durant l'estada a UCIP.....	165
10. FORTALESES.....	167
11. LIMITACIONS.....	169
12. DISCUSIÓ.....	171
13. CONCLUSIONS.....	191
1. Objectiu primari.....	191
2. Objectiu secundari.....	193
14. BIBLIOGRAFIA.....	197

INDEX DE TAULES .....	223
ÍNDEX DE FIGURES.....	227
ANNEX 1. CRITERIS D'INGRÉS A LA UNITAT DE CURES INTENSIVES PEDIÀTRIQUES DESPRÉS D'UN TRASPLANTAMENT DE PROGENITORS HEMATOPOÈTICS.....	229







## 1. RESUM

### Introducció

Els pacients pediàtrics sotmesos a un trasplantament de progenitors hematopoètics (TPH) al·logènica que precisen ingrés en la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques (UCIP) tenen una alta mortalitat. L'objectiu general d'aquest estudi és descriure i analitzar factors de risc a l'ingrés a la UCIP dels pacients sotmesos a un TPH i investigar quins s'associen a pitjor pronòstic. Com a objectius secundaris es determinen les causes d'ingrés, s'estudien les característiques clíniques i l'evolució dels pacients ingressats i s'investiguen quins paràmetres de l'evolució associen a pitjor pronòstic.

### Material i mètodes

S'avaluen dades referents a la filiació del pacient, al trasplantament de progenitors hematopoètics, dades de l'ingrés a la UCIP i dades de l'estat del pacient durant l'evolució i l'alta de la UCIP. Entre Gener del 2008 i Desembre 2017 es van realitzar a l'Hospital de Sant Pau 132 trasplantaments al·logènics de progenitors hematopoètics en 112 pacients dels que han precisat ingrés a la UCIP 54 (40,9%). Els 54 pacients que van precisar ingrés a la UCIP van ser sotmesos a 68 trasplantaments.

### Resultats

La supervivència actuarial global és del 41,7% a 11 anys. El 40,9% dels pacients sotmesos a un TPH han precisat ingrés a UCIP. La principal causa d'ingrés a la UCIP és la insuficiència respiratòria (41,1%), seguit de la patologia neurològica (22,7%), el trastorn hemodinàmic (21,2%), la insuficiència renal (6,0%) i la fallida hepàtica (6,0%). La causa d'ingrés està associada a un procés infecció en el 71,2% dels ingressos.

En l'anàlisi univariant, els pacients tenen a l'ingrés a la UCIP un augment significatiu del pes ( $p=0,007$ ), de la xifra de creatinina ( $p=0,007$ ), de la bilirubina ( $p<0,001$ ) i del valor de l'INR ( $p<0,001$ ) i tenen un descens significatiu en el filtrat glomerular segons la fórmula de Schwartz

( $p < 0,001$ ). Les característiques associades amb menor supervivència són la puntuació O-PRISM ( $p=0,018$ ), pSOFA ( $p=0,018$ ), PELOD ( $p=0,010$ ) i PIM-3 ( $p= 0,015$ ), així com la relació  $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$  ( $p= 0,004$ ) i la necessitat de ventilació mecànica invasiva ( $p=0,010$ ) o no invasiva ( $p= 0,021$ ). També associa més mortalitat el suport vasoactiu ( $p= 0,01$ ), l'*score* inotròpic ( $p=0,03$ ) i el grau màxim d'insuficiència renal aguda (KDIGO3) ( $p=0,036$ ). En l'anàlisi multivariant es mostren especialment significatius O-PRISM (OR= 8,162,  $p=0,004$ ) i KDIGO 3 (OR= 6,008,  $p=0,036$ ).

Durant l'estada a UCIP l'evolució de les escales O-PRISM, pSOFA, PELOD i PIM-3 durant els primers deu dies de l'ingrés poden predir l'evolució del pacient trasplantat. En l'anàlisi univariant la necessitat de ventilació mecànica (invasiva ( $p < 0,001$ ), no invasiva ( $p=0,001$ ), alta freqüència ( $p < 0,001$ ) i l'administració d'òxid nítric inhalat ( $p < 0,001$ ) associen una mortalitat significativament més alta. També associen pitjor pronòstic els pacients que pateixen una pneumònia ( $p=0,036$ ), una síndrome de destret respiratori ( $p < 0,001$ ), un pneumotòrax ( $p=0,028$ ) o una hemorràgia pulmonar ( $p=0,008$ ). La necessitat de maniobres de massatge cardíac ( $p < 0,001$ ), el suport inotròpic/vasoactiu ( $p < 0,001$ ), el xoc sèptic ( $p=0,008$ ), el xoc hemorràgic ( $p < 0,001$ ) i les arrítmies ( $p < 0,001$ ) impliquen pitjor pronòstic. La insuficiència renal aguda ( $p=0,002$ ), la necessitat de tècniques de diàlisi ( $p < 0,001$ ) o d'insulina ( $p=0,026$ ) associen pitjor pronòstic. També associa més mortalitat de forma significativa un nivell baix en l'escala de Glasgow ( $p < 0,001$ ) i les hemorràgies cerebrals ( $p=0,028$ ). En l'anàlisi multivariant es mostren especialment significatius la infecció durant l'estada a UCIP (OR= 9,284,  $p=0,017$ ) i el Glasgow baix (OR= 10,704,  $p=0,001$ ).

## Conclusions

Les nostres dades indiquen quins pacients tenen un risc més elevat de mortalitat el dia de l'ingrés a UCIP i durant la seva estada. Aquests resultats, que ajudaran a identificar els pacients més greus, podrien ajudar a frenar la progressió de la malaltia crítica abans que es produeixin errors irreversibles o inclús adequar l'esforç i evitar l'acarnissament terapèutic, durant l'estada a la UCIP.

## 2. RESUMEN

### Introducción

Los pacientes pediátricos sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico que precisan ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) tienen una alta mortalidad. El objetivo general de este estudio es describir y analizar factores de riesgo al ingreso en la UCIP de los pacientes sometidos a un TPH e investigar cuáles se asocian a peor pronóstico. Como objetivos secundarios se determinan las causas de ingreso, se estudian las características clínicas y la evolución de los pacientes ingresados, y se investigan qué parámetros de la evolución asocian un peor pronóstico.

### Material y métodos

Se evalúan datos referentes a la filiación del paciente, al trasplante de progenitores hematopoyéticos, datos del ingreso en la UCIP y datos del estado del paciente durante la evolución y el alta de la UCIP. Entre Enero de 2008 y Diciembre 2017 se realizaron en el Hospital de Sant Pau 132 trasplantes alogénicos de progenitores hematopoyéticos en 112 pacientes de los que precisaron ingreso en la UCIP 54 (40,9%). Los 54 pacientes que precisaron ingreso en la UCIP fueron sometidos a 68 trasplantes.

### Resultados

La supervivencia actuarial global es del 41,7% a 11 años. El 40,9% de los pacientes sometidos a un TPH precisaron ingreso en UCIP. La principal causa de ingreso es la insuficiencia respiratoria (41,1%), seguido de la patología neurológica (22,7%), el trastorno hemodinámico (21,2%), la insuficiencia renal (6,0% ) y el fallo hepático (6,0%). La causa de ingreso está asociada a un proceso infeccioso en el 71,2% de los ingresos.

En el análisis univariante, los pacientes tienen al ingreso en la UCIP un aumento significativo del peso ( $p=0,007$ ), de la cifra de creatinina ( $p=0,007$ ), de la bilirrubina ( $p<0,001$ ) y del valor del INR ( $p<0,001$ ) y tienen un descenso significativo en el filtrado glomerular según la fórmula

de Schwartz ( $p < 0,001$ ). Las características asociadas con menor supervivencia son la puntuación O-PRISM ( $p = 0,018$ ), pSOFA ( $p = 0,018$ ), PELOD ( $p = 0,010$ ) y PIM-3 ( $p = 0,015$ ), así como la relación  $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$  ( $p = 0,004$ ) y la necesidad de ventilación mecánica invasiva ( $p = 0,010$ ) o no invasiva ( $p = 0,021$ ). También asocia más mortalidad el apoyo vasoactivo ( $p = 0,01$ ), el *score* inotrópico ( $p = 0,03$ ) y el grado máximo de insuficiencia renal aguda (KDIGO3) ( $p = 0,036$ ). En el análisis multivariante se muestran especialmente significativos O-PRISM (OR=8,162,  $p = 0,004$ ) y KDIGO 3 (OR=6,008,  $p = 0,036$ ).

Durante la estancia en UCIP la evolución de las escalas O-PRISM, pSOFA, PELOD y PIM-3 durante los primeros diez días del ingreso pueden predecir la evolución del paciente trasplantado. En el análisis univariante la necesidad de ventilación mecánica (invasiva ( $p < 0,001$ ), no invasiva ( $p = 0,001$ ), alta frecuencia ( $p < 0,001$ )) y la administración de óxido nítrico inhalado ( $p < 0,001$ ) asocian una mortalidad significativamente más alta. También asocian peor pronóstico los pacientes que sufren una neumonía ( $p = 0,036$ ), un síndrome de distrés respiratorio ( $p < 0,001$ ), un neumotórax ( $p = 0,028$ ) o una hemorragia pulmonar ( $p = 0,008$ ). La necesidad de maniobras de masaje cardíaco ( $p < 0,001$ ), el apoyo inotrópico/vasoactivo ( $p < 0,001$ ), el shock séptico ( $p = 0,008$ ), el choque hemorrágico ( $p < 0,001$ ) y las arritmias ( $p < 0,001$ ) implican peor pronóstico. La insuficiencia renal aguda ( $p = 0,002$ ), la necesidad de técnicas de diálisis ( $p < 0,001$ ) o insulina ( $p = 0,026$ ) asocian peor pronóstico. También asocia más mortalidad de forma significativa un nivel bajo en la escala de Glasgow ( $p < 0,001$ ) y las hemorragias cerebrales ( $p = 0,028$ ). En el análisis multivariante se muestran especialmente significativos la infección durante la estancia en UCIP (OR=9,284,  $p = 0,017$ ) y el Glasgow bajo (OR=10,704,  $p = 0,001$ ).

## Conclusiones

Nuestros datos indican qué pacientes tienen un riesgo más elevado de mortalidad el día del ingreso en UCIP y durante su estancia. Estos resultados, que ayudarán a identificar a los pacientes más graves, podrían ayudar a frenar la progresión de la enfermedad crítica antes de que se produzcan errores irreversibles o incluso adecuar el esfuerzo y evitar el encarnizamiento terapéutico, durante la estancia en la UCIP.

### **3. SUMMARY**

#### **Introduction**

Paediatric patients undergoing an allogenic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) who require admission to the Paediatric Intensive Care Unit (PICU) have a high mortality rate. The general objective of this study is to describe and analyze risk factors upon admission to the PICU of patients undergoing HSCT and to investigate which ones are associated with a worse prognosis. As secondary objectives, the causes of admission are determined, the clinical characteristics and evolution of admitted patients are studied, and the parameters of the evolution associated with a worse prognosis are investigated.

#### **Material and methods**

Data regarding the patient's affiliation, hematopoietic stem cell transplantation, data on admission to the PICU, and data on the patient's condition during the evolution and discharge from the PICU are evaluated. Between January 2008 and December 2017, 132 allogeneic hematopoietic stem cell transplants were performed at the Hospital de Sant Pau in 112 patients of whom 54 (40.9%) required admission to the intensive care unit. The 54 patients who required admission to PICU underwent 68 transplants.

#### **Results**

Overall survival is 41.7% at 11 years. 40.9% of patients undergoing TPH required admission to the UCIP. The main cause of admission is respiratory failure (41.1%), followed by neurological pathology (22.7%), hemodynamic disorder (21.2%), renal failure (6.0%) and failure liver (6.0%). The cause of admission is associated with an infectious process in 71.2% of admissions.

In the univariate analysis, the patients admitted to the PICU had a significant increase in weight ( $p=0.007$ ), creatinine ( $p=0.007$ ), bilirubin ( $p<0.001$ ) and INR value ( $p<0.001$ ) and have a significant decrease in glomerular filtration according to the Schwartz formula ( $p<0.001$ ). The characteristics associated with lower survival are O-PRISM score ( $p=0.018$ ), pSOFA

( $p=0.018$ ), PELOD ( $p=0.010$ ) and PIM-3 ( $p=0.015$ ), as well as, the  $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$  ratio ( $p=0.004$ ) and invasive mechanical ventilation ( $p=0.010$ ) or non-invasive mechanical ventilation ( $p=0.021$ ). Also associated with higher mortality are vasoactive support ( $p=0.01$ ), inotropic score ( $p=0.03$ ) and maximum degree of acute renal failure (KDIGO3) ( $p=0.036$ ). In the multivariate analysis, O-PRISM (OR=8.162,  $p=0.004$ ) and KDIGO 3 (OR=6.008,  $p=0.036$ ) are especially significant.

During the stay in the PICU, the evolution of O-PRISM, pSOFA, PELOD and PIM-3 along the first ten days after admission predict the evolution of the transplanted patient. In the univariate analysis, the need for mechanical ventilation (invasive ( $p<0.001$ ), non-invasive ( $p=0.001$ ), high frequency ( $p<0.001$ )) and the administration of inhaled nitric oxide ( $p<0.001$ ) are associated with significantly more high mortality. Patients suffering from pneumonia ( $p=0.036$ ), respiratory distress syndrome ( $p<0.001$ ), pneumothorax ( $p=0.028$ ) or pulmonary haemorrhage ( $p=0.008$ ) also have a worse prognosis. Heart massage ( $p<0.001$ ), inotropic/vasoactive support ( $p<0.001$ ), septic shock ( $p=0.008$ ), haemorrhagic shock ( $p<0.001$ ) and arrhythmias ( $p<0.001$ ) imply worse prognosis. Acute renal failure ( $p=0.002$ ), dialysis techniques ( $p<0.001$ ) or insulin ( $p=0.026$ ) are associated with a worse prognosis. A low level on the Glasgow scale ( $p<0.001$ ) and cerebral haemorrhages ( $p=0.028$ ) are also significantly associated with more mortality. In the multivariate analysis, infection during the PICU stay (OR =9.284,  $p=0.017$ ) and low Glasgow (OR=10.704,  $p= 0.001$ ) are especially significant.

## Conclusions

Our data indicate which patients have a higher risk of mortality on the day of admission to the PICU and during their stay. These results, which will help to identify the most seriously ill patients, could help to slow down the progression of critical illness before irreversible errors occur or even to adjust the effort and avoid aggressive medical treatments, during the stay in the UCIP.







## 4. ABREVIATURES

ADN: àcid desoxiribonucleic.

ADV: adenovirus.

AKIN: *acute kidney injury network*.

ALO-TPH: trasplantament de progenitors hematopoètics al·logènic

ALT: transaminasa alanina.

APACHE: *acute physiology and chronic health evaluation*.

AST: transaminasa aspartat.

ATG: globulina antitímocítica.

AUTO-TPH: trasplantament de progenitors hematopoètics autòleg

BAL: rentat broncoalveolar.

BK: virus BK.

BMDW: *bone marrow donors worldwide*.

CIBMTR: *center of internacional blood and marrow research*.

ClCr: aclariment de creatinina.

Cm: centímetres.

CMH: complex major d'histocompatibilitat.

CMV: citomegalovirus.

CPAP: pressió positiva aèria continua.

CPH: cèl·lules precursoras hematopoètiques.

Cr: creatinina.

CU: cordó umbilical.

DE: desviació estàndar.

DLCO: capacitat de difusió del monòxid de carboni.

EBMT: *european group of blood and marrow transplantation*.

ECMO: oxigenació per membrana extracorpòrea.

ECT: empelt contra tumor.

ESKD: *End Stage Kidney Disease*.

FG: filtrat glomerular.

FiO<sub>2</sub>: fracció inspirada d'oxigen.

GAT: gammaglobulina antitímocítica.

GETH: grup espanyol de trasplantament hematopoètic.

GETMON: grup espanyol de trasplantaments de progenitors de medul·la òssia en nens.

G-CSF: factor estimulant de colònies granulopoètiques.

GRADE: *grading of recommendations, assessment, development and evaluation*.

Gy: Gray.

H: hores.

HEPA: *high efficiency particulate air*.

HLA: antígens leucocitaris humans.

HSCT: *hematopoetic stem cell transplant*.

INR: *international normalized ratio*.

KDIGO: *kidney disease: Improving global outcomes*.

Kg: kilograms.

LDH: lactat deshidrogenasa.

M: metre.

MAT: microangiopatia trombòtica.

MECR: malaltia empelt contra receptor.

MECRa: malaltia empelt contra receptor aguda.

MECRc: malaltia empelt contra receptor crònica.

Min: minut.

MLPT: malaltia limfoproliferativa post trasplantament.

MMF: micofenolat de mofetil.

MMP-9: matriu metalopeptidasa 9.

MO: medul·la òssia.

mTOR: *mammalian target of rapamycin*.

MTX: metrotrexat.

MVOH: malaltia veno-oclusiva hepàtica.

NA: no avaluable.

NGAL: *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*.

NO: òxid nítric.

NK: *natural killer*.

OAG: *oral assesment guide*.

O-PRISM: *Oncologic Pediatric Risk of Mortality*.

PAI: inhibidor de l'activació del plasminogen.

PaCO<sub>2</sub>: pressió parcial de diòxid de carboni.

PAM: pressió arterial mitja.

PaO<sub>2</sub>: pressió parcial d'oxigen.

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relació entre la pressió parcial d'oxigen arterial i la concentració d'oxigen.

PCR: proteïna C reactiva.

PELOD: *Pediatric Logistic Organ Dysfunction*.

PICU: *paediatric intensive care unit*.

PIM: *Pediatric Index of Mortality*.

PMN: polimorfonuclears.

PRES: síndrome d'encefalopatia posterior reversible.

PRISM: *Pediatric Risk of Mortality*.

pSOFA: *pediatric sequential organ failure assesment score*.

PT: temps de protrombina.

PTT: temps de tromboplastina parcial.

PUVA: fototeràpia amb raigs ultraviolants A.

PVC: pressió venosa central.

RC: remissió complerta.

RC1: primera remissió complerta.

RC2: segona remissió complerta.

RC3: tercera remissió complerta.

REDMO: registre espanyol de donants de medul·la òssia.

RIFLE: *risk injury failures loss eskd.*

RIQ: rang interquartil.

SAPS: *simplified acute physiologic score.*

SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relació entre la saturació arterial d'oxigen i la concentració d'oxigen.

SatVO<sub>2</sub>: saturació venosa central d'oxigen.

SCU: sang de cordó umbilical.

SD: síndrome.

SDMO: síndrome de disfunció multiorgànica.

SDRA: síndrome de destret respiratori agut.

SET: setmana.

SG: supervivència global.

SNC: sistema nerviós central.

SOFA: *score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care.*

SP: sang perifèrica.

SpO<sub>2</sub>: saturació d'oxigen perifèrica.

TBI: *total body irradiation*, Irradiació corporal total.

TC: tomografia computeritzada.

TCD: deplecció de cèl·lules T.

TEP: tromboembolisme pulmonar.

TF: factor tissular.

TNF: factor de necrosi tumoral.

TP: temps de protrombina.

tPA: activador del plasminogen tissular.

TPH: trasplantament de progenitors hematopoètics.

TPH-TMA: microangiopatia trombòtica associada al trasplantament de progenitors hematopoètics.

UCI: unitat cures intensives.

UCIP: unitat cures intensives pediàtriques.

ULN: *upper limit of normal*, límit superior de la normalitat.

VEB: virus Epstein-Barr.

VHH6: virus herpes humà tipus 6.

VHS: virus herpes simple.

VMC: ventilació mecànica convencional.

VNI: ventilació mecànica no invasiva.

VRS: virus respiratori sincitial.

VVZ: virus varicel·la zòster.









## 5. INTRODUCCIÓ

### 5.1. El trasplantament de progenitors hematopoètics.

#### 5.1.1. Definició.

El trasplantament de progenitors hematopoètics (TPH) és un procediment mèdic altament especialitzat en el que cèl·lules precursoras hematopoètiques (CPH) s'administren a un pacient receptor amb la intenció de repoblar i reemplaçar el seu sistema hematopoètic. Això permet la curació de nombroses malalties malignes i no-malignes, congènites i adquirides, en edat pediàtrica i adulta.

Diferents avanços han contribuït al fet que actualment sigui una opció terapèutica segura i curativa: la millor identificació dels antígens d'histocompatibilitat leucocitaris humans (sistema HLA) amb el desenvolupament de tècniques moleculars que permeten seleccionar amb major exactitud el tipus de donant per al receptor [1], el descobriment de diferents fonts per a l'obtenció de cèl·lules mares com ara medul·la òssia (MO), sang perifèrica (SP) i cordó umbilical (CU) [2] i finalment les millores en la profilaxi de la malaltia empelt contra receptor i en els tractaments de suport durant el període d'immunosupressió dels pacient trasplantats [3] [4].

#### 5.1.2. El sistema d'HLA.

La disparitat genètica entre donant i receptor ens pot conduir al rebuig de l'implant o a la malaltia empelt contra receptor (MECR). Els gens que codifiquen per als antígens més associats amb aquestes complicacions es troben en un grup de gens coneguts com el complex major d' histocompatibilitat (CMH). En humans, el mapa del CMH es troba en una regió del braç curt del cromosoma 6 i es conegut com a sistema d'antígens leucocitaris humans (HLA).

El CMH codifica una gran varietat de proteïnes, i la identificació i funcionalitat del producte d'alguns d'aquests gens encara estan en investigació. Algunes d'aquestes proteïnes comprenen els antígens de classe I i classe II. En humans, el MCH de classe I inclou HLA-A, HLA-B, HLA-C, i el CMH de classe II es denomina HLA-D. Existeixen al menys, cinc subregions, incloent DR, DQ i DP.

Amb els criteris actuals es consideren HLA-compatibles per a un TPH quan hi ha una identitat en els parells d'alels A, B, C, DR, DQ (10 identitats), o com a mínim en els 4 primers (8 identitats).

El CMH de classe I està present en gairebé totes les cèl·lules del cos humà (amb la rara excepció dels eritròcits i de l'endoteli corneal). L'expressió dels antígens de CMH de classe II és més restringida, expressant-se de forma limitada a cèl·lules presentadores de l'antigen, com ara cèl·lules dendrítiques, limfòcits B, monòcits, macròfags i cèl·lules de Langerhans.

Els antígens de classe II poden també estar induïts per cèl·lules T activades o per l'endoteli.

Els gens del CMH s'expressen de forma codominant: cada progenitor contribueix a la meitat dels antígens expressats en el CMH, constituint el conjunt d'antígens originaris de cadascun un haplotip.

La funció del CMH de classe I i II és presentar proteïnes intracel·lulars parcialment degradades a les cèl·lules T. D'aquesta manera, les cèl·lules danyades o infectades per virus poden ser identificades pel sistema immune. Això no obstant, quan té lloc el trasplantament, el reconeixement de les molècules de CMH per les cèl·lules T es coneix com aloimmunitat i és la base de la malaltia empelt contra receptor i del rebuig de l'empelt.

Els gens de la regió del CMH són altament polimòrfics. Els germans idèntics són els que hereten les mateixes dues còpies del cromosoma 6 dels seus progenitors, amb la qual cosa presenten antígens HLA idèntics. No obstant això, fins i tot els trasplantaments de germans HLA idèntics poden presentar malaltia empelt contra receptor. Això s'explica perquè les diferències en les seqüències de les proteïnes intracel·lulars físicament associades amb les molècules del CMH estan causades per polimorfismes en gens que no pertanyen al CMH, com ara antígens de el grup sanguini i molècules d'adhesió cel·lular, entre d'altres. La majoria d'aquests polimorfismes no estan identificats, però els que es coneixen que causen resposta aloreactiva per les cèl·lules T es denominen "Antígens del complex menor d'histocompatibilitat" [5]. Tot i

---

que aquests antígens poden no ser els responsables directes del rebuig del trasplantament, els estudis de tipatge en humans suggereixen que contribueixen a la generació de la malaltia empelt contra receptor [6], [7].

Quan es disposa de més d'un germà HLA idèntic, la selecció pot ser més acurada segons el gènere, la història de paritat de la donant, l'edat, l'estat infecció del donant i altres variables, que poden contribuir a millor evolució del trasplantament.

### **5.1.3. Tipus de trasplantament de progenitors hematopoètics.**

Els TPH es poden classificar segons l'origen dels progenitors hematopoètics o segons la font dels progenitors.

#### ***5.1.3.1- L'origen dels progenitors hematopoètics del trasplantament.***

Els dos principals tipus de TPH són l'autòleg, que fa servir els progenitors del pacient mateix i l'al·logènic, que fa servir cèl·lules hematopoètiques d'un donant.

##### **- Trasplantament hematopoètic autòleg (auto-TPH).**

L'objectiu de l'auto-TPH és el control de la patologia neoplàsica mitjançant l'exposició del pacient a mega-dosi de tractament d'acondicionament mieloablatiu amb l'objectiu de sobrepassar la resistència de les cèl·lules tumorals. Les cèl·lules progenitores procedeixen del propi pacient i han estat extretes i criopreservades dies o setmanes abans d'iniciar l'acondicionament. La infusió de cèl·lules hematopoètiques del pacient prèviament recol·lectades permet l'ús de règims d'alta intensitat que en tractaments estàndard no es podrien utilitzar a causa de l'alta toxicitat a nivell hematopoètic.

Una limitació d'aquest procediment en les malalties neoplàsiques és la possibilitat de reinfondre cèl·lules malignes, inadvertidament recollides en el procés de mobilització de progenitors, i que contribueix a l'alta incidència de recidives observades després d'un trasplantament autòleg. A més, tot i que el trasplantament autòleg està associat a una inferior

mortalitat a curt termini, molts tumors malignes són resistents a les teràpies a dosis altes requerint posteriorment un trasplantament al·logènic per obtenir la curació.

- Trasplantament hematopoètic al·logènic (alo-TPH).

En el trasplantament al·logènic les cèl·lules progenitores procedeixen d'un subjecte sa diferent al malalt.

En el trasplantament al·logènic, a més de les altes dosis de tractament d'acondicionament, les diferències immunològiques entre donant i receptor indueixen un addicional efecte empelt contra tumor (ECT) que juga un paper important en la cura de les malalties malignes. La reacció ECT està mediada pels limfòcits T del donant i està relacionada amb les diferències existents entre donant i receptor a nivell dels antígens del sistema d'histocompatibilitat HLA major i menor. Aquests antígens, però, estan expressats també en els teixits normals del receptor i això és la base de la complicació més freqüent de l'alo-TPH, la malaltia de l'empelt contra receptor (MECR) [8] [9].

Els fonaments de l'alo-TPH són:

- 1) Reconstitució d'una normal funció hematopoètica i/o immunològica alterada a causa d'una patologia de la cèl·lula estaminal hematopoètica (leucèmies agudes i cròniques, síndromes mielodisplàsiques, aplàsia medul·lars, beta-talassèmia, drepanocitosi, fallades medul·lars congènites, immunodeficiències, errors congènits del metabolisme).
- 2) Control de la patologia neoplàsica.
- 3) Immunoteràpia (leucèmies agudes i cròniques, limfomes Hodgkin i no Hodgkin, tumors sòlids en fase avançada).
- 4) Establiment de cèl·lules derivades de la hematopoesi amb funció normal (osteopetrosis, leucodistròfies, entre d'altres)

Segons el tipus de donant l'alo-TPH serà emparentat o no emparentat.

El trasplantament emparentat serà generalment a partir d'un familiar de primer grau, habitualment germà, i en diem trasplantament singènic si es fa a partir d'un germà bessó univitelí.

Malauradament, només el 20-25% dels pacients que necessiten un trasplantament al·logènic tenen un familiar compatible. Per aquest motiu s'han creat els registres nacionals de donants no emparentats adults i d'unitats de sang de cordó umbilical (SCU), de tal manera que quan un pacient necessita un trasplantament i no té familiar compatible es recorre al Registre Espanyol de Donants de Medul·la Òssia (REDMO), i en el cas de no trobar el donant adult o la unitat de SCU al REDMO, aquest connecta de manera automàtica amb la resta de registres internacionals de donants de medul·la òssia i bancs de SCU que es troben agrupats a través de l'*Bone Marrow Donors Worldwide* (BMDW) [10].

Tot i la xarxa internacional de donants, hi ha un grup de pacients en els que no es troba un donant compatible, donat que tenen antígens infreqüents per pertànyer a races escassament representades al registre.

Una alternativa atractiva de font de cèl·lules progenitores hematopoètiques és el donant haploidèntic, habitualment un dels progenitors o germà. Donants HLA-haploidèntics, comparteixen amb el pacient un haplotip [11]. Aquesta font de progenitors hematopoètics té alguns avantatges respecte els donants no emparentats. En primer lloc, el trasplantament haploidèntic és una opció factible, ja que gairebé tots els pacients (95%) tenen un parent de primer grau disponible i elegible (pares, fills, germans). En segon lloc, els donants són ràpidament identificats i recollits, limitant la recerca i el temps de recollida d'un donant no emparentat. Per últim en el cas de ser necessària una segona col·lecta de cèl·lules o limfòcits del donant, aquesta estarà ràpidament disponible [12].

El donant haploidèntic no es considerava una possibilitat terapèutica degut a una alta taxa de rebuig i mortalitat, superior al 50%, a causa de la malaltia empelt contra receptor aguda [13]. En els últims anys això ha canviat gràcies a estratègies que busquen la inhibició selectiva dels limfòcits T aloreactius del donant i del receptor disminuint així la malaltia empelt contra receptor i el risc d'infeccions.

Aquestes estratègies són [11]:

- Depleció de cèl·lules T ex viu (T *deplete*-TCD) amb megadosi de cèl·lules CD34.
- Depleció de cèl·lules T ex viu (T *deplete*-TCD) amb diferents estratègies (CD45RA, CD3/CD19, TcR $\alpha\beta$ + /CD19+)
- Inòcul sense depleció de cèl·lules T (T *replete*-TCR) utilitzant ciclofosfamida després del trasplantament.

#### **5.1.3.2. La font de progenitors hematopoètics del trasplantament.**

Segons la font de progenitors es distingeix medul·la òssia, sang perifèrica i cordó umbilical. Actualment es considera que la utilització de la sang perifèrica com a font de progenitors hematopoètics ha estat un dels avenços més importants en la història del trasplantament en l'última dècada [14].

L'extracció de les cèl·lules es realitza de manera diferent segons el tipus de font. En el cas de la medul·la òssia, les cèl·lules s'obtenen a través d'aspirats en les espines ilíaqües antero i posterosuperiors. Quan la font de progenitors és la sang perifèrica, les cèl·lules s'extreuen mitjançant afèresi estimulants prèviament amb G-CSF. Quan la font de progenitors és la sang de cordó umbilical s'obté dels bancs de cordó, on la sang és recollida, criopreservada i analitzada, per donació dirigida familiar o no emparentada. Aquest procediment està completament estandarditzat [15].

#### **5.1.4. Indicacions**

Les indicacions de trasplantament inclouen:

- 1) Tractament de malalties neoplàsiques.
- 2) Recanvi o modulació d'un sistema hematopoètic o immunològic absent o pobre.

3) Tractament de malalties genètiques en què l'expressió insuficient del gen afectat pot ser parcialment o completament substituïda per les cèl·lules hematopoètiques circulants trasplantades a partir d'un donant que presenta una normal expressió d'aquest gen.

Al nostre país, el Grup Espanyol de Trasplantament Hematopoètic (GETH), dependent de la Societat Espanyola d'Hematologia i Hemoteràpia, així com del Grup Espanyol de Trasplantaments de Progenitors de Medul·la Òssia en Nens (GETMON) realitzen actualitzacions periòdiques de les patologies amb indicacions de TPH [16] [17].

Les indicacions de TPH en els pacients pediàtrics es descriuen en la Taula 1.

Per a cada indicació es reporta un nivell de recomanació:

- Tractament estàndard (**S**): inclou indicacions ben definides i generalment suportades per l'evidència a través d'estudis clínics o observacionals.
- Tractament estàndard, evidència clínica disponible (**C**): aquesta categoria inclou indicacions per a les quals no estan disponibles amplis estudis clínics o observacionals. No obstant això, el trasplantament hematopoètic ha demostrat ser una teràpia eficaç amb un risc acceptable de morbiditat i mortalitat en estudis de cohort d'un sol centre o multicèntrics prou amplis. El trasplantament pot ser considerat com una opció terapèutica després d'una valoració dels riscos i beneficis en cada pacient. Quant hagi disponibilitat de més evidències, algunes indicacions poden ser classificades com "S".
- Tractament estàndard, indicació rara (**R**): les indicacions d'aquest grup inclouen malalties rares per a les quals no són actualment possibles estudis amb un nombre suficient de pacients, a causa de la baixa incidència. No obstant això, estudis de registre en grups restringits de casos han demostrat que el TPH és un tractament eficaç amb un risc acceptable de morbiditat i mortalitat i es pot considerar com a opció terapèutica valorant cada cas.
- En desenvolupament (**D**): inclou malalties per a les quals estudis preclínics o en fase precoç han demostrat que el TPH pot ser una opció terapèutica prometedora.



- No generalment recomanada (N): el trasplantament no és una indicació actualment recomanada. L'eficàcia d'altres teràpies en fases precoces de la malaltia no justifica els riscos del trasplantament o d'altra banda, no s'espera un benefici en pacients en fases avançades de la malaltia. Aquesta recomanació no exclou que el TPH pugui ser estudiat com a possibilitat terapèutica en el context d'assajos clínics.

**Taula 1. Indicacions de TPH a pediatria.**

Indicació i estat de la malaltia	Alo-TPH	Auto-TPH
<b>Leucèmia aguda mieloblàstica (LAM)</b>		
RC1, risc baix	N	N
RC1, risc intermig	C	N
RC1, risc alt	S	N
RC2	S	N
No remissió	C	N
Leucèmia aguda promielocítica, recaiguda	R	R
<b>Leucèmia aguda limfoblàstica (LAL)</b>		
RC1, risc estàndard	N	N
RC1, alt risc	S	N
RC2	S	N
RC3	C	N
No remissió	C	N
<b>Leucèmia mieloide crònica (LMC)</b>		
Fase crònica	C	N
Fase accelerada	C	N
Fase blàstica	C	N
<b>Síndrome mielodisplàsic (SMD)</b>		
Risc baix	C	N
Risc alt	S	N
Leucèmia mielomonocítica juvenil	S	N
Relacionat amb el tractament	S	N
<b>Limfoma no-Hodgkin de cèl·lules T</b>		
RC1, risc estàndard	N	N
RC1, alt risc	S	N
RC2	S	N
RC3	C	N
No remissió	C	N

Indicació i estat de la malaltia	Alo-TPH	Auto-TPH
<b>Limfoma de Burkitt</b>  Primera remissió Primera o següent remissió, sensible Primera o següent remissió, resistent	C C C	C C N
<b>Limfoma de Hodgkin</b>  RC1 Primàriament refractari, sensible Primàriament refractari, resistent Primera recaiguda, sensible Primera recaiguda, resistent Segona o següents recaigudes	N C C C C C	N C N C N C
<b>Limfoma anaplàsic de cèl·lules grans</b>  RC1 Primàriament refractari, sensible Primàriament refractari, resistent Primera recaiguda, sensible Primera recaiguda, resistent Segona o següents recaigudes	N C C C C C	N C N C N C
<b>Tumors sòlids</b>  Tumor de cèl·lules germinals, recaiguda Tumor de cèl·lules germinals, refractari Sarcoma d' Ewing, alt risc o recaiguda Sarcoma de teixits tous, alt risc o recaiguda Neuroblastoma, alt risc o recaiguda Tumor de Wilms, recaiguda Osteosarcoma, alt risc Medul·loblastoma, alt risc Altres tumors cerebrals malignes	D D D D N N N N C	C C S D S C C C C
<b>Malalties no malignes</b>  Aplàsia medul·lar greu, diagnòstic Aplàsia medul·lar greu, recaiguda/refractària Anèmia de Fanconi Disqueratosi congènita Anèmia de Blackfan-Diamond Drepanocitosi Talasèmia maior Trombocitopènia congènita amegacariocítica Immunodeficiència combinada severa (SCID) Dèficit de cèl·lules T, variants SCID Síndrome de Wiskott-Aldrich Malalties hemofagocítiques Síndromes limfoproliferatius Neutropènia congènita severa	S S R R R R C S R R R R R R R R	N N N N N N N N N N N N N N N N

Malaltia granulomatosa crònica, altres dèficit de fagocitosis	R	N
Síndrome IPEX	R	N
Artritis reumatoide juvenil	D	N
Esclerosi sistèmica	D	N
Altres malalties autoimmunes o desordres de la immunitat	R	N
Mucopolisacariosi (MPS-I y MPS-VI)	R	N
Altres malalties metabòliques	R	N
Osteopetrosi	R	N
Leucodistròfia de Krabbe	R	N
Leucodistròfia metacromàtica	R	N
Adrenoleucodistrofia lligada X	R	N

**Abreviatures:** **Alo-TPH:** trasplantament de progenitors hematopoètics al·logènics. **Auto-TPH:** trasplantament de progenitors autòlegs. **N:** no recomanat habitualment. **C:** tractament estàndard, evidència clínica disponible. **S:** tractament estàndard. **R:** tractament estàndard, indicació no habitual. **D:** en desenvolupament. **RC1:** primera remissió completa. **RC2:** segona remissió completa. **RC3:** tercera remissió completa.

### 5.1.5. Tipus d'acondicionaments.

Els pacients sotmesos a un trasplantament hematopoètic reben un tractament de preparació (acondicionament) basat en quimioteràpia combinada o no amb radioteràpia i que té com a objectius: crear espai en la medul·la òssia, eliminar cèl·lules tumorals (en cas de malaltia neoplàsica) i suprimir el sistema immune del receptor per permetre l'implant de les cèl·lules hematopoètiques del donant (en els alo-TPH) [18].

La intensitat de l'acondicionament pot variar notablement i la seva elecció depèn de diversos factors com el tipus de malaltia, l'edat i comorbiditats.

Es defineixen diferents tipus de règims: mieloablatiu, mieloablatiu de toxicitat reduïda i no mieloablatiu. L'elecció del tipus d'acondicionament serà un factor de risc de morbiditat associada al trasplantament [19] [20].

#### Règim mieloablatiu:

Combinació d'agents (irradiació i / o agents quimioteràpics alquilants) a dosis que produeixen una profunda pancitopènia i mieloablació d'1 a 3 setmanes des de l'administració; la pancitopènia és normalment irreversible i en molts casos tindria conseqüències fatals si no s'infonguessin les noves cèl·lules hematopoètiques [21].

Els acondicionaments convencionals inclouen els esquemes ciclofosfamida 120 mg / Kg i irradiació corporal total (total body irradiation, TBI) (10-15 gi) [22] o busulfan 16 mg / kg (oral) [23].

Els acondicionaments mieloablatius produeixen normalment un ràpid implant però s'associen a toxicitat i mortalitat relacionada, pel que en els últims 30 anys s'han estudiat diversos esquemes amb l'objectiu de limitar la toxicitat precoç reduint la intensitat de l'acondicionament, ja sigui disminuint la dosi de busulfan (8 mg / kg) en nens amb malalties congènites del metabolisme [24], reduint la dosi de ciclofosfamida de 200 a 120 mg / kg [25] o associant fàrmacs com tiotepa + flufarabina + treosulfan, entre d'altres.

#### Règim no mieloablatiu:

Acondicionament que causa mínimes citopènies, no erradica l'hemopoesi del receptor i permet una recuperació hematològica precoç si no es realitza el trasplantament. Una vegada implantades les cèl·lules del donant, acostuma a existir un quimerisme mixte (coexistència de cèl·lules derivades del donant i del receptor en el mateix espai medul·lar). L'acció és principalment d'immunoablació però calen altes dosis de limfòcits T i cèl·lules CD34 + del donant per facilitar l'implant hematopoètic.

El terme "no mieloablatiu" es refereix únicament a l'acondicionament perquè el propi trasplantament, com a procediment és mieloablatiu, atès que els limfòcits T del donant, un cop implantats, eliminaran les cèl·lules hematopoètiques del receptor, permetent l'hematopoesi del donant. Esquemes no mieloablatius inclouen: fludarabina-ciclofosfamida [26], TBI 2 Gy [27], i globulina anti timocítica (ATG).

En els acondicionaments no mieloablatius la mortalitat relacionada amb el trasplantament és inferior i la MECR aguda pot desenvolupar-se després del dia 100 [28].

#### Règim d'intensitat reduïda:

Presenten característiques intermèdies: difereixen dels tractaments no mieloablatius perquè causen citopènies que poden ser prolongades i requereixen suport de cèl·lules hematopoètiques, però la recuperació autòloga podria ser possible [29]. Respecte als règims mieloablatius, la dosi d'agents alquilants o TBI és reduïda, almenys, en un 30%. Freqüentment es basen en l'associació de fludarabina amb un agent alquilant: melfalan [30], busulfan [31] o tiotepa a dosis reduïdes, o fludarabina amb dosis reduïdes de TBI [32].

Segons el CIBMTR (*Center of Internacional Blood and Marrow Research*), els règims d'acondicionament d'intensitat reduïda són els que inclouen:

- $\leq 500$  cGyICT (irradiació corporal total) com a única dosi o  $\leq 800$ cGy si és fraccionada.
- $\leq 9$  mg / kg dosi total de busulfan.
- $\leq 140$  mg / m<sup>2</sup> dosis total de melfalan.
- $\leq 10$  mg / kg dosi total tiotepa.
- $\leq 120$  mg / kg dosi total de ciclofosfamida.
- $\leq 42$ g / m<sup>2</sup> dosis total de treosulfan [33].
- Fludarabina (Flu)  $\leq 160$ mg / m<sup>2</sup> dosis total.

Segons el protocol EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) sobre immunodeficiències congènites en nens, la dosi de busulfan, segons edat, inferior o igual a 3,5 mg / kg / dia x 4 dies, és considerada també com acondicionament d'intensitat reduïda (Taula 2) [34]. Es realitza ajust amb estudi farmacocinètic.

En els règims d'intensitat reduïda la mortalitat relacionada amb el trasplantament és més baixa [35] [36].

**Taula 2. Dosi inicial de busulfan segons el pes del nen [31].**

Pes del pacient	mg/kg/dia
<b>3 a 15 kg</b>	3,5
<b>16 a 25 kg</b>	3,2
<b>26 a 50 kg</b>	2,8
<b>51 a 75 kg</b>	2,2
<b>76 a 100 kg</b>	1,8

### 5.1.6. Implant.

Després del TPH al·logènic, les cèl·lules progenitores hematopoètiques del donant han d'expandir-se, repoblar els espais de la medul·la òssia vacants i diferenciar-se cap a formes madures de cèl·lules sanguínies. Definim implant quan el receptor recupera xifres de neutròfils en sang perifèrica  $\geq 0,5 \times 10^9 / L$ . La recuperació de la xifra de plaquetes en sang perifèrica es considera amb xifra de plaquetes  $\geq 20 \times 10^9 / L$ . L'implant de les cèl·lules del donant es pot documentar tant per anàlisi del quimerisme com per la recuperació del recompte de cèl·lules en sang perifèrica, que es pot trobar, com a molt aviat, a les dues setmanes del trasplantament [37].

La proporció i probabilitat de l'implant després del trasplantament depèn de la font de progenitors hematopoètics, del nombre de cel·lularitat infosa i del règim d'acondicionament emprat, entre d'altres. En general, la recuperació de la xifra de neutròfils s'aconsegueix en dos o tres setmanes i la recuperació de plaquetes en una o dues setmanes després dels neutròfils, encara que amb el règim d'intensitat reduïda aquests temps solen ser més curts [38].

### 5.1.7. Reconstitució immunològica

El període després del trasplantament es caracteritza per una profunda immunosupressió, i el risc de mort com a resultat de les complicacions infeccioses és en l'actualitat un dels majors obstacles de l'èxit del TPH. Els acondicionaments més mieloablatius condueixen a una situació de pèrdua completa de les cèl·lules necessàries per conferir protecció immune, incloent els limfòcits T i B i les cèl·lules *Natural Killer* (NK). Mentre que l'hemopoesi dels neutròfils es pot recuperar després de setmanes del trasplantament, la recuperació de la funció de sistema immune pot produir-se molt més tard, i el risc d'infeccions oportunistes pot perdurar fins a un any després del trasplantament.

El grau d'immunodeficiència és variable en el temps, i això és degut a les diferents contribucions de la funció immune del donant i del receptor en les diferents etapes després del trasplantament. Els limfòcits T i B madurs i les cèl·lules NK són presents a l'inòcul del donant de medul·la òssia, sang perifèrica o de sang de cordó umbilical i aporten cert grau d'immunitat a l'hoste en el període immediat post-trasplantament. L'habilitat d'aquestes

---

cèl·lules transferides per proporcionar protecció immune depèn de quant "experimentat" immunològicament estigui el donant.

Si el donant és immune per al citomegalovirus (CMV) (vol dir, que prèviament ha estat infectat pel virus i ha fet una resposta immune protectora), el receptor presenta una proporció inferior de malaltia per CMV, possiblement per la memòria immunològica transferida per aquest virus [39]. De manera similar, si els donants s'han vacunat amb la vacuna antipneumocòccica, els receptors responen de forma més ràpida i amb títols més alts d'anticossos després de trasplantament. Això suggereix que la immunitat del donant pot ser transferida al receptor [40].

De tota manera la reconstitució immune completa, amb l'habilitat de produir una resposta immune protectora cap a nous agents patogènics, depèn de la diferenciació de les cèl·lules immunes immadures provinents de l'inòcul del donant.

En la majoria dels pacients, les cèl·lules NK són la primera població limfoide en recuperar-se, i en el primer mes després del trasplantament, les cèl·lules NK poden representar la principal sèrie limfoide en sang perifèrica. Les cèl·lules T es recuperen molt més lentament, i recomptes normals de cèl·lules T CD4 + i T CD8 + no s'aconsegueixen fins 6-12 mesos després de l'TPH [41]. Aquest retard en la neogènesi dels limfòcits T es deu a la complexitat del seu desenvolupament, un procés que requereix mesos per completar-se. El desenvolupament dels limfòcits T comença amb la diferenciació de les cèl·lules progenitores a la medul·la òssia que es converteixen en progenitors limfoides prematurs capaços de migrar al timus, on finalment es completa la maduració de les cèl·lules T i són alliberades a sang perifèrica. Les investigacions han comprovat que aquest procés requereix entre 12 i 24 mesos després del TPH [42] i pot estar influenciat per les infeccions, el seu tractament i la presència de malaltia del empelt contra receptor i el seu tractament, entre d'altres.

## 5.2. Complicacions durant el trasplantament de progenitors hematopoètics.

El trasplantament hematopoètic és un procediment de risc i es relaciona amb complicacions agudes i cròniques.

### 5.2.1. Complicacions infeccioses

Les complicacions infeccioses són una de les principals causes de morbiditat en pacients trasplantats [43]. La presència de qualsevol organisme en les complicacions infeccioses d'aquests pacients que precisen ingrés a la unitat de cures intensives pediàtriques suposa un augment de la mortalitat, estada més llarga, i un augment de la durada de la ventilació mecànica, pel que un diagnòstic i un inici de tractament precoç pot ser molt beneficiós per aquest grup de població [44].

Està descrit a la literatura una constant correlació entre el tipus d'infecció i el moment evolutiu del procediment [45]. Es descriu l'etiologia més freqüent en la Taula 3.

Es defineixen tres fases (representades en la Figura 1):

- **Fase 1: Període preimplant o neutropènic** (Dies 0-30). En aquest període la neutropènia és el principal factor de risc. El risc augmenta amb la severitat de la neutropènia, la rapidesa amb la qual es produeix i la durada de la mateixa. Els patògens més freqüents són els bacteris, *Candida* spp. i el virus de l'herpes simple. En els pacients amb immunodeficiències prèvies pot observar-se també infeccions per *Aspergillus*.
- **Fase 2: Període intermedi o postimplant** (Dies 31-100). En aquest període es produeix l'implant medul·lar. La immunosupressió i la malaltia empelt contra receptor aguda són les responsables de les infeccions virals i fúngiques en aquesta etapa. Destaquen per la seva freqüència la infecció per citomegalovirus, la cistitis hemorràgica per virus BK, la infecció per adenovirus [46], pneumònia per *Pneumocystis jiroveci*, candidiasi disseminada i aspergil·losi.

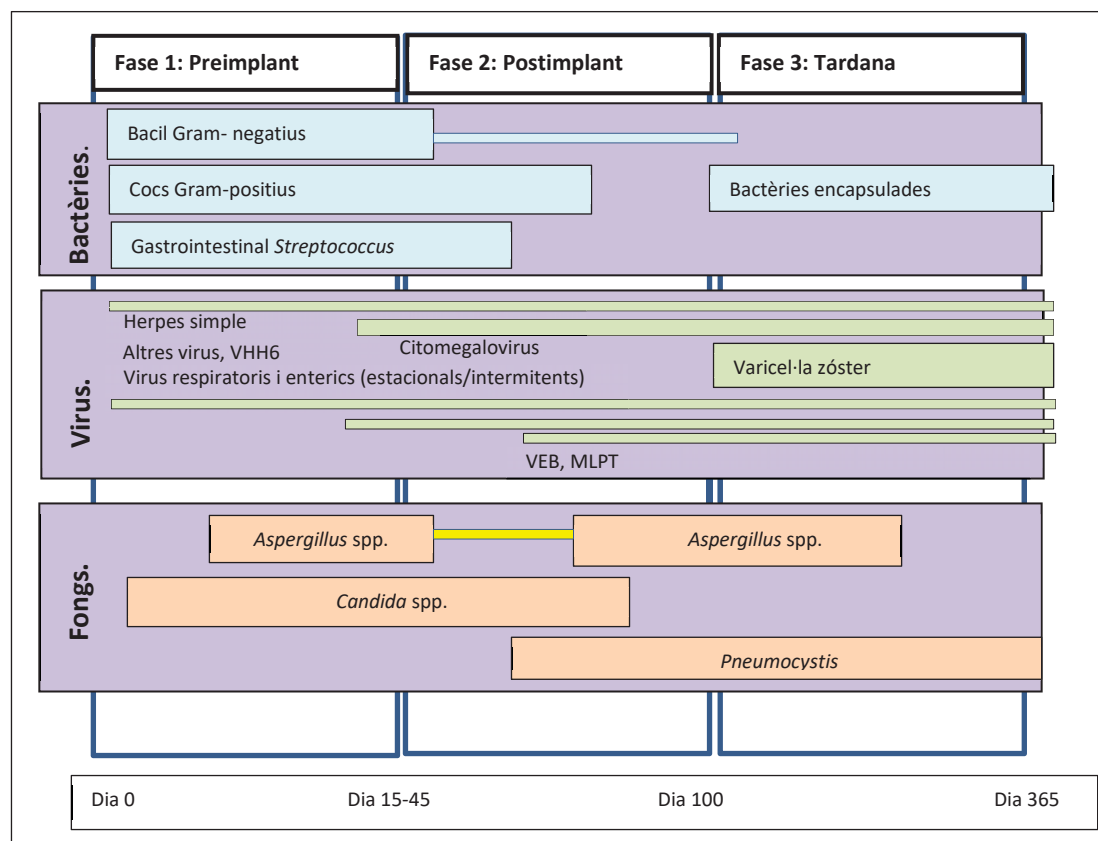


- **Fase 3: Període tardà (> 100 dies post TPH).** En aquest període el risc d'infecció depèn de la rapidesa en completar la recuperació del sistema immunitari, de la coexistència o no de la malaltia empelt contra receptor crònica i de la intensitat del seu tractament. Les infeccions solen ser secundàries a gèrmens encapsulats (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), *Aspergillus*, *P.jiroveci* i virus varicel·la-zòster.

**Taula 3. Risc d'infecció en el pacient sotmès a una TPH.**

PERÍODE	AGENTS INFECCIOSOS
<b>Període neutropènic o preimplant (Dies 0-30)</b>	Bacteris Fongs: <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., <i>Fusarium</i> spp. Virus: VHS, VRS. Protozou: <i>Toxoplasma gondii</i> .
<b>Període intermedi o postimplant (Dies 31-100)</b>	Bacteris Virus: CMV, VVZ, VHH6, VRS, adenovirus, BK virus Fongs: <i>Aspergillus</i> spp., <i>Pneumocystitis jiroveci</i> . Protozou: <i>Toxoplasma gondii</i> .
<b>Període tardà (&gt;100 dies post-TPH)</b>	Bacteris encapsulats: <i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> Virus: CMV, VVZ, VHH6, VRS, adenovirus, BK virus Fongs: <i>Aspergillus</i> spp., <i>Pneumocystitis jiroveci</i> . Protozou: <i>Toxoplasma gondii</i> .

**Abreviatures:** CMV: citomegalovirus, VEB: virus Epstein-Barr, VHH6: virus herpes humà tipus 6, VHS: virus herpes simple, VRS: virus respiratori sincitial, VVZ: virus varicel·la-zòster.



**Abreviatures:** VEB: virus Epstein-Barr, MLPT: malaltia limfoproliferativa post transplantament, VHH6: virus herpes humà tipus 6.

**Figura 1. Cronologia de les infeccions oportunistes en el pacient sotmès a un TPH**

Per tal de minimitzar aquestes infeccions, els pacients pediàtrics sotmesos a un trasplantament al·logènic de progenitors hematopoètics reben profilaxi antimicrobiana.

A continuació es descriuen les pautes de tractament antimicrobià que s'utilitzen en el nostre centre.

### 5.2.1.1. Profilaxi antibacteriana

S'utilitza en pacients que presentin neutropènia esperable de més de 8 dies de durada, a partir del dia -1 del TPH. S'inicia tractament amb ciprofloxacina oral a 15 mg / kg / 12h (màxim 500 mg / 12h ) o cefuroxima oral a 15 mg / kg / dia ± metronidazol oral a 15-30 mg / kg / dia repartit en 2-3 dosi.

### 5.2.1.2. Profilaxi front *Pneumocystis jirovecii* i *Toxoplasma Gondii*

El pacient rep profilaxi amb cotrimoxazol (5 mg / kg / dia) durant el tractament d'acondicionament fins al dia del transplantament (dia 0) i, des que s'aconsegueix l'implant fins assolir xifres de CD4 > 100 / mL en el cas de *T. gondii* o fins a 6 mesos després d'haver finalitzat el tractament immunosupressor en el cas de *P. jirovecii*. En aquest últim cas la dosi de cotrimoxazol es podrà administrar 3 dies per setmana.

En casos d'intolerància al cotrimoxazol considerar dapsona (nens (> 1mes) 2mg / Kg / dia (màxim 100 mg / dia)) o pentamidina inhalada.

### 5.2.1.3. Profilaxi antituberculosa

Els pacients reben profilaxi antituberculosa si presenten una tuberculosi latent o si tenen antecedents de malaltia tuberculosa amb isoniacida oral a 5 mg / kg / dia (màx. 300 mg / dia) (1 dosi) mentre duri la immunosupressió.

### 5.2.1.4. Profilaxi antifúngica/tractament anticipat

Es recomana profilaxi antifúngica des del dia -1 fins al dia +75 del TPH. S'administra tractament amb micafungina a 1 mg / kg / dia i es realitza monitoratge de l'antigenèmia a *Aspergillus* (galactomanà) 1- 2 cops per setmana. Dues determinacions > 0,5 o una única determinació > 0,8 són sospitoses d'infecció per *Aspergillus* pel que s'ha d'iniciar tractament enfront d'aquest i practicar un TC toràcic d'alta resolució.

### 5.2.1.5. Profilaxis antivírica/tractament anticipat

#### **Profilaxi front Herpes Simple i Citomegalovirus (CMV)**

Els pacients reben profilaxi enfront de l'herpes simple amb aciclovir a 500 mg / m<sup>2</sup> / dia, repartit en 3 dosis, des del dia -1 del TPH, fins a la recuperació hematològica.

Durant el trasplantament es realitza monitorització seriada de la reactivació de CMV mitjançant la detecció de l'àcid desoxiribonucleic (ADN) víric en sang mitjançant la tècnica de reacció en cadena de la polimerasa. Es realitza dues vegades per setmana fins a la reconstitució immune. Si la reacció en cadena de a resulta positiva en dues determinacions consecutives s'inicia tractament antivíric anticipatiu (*preemptive therapy*) fins a la negativització. El tractament es manté durant 2 setmanes com a mínim. Es pot utilitzar ganciclovir intravenós a 5 mg / kg / 12h o foscarnet intravenós a 60 mg / kg / 8h.

**Profilaxi front al virus Epstein-Barr (VEB)**

La reactivació del virus Epstein-Barr s'associa al desenvolupament de la síndrome limfoproliferativa posttrasplantament en pacients amb tractament immunosupressor intens. Es monitoritza la reactivació post-trasplantament mitjançant la detecció d'ADN víric en sang, mitjançant la tècnica de reacció en cadena de la polimerasa, 1 cop per setmana en pacients sota tractament immunosupressor. Davant d'una càrrega viral positiva s'intenta la retirada o disminució del tractament immunosupressor si és possible i, si no s'aconsegueix disminució de la càrrega viral, s'inicia tractament amb anticòs monoclonal anti-CD20 endovenós (rituximab) 375mg / m<sup>2</sup> 1 cop a la setmana durant 4 setmanes

**Profilaxi front adenovirus (ADV)**

Es realitza monitoratge de la infecció per ADV mitjançant la detecció d'ADN víric en sang. Si es positivitza, es realitzarà un tractament anticipatiu per evitar la malaltia amb cidofovir intravenós a 5 mg / kg 1 cop a la setmana, durant dues setmanes, i després 5 mg / kg cada 2 setmanes fins que es negativitzi la determinació en sang i el pacient presenti limfòcits totals  $\geq 0,4 \times 10^9 / L$ .

**Profilaxis front a virus respiratoris (influenza, parainfluenza i virus respiratori sincitial)**

S'ha d'administrar la vacuna antigripal a tot el personal sanitari i als familiars dels pacients. S'evitarà el contacte amb qualsevol persona que tingui algun símptoma catarral. En cas d'aparició de símptomes respiratoris de vies altes en els pacients s'han de prendre mostres per a la detecció dels virus respiratoris en l'aspirat nasofaringi.

**5.2.2. Complicacions respiratòries**

Les complicacions pulmonars es poden produir en el 40 - 60% de casos. S'associen a una significativa morbiditat i poden ser causa de malaltia pulmonar irreversible, fins i tot en casos en què el trasplantament de medul·la òssia s'hagi realitzat amb èxit. Es coneix que els pacients amb malaltia pulmonar tenen un risc de mortalitat més elevat [47].

Es divideixen les complicacions respiratòries en el pacient sotmès a un trasplantament de progenitors hematopoètics en dues fases. La primera és la fase preimplant que esdevé entre el dia de la infusió i el dia de l'implant, normalment els primers 30 dies. La segona és la fase tardana, coneguda com a fase postimplant.

#### ***5.2.2.1. Període pre-implant:***

Període que s'estén normalment entre 0 i 30 dies després de la infusió dels progenitors hematopoètics. El diagnòstic diferencial de complicacions pulmonars inclou infecció, edema pulmonar per causes cardíques i no cardíques i la síndrome de l'implant. Els símptomes i signes no són específics i inclouen febre, dispnea, tos i hipoxèmia. Els factors de risc, les característiques clíniques, les trobades radiològiques i els mètodes diagnòstics de les principals entitats clíniques es descriuen en la Taula 4.

Taula 4. Complicacions respiratòries associades al TPH Fase preimplant.

Malaltia	Factors de risc	Clínica diferencial	Troballes radiològiques	Mètodes diagnòstics
<b>Pneumònia bacteriana.</b>	Mucositis, neutropènia.	Febre, tos, esputs.	Consolidació focal; es difon en lesions pulmonars agudes.	Proves microbiològiques àmplies; resposta als antibiòtics empírics.
<b>Pneumònia fúngica.</b>	Neutropènia prolongada; exposició a fongs endèmics; tractament previ per a fongs invasors.	Febre.	Nòduls focals o consolidacions, "signe halo", "signe halo invers".	Proves microbiològiques àmplies, incloses BAL; $\beta$ -D-glucan de la sang; Galactomanà a sang i líquid BAL; resposta a la teràpia antifúngica empírica.
<b>Pneumònia aspirativa.</b>	Deteriorament de la deglució per mucositis, opiacis.	Febre, dispnea.	Opacitats consolidatives.	Els cultius són habitualment negatius.
<b>Edema pulmonar.</b>	Aspiració, síndrome implant, malaltia empelt contra receptor, sèpsia.	Febre, dispnea.	Opacitats difuses.	Cultius negatius. Ecocardiografia normal.
<b>Edema pulmonar cardiogènic.</b>	Medicacions. Excés de fluids intravenosos.	Dispnea, guany de pes. Edemes perifèrics.	Infiltrats pulmonars en ales de papallona. Vessament pleural. Cardiomegàlia.	Ecocardiografia patològica amb disfunció ventricular.
<b>Síndrome de l'empelt.</b>		Rash eritematós màculo-papulós. Febre $>38.3^{\circ}\text{C}$ , guany de pes.	TC: opacitats bilaterals en vidre desllustrat, consolidacions hiliars i peribronquials.	Biòpsia cutània. BAL per excloure infecció.
<b>Malaltia empelt contra receptor hiperaguda.</b>	Discrepàncies HLA.	Erupció cutània, diarrees, augment de la bilirrubina .	Infiltrats dispersos compatible amb dany pulmonar agut	Biòpsia cutània. BAL per excloure infecció.
<b>Hemorràgia alveolar difusa .</b>			TC: opacitats difuses o parcejades. Broncograma possible	BAL per excloure infecció i per identificar sagnat i $>20$ per cent de macròfags amb hemosiderina.

Abreviatures: BAL: Rentat broncoalveolar, TC: tomografia computeritzada.

Es descriuen a continuació les causes no infeccioses.

### **Edema pulmonar.**

És una complicació precoç amb una incidència no establerta. Està produïda freqüentment per la gran quantitat de volum infós per disminuir la toxicitat dels acondicionaments, els antibiòtics, productes sanguinis i nutrició parenteral associat a l'alteració cardíaca i renal produïda pels diferents quimioteràpics i immunosupressors. El tractament consisteix en un control adequat del pes i l'ús de diürètics i inotròpics.

### **Síndrome de l'empelt.**

La síndrome de l'empelt és una complicació no infecciosa amb una incidència baixa en els trasplants al·logènics de progenitors hematopoètics i es desenvolupa en el període de recuperació de neutròfils [48]. Clínicament es pot manifestar com quadres lleus o un quadre clínic més greu amb dispnea, febre  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ , erupció maculo-papular eritematosa (no atribuïble a un fàrmac), augment de pes, hipoxèmia i opacitats pulmonars difuses amb edema pulmonar no cardiogènic [49] [50]. La seva incidència varia entre el 7 i el 58% en funció dels criteris utilitzats pel que Spitzer va estandaritzar uns criteris per homogeneïtzar el diagnòstic [51]. El diagnòstic de síndrome d'implant queda establert per la presència de 3 dels següents criteris majors o 2 majors i un o més dels menors. El quadre clínic ha d'esdevenir en les 96 hores al voltant de l'implant leucocitari.

#### 1- Criteris majors:

- Temperatura major o igual a  $38,3^{\circ}\text{C}$  sense etiologia infecciosa identificable.
- Rash eritrodèrmic amb extensió de més del 25% de la superfície corporal, no atribuïble a cap medicació.
- Edema pulmonar no cardiogènic, manifestat per infiltrats pulmonars difusos i hipoxèmia.

#### 2- Criteris menors:

- Alteració hepàtica amb bilirrubina total major o igual a 2 mg/dL o nivells de transaminases major o igual a dues vegades el valor basal.
- Insuficiència renal (nivells de creatinina major o igual a dues vegades els valors basals).
- Ganància de pes major o igual al 2,5% del pes corporal basal.
- Encefalopatia transitòria no explicable per altres causes.

### **Malaltia empelt contra receptor hiperaguda.**

La malaltia empelt contra receptor és conseqüència de la discrepància en les molècules de l'HLA entre el donant i el receptor. La malaltia empelt contra receptor hiperaguda es produeix en els primers 14 dies després del trasplantament i s'associa freqüentment (88 %) a l'afectació de la pell i a l'edema pulmonar no cardiogènic.

#### ***5.2.2.2. Període post-implant:***

L'espectre de complicacions pulmonars canvia en el període després de l'empelt. Les infeccions continuen sent una causa important de morbiditat i mortalitat, tot i que els organismes específics difereixen.

Els factors de risc, les característiques clíniques, les trobades radiològiques i els mètodes diagnòstics de les principals entitats clíniques es descriuen en la Taula 5.



Taula 5. Complicacions respiratòries associades al TPH Fase Postimplant.

Malaltia	Factors de risc	Clínica diferencial	Troballes radiològiques	Mètodes diagnòstics
<b>Pneumònia bacteriana.</b>			Consolidació focal o parcejada.  Pot ser peribronquial.  Ocasional pneumònies rodones.	Cultius sanguinis. Antígens urinaris per <i>Legionella</i> i pneumococ. BAL. Reacció en cadena polimerasa per <i>Mycoplasma</i> . Cultius per Nocardia.
<b>Pneumònia per micobactèries.</b>	Irradiació corporal total. Malaltia empelt contra receptor.	Associa nòduls cutanis i/o inflamació articular.	Infiltració miliar.	Tuberculina no útil. BAL o esput induït amb cultiu.
<b>CMV pneumonitis.</b>	Donant seropositiu. Immunosupressió. Tractament previ pel CMV.		TC: opacitats parcejada o difusa en vidre desllustrat.	Reacció en cadena polimerasa per CMV. BAL per cultius virals.
<b>Virus respiratoris.</b>	Contacte amb algú amb una infecció viral activa.		TC: opacitat parcejada o difusa en vidre desllustrat.	P Reacció en cadena polimerasa i cultiu d'aspirat nasofaringi. BAL.
<b>Infecció fúngica invasiva (<i>Aspergillosis, Fusarium, mucormycosis, Candida, Scedosporium, Pneumocystis</i>).</b>	MECR. Citopènies. Infecció per CMV.		TC: Nòduls o consolidacions signe halo, consolidacions subpleurals.	Cultiu de sang BAL o esput induït amb galactomanà i cultiu per <i>Pneumocystis</i> .
<b>Síndrome de pneumònia idiopàtica.</b>	Busulfan, altes dosis de ciclofosfamida, radiació, règims d'acondicionament no mieloablatius.		TC: Opacitats extenses.	Cultius de sang, esput o BAL, orina negatius.
<b>Hemorràgia alveolar difusa.</b>	Mucopolisacaridosi.		TC: opacitats difuses o parcejades. Broncograma possible.	BAL per excloure infecció i per identificar sagnat i >20 per cent de macròfags amb hemosiderina.
<b>Bronquiolitis obliterant.</b>	Irradiació, infecció CMV. Malaltia empelt contra receptor crònica.		TC: inicial normal. Quan progressa bronquiectàcies i opacitats en vidre desllustrat.	Espirometria: Limitació fluxe. Biòpsia cutània si MECR.

Malaltia	Factors de risc	Clínica diferencial	Trobades radiològiques	Mètodes diagnòstics
<b>Malignitat.</b>	Limfoma. MLPT associat a VEB.		TC: opacitats nodulars, inflamació limfàtica.	BAL per citologia. Biòpsia.
<b>Proteïnosi alveolar pulmonar.</b>	Patologia mieloide de base.		TC: opacitats perihilars amb broncograma.	BAL: aparença lletosa i + per lipoproteïnes.
<b>Malaltia veno-oclusiva pulmonar.</b>	> 100 dies post TPH. MECR.	DLCO reduït.	Rx Tòrax: vessament pleural amb línies B de Kerley. TC: opacitats centrolobulillars.	Cateterisme cardíac. BAL: mostra hemorràgia oculta.
<b>Toxicitat farmacològica.</b>	Historia de fàrmacs tòxics pulmonars (busulfan, ciclofosfamida).	Pot associar-se a erupció cutània o eosinofília perifèrica	Variat.	BAL: increments d'eosinòfils. Cultius negatius.
<b>Pneumonitis per radiació.</b>	Antecedents d'irradiació que inclou els pulmons.	Precoç: 4-12 setmanes post radiació. Tardana: als 6-12 mesos.	TC precoç: Atenuació a la zona irradiada. TC tardana: Opacitats lineals o àrea de consolidació i pèrdua de volum.	Cultius sang i BAL negatius.

**Abreviatures:** BAL: rentat broncoalveolar. TC: tomografia computeritzada. MECR: malaltia empelt contra receptor. CMV: citomegalovirus. EBV: virus Epstein-Barr. DLCO: capacitat difusió del monòxid de carboni, MLPT: malaltia limfoproliferativa post trasplantament, Rx: radiografia, TEP: tromboembolisme pulmonar, TPH: trasplantament progenitors hematopoètics.

### Síndrome de pneumopatia idiopàtica.

La síndrome de pneumònia idiopàtica és una complicació important que es desenvolupa fins a un 10-12 per cent dels pacients i es presenta generalment als quatre mesos posteriors al TPH, amb un temps mitjà d'aparició de 19 dies [52], [53], [54].

Consisteix en hipoxèmia i infiltrats pulmonar en la radiografia de tòrax en absència d'insuficiència cardíaca, insuficiència renal i sense evidència d'etiologia infecciosa ni sobrecàrrega de volum. Pot afectar al parènquima pulmonar, endoteli vascular o epitel·li de la via aèria [55].

Els principals factors de risc per al desenvolupament de la síndrome de pneumònia idiopàtica són: l'acondicionament mieloablatiu, la malaltia empelt contra receptor, la disparitat HLA donant-receptor, l'alteració de la funció pulmonar pretrasplantament i l'edat del receptor. La mortalitat arriba fins al 80%, sobretot en els que necessiten suport respiratori amb ventilació mecànica [56].

**Hemorràgia alveolar difusa.**

L'hemorràgia alveolar difusa es produeix en menys del 1 per cent dels pacients sotmesos a un TPH, i és menys freqüent en els trasplantaments al·logènics que en els autòlegs [57]. La seva etiopatogènia no està clara però pot ser conseqüència de factors com la infecció, la malaltia empelt contra receptor agut o el dany alveolar difús [58]. La mortalitat és elevada (>80 per cent) [57], [59].

En les imatges radiològiques, els pacients amb hemorràgia alveolar difusa presenten típicament opacitats irregulars o difuses amb broncograma aeri. El diagnòstic es fa mitjançant el rentat broncoalveolar, que mostra restes hemorràgiques i macròfags carregats d'hemosiderina en l'anàlisi citològic.

**5.2.3. Malaltia empelt contra receptor aguda**

La malaltia empelt contra receptor (MECR) és la complicació més greu que es pot produir després d'un trasplantament al·logènic de progenitors hematopoètics [60]. L'implant d'un donant genèticament diferent, i específicament, qualsevol donant que no sigui un mateix o un bessó idèntic univitelí, pot iniciar una reacció immune anomenada malaltia empelt contra receptor. Normalment la MECR aguda es desenvolupa entre els dies +10 i +30, típicament coincidint amb l'implant mieloide. La seva incidència és variable (30-75%), depenent de la compatibilitat entre el donant i el receptor, la font de progenitors, el règim d'acondicionament i la profilaxi farmacològica emprada [61].

Es defineix com el conjunt de manifestacions clíniques i biològiques resultants del reconeixement com estranys d'antígens del receptor per part dels limfòcits del donant. Els mecanismes pels quals els limfòcits T causen malaltia empelt contra receptor inclouen tant l'efecte directe d'aquestes cèl·lules, com també l'activació dels mediadors de la inflamació que causen dany tissular. La presència de dany tissular provocat pels processos immunològics, a més del dany causat per l'acondicionament, pot propagar la resposta inflamatòria i disparar una major resposta immune, creant un feedback positiu anomenat "tempesta de citoquines" [62], [63].

El principal factor de risc per al desenvolupament de MECR és la incompatibilitat HLA, encara que es pot observar fins en un 60% de trasplantaments a partir de donants HLA idèntics (a causa de les possibles discrepàncies a nivell d'antígens menors d'histocompatibilitat).

En un ampli estudi de registre en alo-TPH de germans HLA idèntics (630 nens amb leucèmia) la incidència de MECR grau II-IV i III-IV va ser de 28 i 11% respectivament [14].

En trasplantaments de donant no familiar, major incompatibilitat en les molècules de l'HLA, es correspon un major risc de MECR i pitjor supervivència. També la font de progenitors juga un paper important i està ben documentat que l'ús de medul·la òssia o unitats de cordó umbilical s'associa a menor risc de MECR que l'ús de sang perifèrica mobilitzada [64].

Altres factors de risc inclouen: l'edat (a major edat del receptor i donant, major risc de MECR); la incompatibilitat de sexe (sobretot donant femenina múltipara per receptor home); la malaltia maligna respecte a la no maligna; la irradiació corporal total [65] i la intensitat del règim d'acondicionament [66].

El nombre de limfòcits T administrats amb l'inòcul és un factor de risc, pel que l'ús de tecnologies que permetin limitar el nombre, mitjançant la selecció positiva ex-vivo de cèl·lules CD34 + , és una forma de profilaxi de MECR. Podríem també realitzar una depleció in-vivo de limfòcits T mitjançant l'administració pre-trasplantament d'anticossos monoclonals. Hi ha dues grans estratègies: l'ús de globulina anti-limfocítica (ATG) o l'ús d' alemtuzumab, un anticòs monoclonal enfront de l'CD52. També l'administració de ciclofosfamida post-trasplantament (dies +3 i +4) constitueix una forma de depleció limfocitària T in vivo.

Naturalment el pilar fonamental de la prevenció de MECR es basa en l'ús de fàrmacs immunosupressors. En general s'associen dos fàrmacs i hi ha diverses combinacions possibles que es trien en base al tipus de trasplantament. Habitualment es combina un fàrmac dirigit a evitar l'activació del limfòcit T, amb un fàrmac que inhibeixi la resposta proliferativa en els casos en que l'activació es produeixi [67]. La combinació clàssica inclou un agent inhibidor de

calcineurina (ciclosporina o tacròlimus ) amb un altre agent, generalment amb capacitat anti-proliferativa (metotrexat [MTX], micofenolat de mofetil [MMF]) o el sirolimus, un inhibidor de la *mammalian target of rapamycin* [mTOR] ).

Els clàssics òrgans diana de MECR aguda són la pell, el tracte gastrointestinal i el fetge. Les manifestacions poden variar des d'un rash màculo-eritematós a nivell de palmes, plantes i cara, a eritrodèrmia, formació de butllofes i epidermòlisi [68]; en cas d'afectació del tracte gastro-intestinal poden aparèixer nàusees, vòmits, dolor abdominal i diarrea fins a formes severes de rectorràgies o ili paralític; la implicació del fetge es manifestarà amb hiperbilirubinèmia, icterícia, amb més o menys augment de transaminases. La MECR aguda es gradua basant-se en el nombre i la severitat dels òrgans implicats. La MECR i el tractament amb corticoids poden causar una profunda immunodeficiència, predisposant el pacient a infeccions greus.

El sistema actual de gradació va ser desenvolupat en 1974 per Glucksberg i posteriorment modificat per Keystone en 1994 [69]. La severitat es gradua inicialment pel grau d'afectació de cada òrgan de forma individual, a més de l'afectació clínica del pacient. Després es determina una graduació global de la malaltia (Taula 6).

#### **Graduació de la malaltia empelt contra receptor.**

- MECR cutània:

- I. Eritema màculo-papulós < 25% de la superfície corporal.
- II. Eritema màculo-papulós al 25-50% de la superfície corporal.
- III. Eritrodèrmia generalitzada o > 50%.
- IV. Eritrodèrmia generalitzada amb butllofes i/o descamació >5%.

- MECR hepàtica:

- I. Bilirubina entre 2 i 3 mg / dL.
- II. Bilirubina entre 3,1 i 6 mg / dL.
- III. Bilirubina entre 6,1 i 15 mg / dL.
- IV. Bilirubina > 15 mg / dL.

- MECR intestinal:

I. Diarrea < 10 mL/kg /dia o < 4 deposicions / dia o gastrointestinal alt: anorèxia, nàusees o vòmits persistents.

II. Diarrea 10-20 mL/kg /dia o 4-6 deposicions/dia.

III. Diarrea 21-30 mL/kg/dia o 7-10 deposicions/dia.

IV. Diarrea > 30 mL/kg/dia o >10 deposicions/dia. Dolor abdominal intens. Ili, rectorràgia o melenes.

**Taula 6. Graus de severitat de la malaltia empelt contra receptor aguda (Classificació de Glucksberg modificada)**

Grau	Cutània	Hepàtica	Intestinal	Estat general
I	1-2	0	0	0
II	1-3	1	1	0-1
III	2-3	2-3	2-3	2-3
IV	2-4	3-4	2-4	3-4

La primera manifestació de la MECR és sovint un rash cutani amb erupció maculopapular que sol afectar palmells i plantes, la part posterior del coll i les orelles. Després avança pel tronc i les extremitats. A la biòpsia de les zones afectades es pot observar una vacuolització de les cèl·lules de l'epidermis basal, infiltració limfoide i mort per apoptosi [70]. De forma característica, també es poden trobar cossos eosinofílics. Malauradament, l'especificitat de la biòpsia de la pell no és alta i sovint és incapaç de diferenciar la MECR del dany tissular produït per al·lèrgia o per reacció dels fàrmacs del règim d' acondicionament [71].

La MECR hepàtica es sol manifestar com una colèstasi amb elevació de la bilirubina, per la qual cosa s'ha de diferenciar d'una malaltia veno-oclusiva hepàtica, infecció i / o toxicitat per fàrmacs. Tot i el risc potencial de sagnat i dolor, la biòpsia hepàtica és una tècnica útil ja que els canvis anatomopatològics que s'observen són característics d'aquesta malaltia [72], a més la biòpsia transjugular s'ha demostrat con un procediment segur per aquests pacients [73], [74].

L'afectació gastrointestinal es pot presentar amb diarrea intensa, rectorràgies, dolor còlic, ili, anorèxia, nàusees, vòmits i intolerància alimentària [75].

La decisió d'iniciar el tractament es basa en la severitat dels símptomes. En el grau 1 cutani es pot iniciar el tractament sistèmic o no ser tractat, i vigilar estretament la seva evolució. Una altre opció es tractar-ho únicament amb corticosteroids i tacròlimus tòpics o teràpia amb psoralé i fototeràpia amb raigs ultraviolants A (teràpia PUVA). En cas de progressió en 3-4 dies o absència de resposta als 7 dies s'iniciarà tractament sistèmic, que serà així mateix el tractament d'entrada en cas de MECR moderada o severa.

La qualitat de la supervivència a llarg termini dels pacients amb MECR depèn directament del grau de MECR i de la resposta al tractament. El tractament principal de la MECR, tant en la seva forma aguda com crònica, són els glucocorticoids. El fàrmac recomanat és la Prednisona a dosis de 1-3 mg / Kg / dia repartit en 2 o 3 dosis (o el seu equivalent en 6-Metilprednisolona). Aquesta pauta de tractament aconsegueix respostes en un 60% dels pacients, però només un 30% d'ells es manté lliure de MECR després de la seva supressió [76]. Els majors inconvenients de la teràpia amb corticoids perllongada són les complicacions agudes i cròniques, en particular l'augment de el risc d'infeccions, osteopènia i necrosi avascular [77].

En cas de refractarietat o progressió de MECR durant la teràpia corticoidea s'iniciarà una segona línia de tractament. Més enllà de la primera línia, no hi ha un tractament que pugui considerar-se estàndard. Els principals fàrmacs que s'han fet servir com a rescat en estudis pediàtrics són: ATG, daclizumab, pentostatina o sirolimus [77]. Bons són també els resultats publicats amb l'ús de l'Inolinomab (un anticòs monoclonal anti-cadena alfa de receptor de la Interleucina 2) a la MECR refractària a corticoesteroids [78], [79], l'anti factor de necrosi tumoral (TNF) infliximab [80] i amb ruxolitinib [81] [82]. Altres estratègies que s'han anat incorporant en els últims anys es basen en la teràpia cel·lular, com la fotoafèresi extracorpòrea, que ha demostrat una taxa de resposta més gran quan més precoçment s'utilitzi, i especialment en pacients amb formes cutànies i hepàtiques de MECR [83], [84], [85]; i la infusió de cèl·lules mesenquimals [86].

#### 5.2.4. Mucositis

Es tracta de la inflamació de la mucosa oral i digestiva deguda a l'efecte directe de la quimioteràpia i radioteràpia, a la què es poden afegir sobreinfeccions. La clínica sol aparèixer entre els 5-7 dies de l'inici de l'acondicionament i pot durar entre 10 i 14 dies. Les lesions que apareixen són: atròfia i eritema de la mucosa, dolor local, ulceracions, sagnat difús o focal, sialorrea, exsudats de fibrina, disfàgia i odinofàgia. La seva gravetat es valora amb l'escala OAG (*Oral Assessment Guide*) que es descriu a la Taula 7.

La profilaxi es realitza mantenint la higiene oral amb solució antisèptica. Els aliments no han de ser irritants, ni excessivament calents o freds. La profilaxi farmacològica es realitza amb aciclovir i fluconazol. El tractament consisteix a tractar les sobreinfeccions, i segons el grau de mucositis, es pot utilitzar: analgèsia tòpica (difenhidramina) o sistèmica, protectors de la mucosa com sucralfat i en casos més greus es pot recórrer a l'alimentació parenteral.



**Taula 7. Escala *Oral Assessment Guide*.**

Categoria	Grau 1	Grau 2	Grau 3
<b>Veü</b>	Normal	Profona i rasposa	Dificultat per parlar
<b>Empassar</b>	Normal	Dolorós	Impossible
<b>Llavis</b>	Llisos, rosats i humits	Secs i esquerdats	Ulcerats i sagnat
<b>Llengua</b>	Rosada/humida	Recoberta, brillant i eritematosa	Vesícules o esquerdes
<b>Saliva</b>	Aquosa	Gruixuda	Absent
<b>Mucosa</b>	Rosada/humida	Vermella, recoberta, sense úlceres	Úlceres
<b>Genives</b>	Rosades/fermes	Edematoses-enrogides	Hemorràgia espontània o induïda per pressió
<b>Dents</b>	Netes sense residus	Plaques localitzades i residus	Plaques i residus generalitzats

### 5.2.5. Complicacions neurològiques

La morbiditat neurològica greu, com ara convulsions i encefalopatia, complica el 20-30% dels procediments de trasplantament de progenitors hematopoètics. La majoria d'aquests trastorns es produeixen en el període de post trasplantament precoç, però els receptors romanen en risc d'infeccions oportunistes i altres trastorns del sistema nerviós durant molts anys [87]. Les complicacions neurològiques poden estar directament relacionades amb el tractament, o com a resultat de la immunosupressió, o com a toxicitat de medicaments utilitzats en l'atenció de suport.

Es descriu l'etiologia més freqüent en funció del moment del trasplantament en la Taula 8 [88].

**Taula 8. Complicacions neurològiques en funció de l'estat immunològic.**

Categoria	Període neutropènic o preimplant (Dies 0-30)	Període intermedi o postimplant (Dies 31-100)	Període tardà (>100 dies post-TPH)
<b>Infeccions.</b>	Fongs ( <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> ). Bactèries gram negatives i gram positives. Virus (Herpes simple virus).	<i>Toxoplasma gondii</i> . Virus (CMV, VHH6) Bactèries gram positives. Fongs.	Fongs ( <i>Aspergillus</i> ). Virus (varicel·la-zóster). Bactèries encapsulades. Leucoencefalopatia multifocal progressiva.
<b>Complicacions vasculars.</b>	Hematoma subdural. Hemorràgia intraparenquimatoso. Infart isquèmic. Patologia trombòtica.	Hematoma subdural. Hemorràgia intraparenquimatoso. Infart isquèmic. Patologia trombòtica.	
<b>Complicacions farmacològiques.</b>	PRES. Leucoencefalopatia induïda per quimioteràpia.	PRES. Leucoencefalopatia induïda per quimioteràpia.	Leucoencefalopatia induïda per quimioteràpia o necrotitzant disseminada. Microangiopatia.
<b>Encefalopatia metabòlica.</b>	Encefalopatia de Wernicke. Mielosis central pontina.	Encefalopatia de Wernicke. Mielosis central pontina.	
<b>Carcinogènesi postTPH.</b>			Patologies limfoproliferatives. Neoplàsies.

**Abreviatures:** CMV: citomegaloviurs, PRES: síndrome d'encefalopatia posterior reversible, TPH: trasplant de progenitors hematopoètics, VHH6: virus herpes humà tipus 6.

D'entre els fàrmacs emprats durant el trasplantament destacarem la ciclosporina. La ciclosporina administrada contínuament produeix tremolor, i com a efectes més greus pot derivar en alteracions visuals i encefalopatia, que sovint són causades per la hipertensió arterial a la qual s'associa, però també sense hipertensió arterial prèvia [89]. Els símptomes generalment milloren ràpidament disminuint la dosi [90]. S'ha descrit també associat a la ciclosporina convulsions resistents al tractament [91], distonia i parkinsonisme [92]. Altres fàrmacs relacionats amb patologia neurològica central es descriuen a la taula 9 [93], [94].

**Taula 9. Complicacions neurològiques dels fàrmacs emprats en el TPH.**

Tipus de toxicitat neurològica	Fàrmac
<b>Encefalopatia / Convulsions</b>	Inhibidors de la calcineurina Ifosfamida Busulfan Citarabina Etopòsit Tiotepa
<b>Síndrome cerebelós</b>	Citarabina Fludarabina
<b>Mielopatia</b>	Metotrexat intratecal

L'aciclovir s'utilitza per a la profilaxi i el tractament d'herpes simple virus, i ha estat vinculat a confusió, tremolors, depressió i psicosi [95]. De la mateixa manera, l'administració de ganciclovir i foscarnet s'han relacionat amb canvis en l'estat mental, parestèsies, i crisis epilèptiques [96].

De les complicacions neurològiques relacionades amb el trasplantament destacarem per la seva gravetat l'hemorràgia cerebral, que sovint s'associa amb trombocitopènia refractària [97] i la síndrome d'encefalopatia posterior reversible.

La síndrome d'encefalopatia posterior reversible (PRES) és una patologia amb unes manifestacions clíniques i radiològiques ben definides. Clínicament es presenta amb cefalea, alteracions visuals, síndrome confusional, crisis epilèptiques o inclús coma, junt amb un patró radiològic d'edema vasogènic que afecta predominantment a la substància blanca de lòbuls parietals i occipital de forma simètrica i bilateral. Aquestes alteracions típicament es resolen a les setmanes d'iniciar el tractament i després de la correcció del factor precipitant [98].

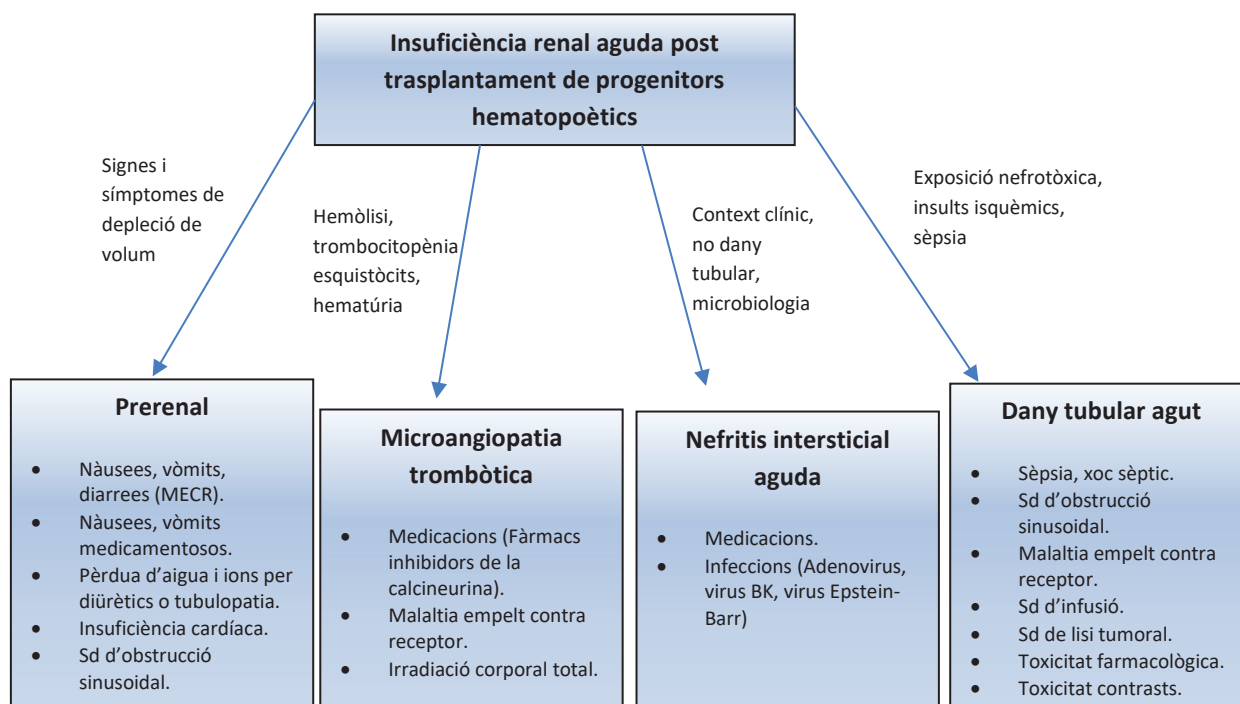
Les infeccions del sistema nerviós central (SNC) són complicacions relacionades amb la immunosupressió, la MECR o ambdues. Els organismes més comuns són: les espècies d'*Aspergillus*, candidiasi, *Toxoplasma gondii*, CMV, varicel·la-zòster virus, herpes simplex virus

1 i 6 [99], adenovirus, leucoencefalopatia multifocals progressiva del virus JC [100] i infeccions bacterianes per *Listeria* o tuberculosi, entre d'altres [101]. Les infeccions oportunistes del SNC tenen una evolució fatal i s'ha de tenir un alt índex de sospita per iniciar el tractament davant qualsevol símptoma neurològic suggestiu [102].

### **5.2.6. Complicacions renals i via urinària**

La disfunció renal és una complicació important en el TPH. La freqüència i el risc de dany renal estan directament relacionats amb el mètode d'acondicionament, el règim mieloablatiu és el que té major incidència (50-91%), mentre que el règim no mieloablatiu té una incidència del 29 al 54% [103]; amb les comorbilitats prèvies i amb els nivells basals de creatinina abans del procediment [104].

La patogènia del dany renal durant el TPH és complexe i inclou factors prerrenals, renals i postrenals. En la Figura 2 es descriuen les principals causes que poden afavorir la disfunció renal, entre les que destaquen la quimioteràpia, la irradiació, la toxicitat de fàrmacs, la malaltia empelt contra receptor, la pèrdua de fluids derivada de vòmits i diarrees, la malaltia venooclusiva hepàtica, la microangiopatia trombòtica i les infeccions [105], [106], [107].



**Abreviatures:** MECR: Malaltia empelt contra receptor, Sd: síndrome.

**Figura 2. Etiologia de la insuficiència renal aguda post trasplantament de progenitors hematopoètics.**

El tractament s'inicia amb la prevenció, optimitzant l'equilibri de líquids i fent un ús acurat de les medicacions nefrotòxiques i dels contrastes radiològics. Una vegada instaurat el dany renal, s'haurà d'optimitzar l'equilibri de líquids, interrompre tots els medicaments nefrotòxics que no siguin imprescindibles, ajustar la dosis dels fàrmacs en funció del filtrat glomerular i establir les mesures específiques de l'etiologia del dany renal si existeixen: esteroids en la síndrome d'infusió de medul·la, defibrotide en la malaltia veno-oclusiva hepàtica i tractament de la hipertensió arterial, retirada dels fàrmacs inhibidors de la calcineurina i valorar inhibició del sistema del complement en la microangiopatia trombòtica [108]. El trasplantament renal en estadis finals de la malaltia s'ha descrit com una opció segura [109].

### - Toxicitat renal secundària a fàrmacs

Els fàrmacs potencialment nefrotòxics s'utilitzen durant la teràpia d' acondicionament (busulfan, treosulfan, fludarabina, thiotepa, melfalan, ciclofosfamida) i en la profilaxi de la MECR (ciclosporina, tacròlimus, metotrexat) [110].

Els mecanismes patogènics de la nefrotoxicitat dels inhibidors de la calcineurina no estan completament definits. La ciclosporina i el tacròlimus activen el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que condueix a la vasoconstricció de les arterioles aferents. També produeixen un augment de l'estrès oxidatiu, actuant directament sobre les cèl·lules endotelials del ronyó i finalment, provoquen un augment de la producció vascular de factor de creixement endotelial, que pot desencadenar fibrosis, que és responsable de la nefropatia crònica induïda per fàrmacs.

El metotrexat, especialment en dosis altes, precipita a les llums del túbuls renals, sobretot en pH àcid, el que provoca toxicitat tubular. Aquesta nefrotoxicitat s'intensifica si el pacient és de sexe masculí, té nivells d'albumina a sèrum baixos, té patologies renals anteriors, o si hi ha interaccions amb altres fàrmacs (incloent furosemida).

El mecanisme de la toxicitat del cisplatí és atribuït a la seva acumulació en el ronyó, principalment en l'epiteli de les cèl·lules dels túbuls proximals.

La ciclofosfamida té un alta afinitat per l'uroteli pel que la seva toxicitat es manifesta habitualment com a cistitis hemorràgica. La ifosfamida causa dany renal a través del seu tropisme per l'epiteli dels túbuls proximals.

L'altre grup de fàrmacs que poden causar dany renal són els utilitzats en la profilaxi o tractament d'infeccions. Els aminoglicòsids, l' amfotericina B o l'aciclovir, són coneguts pels seus mecanismes nefrotòxics. L' amfotericina B actua a través de la vasoconstricció renal i la hipòxia de les cèl·lules dels túbuls proximals; els aminoglicòsids s'acumulen directament en els túbuls proximals, canviant la seva permeabilitat; mentre que l' aciclovir precipita als túbuls, causant la seva obstrucció [110].

**- Microangiopatia trombòtica**

La microangiopatia trombòtica associada al trasplantament de progenitors hematopoètics (TPH-TMA) és una complicació ben reconeguda del TPH i té un alt risc de mort. Fins i tot en els pacients que sobreviuen, TPH-TMA s'associa a morbiditat a llarg termini i a la lesió de l'òrgan crònic. La microangiopatia és una malaltia multisistèmica d'etiologia multifactorial, que es pot presentar amb trombocitopènia, hemòlisi, insuficiència renal aguda, canvis en l'estat mental i la implicació d'altres òrgans [111]. Les manifestacions renals inclouen la disminució del filtrat glomerular, la proteinúria i la hipertensió. La comprensió de la fisiopatologia s'ha expandit en l'última dècada i la lesió endotelial juga un paper important [112].

Dues guies de consens descriuen els criteris clínics i analítics pel diagnòstic de TPH-TMA i són: (1) la presència d'esquistocits en sang perifèrica i (2) la lactat deshidrogenasa (LDH) alta [113] [114]. La guia *Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network* també inclou la insuficiència renal aguda, la disfunció del sistema nerviós central sense etiologia coneguda i la prova de Coombs negativa [113]. En les guies de l' *European Group for Blood and Marrow Transplantation* es necessària la presència de trombocitopènia, anèmia i la disminució de la haptoglobina pel seu diagnòstic [114].

El bloqueig del complement amb eculizumab ha demostrat ser una estratègia terapèutica eficaç pels pacients afectes d'una microangiopatia trombòtica associada al trasplantament de progenitors hematopoètics [115].

**- La cistitis hemorràgica.**

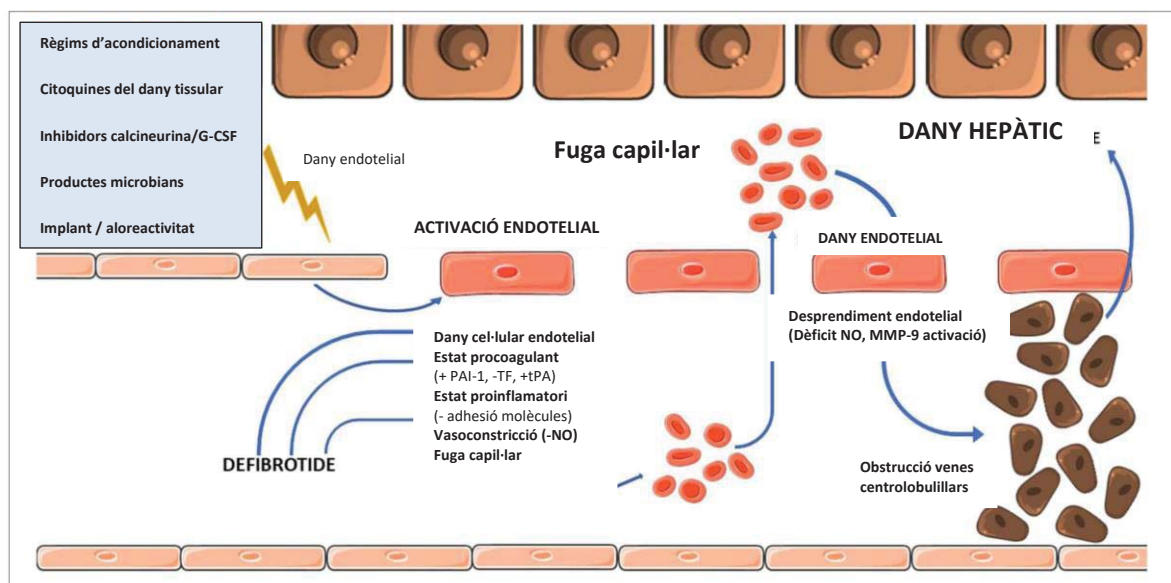
La cistitis hemorràgica es pot produir en els primers dies del trasplantament, com a resultat de la toxicitat de l'acondicionament, o de forma tardana generalment causada per infeccions virals (virus BK, adenovirus tipus 11 o CMV). Els factors de risc inclouen el TPH de donant no emparentat al·logènic, la malaltia empelt contra receptor i la immunosupressió mantinguda [116]. La clínica de la cistitis hemorràgica varia en intensitat i durada, des de simptomatologia lleu com la hematúria microscòpica a quadres clínics greus amb macrocoalls i obstrucció del tracte urinari. El tractament es realitza d'acord a la intensitat de la clínica, des de l'

hiperhidratació, diürètics i tractaments antivirals, a l'embolització de la bufeta i cistostomia suprapúbica en els casos més greus [117], [118].

### 5.2.7. Malaltia veno oclusiva hepàtica o síndrome d'obstrucció sinusoidal del fetge

La malaltia veno-oclusiva hepàtica (MVOH) és una de les principals complicacions precoces després del TPH i sol tenir lloc durant les primeres 3 setmanes després de la infusió de medul·la [119]. Es caracteritza per hepatomegàlia dolorosa, icterícia de pell i mucoses i retenció d'aigua (guany de pes) [120].

La seva patogènia no està del tot establerta, però sembla que consisteix en una oclusió venular a causa de la lesió endotelial que pot causar la quimioteràpia i la radioteràpia. Aquesta lesió endotelial provoca l'activació de factors procoagulants (produint microtrombos i expressió de factor VIII/Von Willebrand a les parets venulars) i un estat proinflamatori; provocant dipòsit de fibrina [121] i desprendiment de cèl·lules endotelials secundària a la deficiència d'òxid nítric [122]. Tota aquesta lesió ocasiona una disminució del fluxe de sortida del fetge, el que desemboca en hipertensió portal [123]. Figura 3 [124].



Abreviatures: **G-CSF**: Factor estimulant de colònies granuloepètiques, **PAI**: Inhibidor de l'activador del plasminogen, **TF**: Factor tissular, **tPA**: Activador del plasminogen tissular, **MMP-9**: Matriu metalopeptidasa 9, **NO**: Òxid nítric.

**Figura 3. Fisiopatologia de la malaltia veno-oclusiva hepàtica.**



Els factors de risc identificats de patir una malaltia veno-oclusiva hepàtica es descriuen a la Taula 10.

**Taula 10. Factors de risc de desenvolupar una malaltia veno-oclusiva hepàtica.**

<p><b>Factors relacionats amb el trasplantament</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Donant no emparentat o donant amb diferències HLA.</li> <li>• Trasplantament sense depleció cèl·lules T.</li> <li>• Acondicionament mieloablatiu o Busulfan oral o a altes dosis.</li> <li>• Règim amb alta dosi de TBI.</li> <li>• Segon TPH.</li> </ul> <p><b>Factors relacionats amb el pacient i la malaltia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edat menys d'1-2 anys.</li> <li>• Malaltia avançada (més enllà de segona RC o recaiguda/refractària).</li> <li>• Talassèmia, Limfocitosis hemofagocítica primària o osteopetrosi.</li> <li>• Factors genètics (polimorfisme <i>GSTM1</i>, <i>C282Y</i>, <i>MTHFR677CC/1298CC</i> haplotip).</li> </ul> <p><b>Relacionats amb el fetge</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transaminases &gt;2,5 ULN o Bilirubina sèrum &gt;1,5 ULN.</li> <li>• Cirrosi o hepatitis viral activa.</li> <li>• Irradiació abdominal o hepàtica.</li> <li>• Ús previ de gemtuzumab, ozogamicin o inotuzumab.</li> <li>• Fàrmacs hepatotòxics.</li> <li>• Sobrecàrrega de ferro.</li> </ul>
--

**Abreviatures:** RC: remissió completa, TBI: radioteràpia corporal total, TPH : trasplantament de progenitors hematopoètics, ULN: límit superior de la normalitat.

Els factors de risc inclouen el tipus d' acondicionament (com ara els règims basats en busulfan, i especialment quan es combina amb ciclofosfamida i metotrexat), tenir una malaltia hepàtica prèvia, rebre nutrició parenteral total durant més de 30 dies, TPH donant no emparentat i les diferències HLA [119].

---

Els últims criteris diagnòstics descrits es basen en els criteris de Seattle modificats, Baltimore i *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) i per la població pediàtrica són [125]:

- Cap limitació d'inici en el temps per a l'ocurrència la MVOH.

La presència de  $\geq 2$  dels següents paràmetres (aquests símptomes/signes no han de ser atribuïbles a altres causes):

- Refractarietat inexplicable a les transfusions de plaquetes, definides com a  $\geq 1$  transfusió de plaquetes/dia per mantenir les directrius institucionals de transfusió.
- Guany de pes en 3 dies consecutius tot i l'ús de diürètics (no explicable per altres causes) o un guany de pes  $> 5\%$  per sobre de valor de base.
- Hepatomegàlia (millor si es confirma mitjançant imatge amb ecografia, tomografia o ressonància) per sobre del valor de línia de base mesurat pre-TPH.
- Ascites (millor si es confirma mitjançant imatge amb ecografia, tomografia o ressonància) per sobre del valor de línia de base mesurat pre-TPH.
- Augment de la bilirubina per sobre el valor de referència, en 3 dies consecutius, o bilirubina  $\geq 2$  mg/dL en 72 h.

Per a completar el diagnòstic es realitzen exploracions d'imatge basades en l'ecografia-doppler i es valora la biòpsia transjugular [126]. A través de l'ecografia es pot apreciar ascites, hepatomegàlia i alteracions del fluxe portal. En els últims estudis, sembla que la mesura per ecografia-doppler de la velocitat màxima de l'artèria hepàtica pot ser útil en el diagnòstic precoç i per valorar la resposta al tractament [127].

La biòpsia proporciona evidència histològica de la MVOH i s'utilitza freqüentment en adults. Es tracta però d'una tècnica invasiva, difícil de realitzar en nens i perillosa en pacients amb trombocitopènia important en els que s'ha descrit complicacions hemorràgiques després dels procediments [128], pel que s'ha d'intentar evitar.

La implementació dels nous criteris diagnòstics de l'EBMT en els pacients pediàtrics ha provocat un canvi en l'estratificació de la gravetat de la MVOH [125]. Els nous criteris de gravetat es descriuen en la Taula 11.

**Taula 11. Grau de severitat de la malaltia veno-oclusiva hepàtica en nens.**

Grau	Lleu	Moderat	Greu	Molt Greu Fallo multi òrgan
	1	2	3	4
AST, ALT, LDH	≤2 x normal	>2 i ≤5 x normal	>5 x normal	
Plaquetopènia refractària	<3 dies	3-7dies	> 7 dies	
Bilirubina	< 2 mg/dL o < 34 umol/L		>2 mg/dL o > 34 umol/L	
Ascitis	Mínima	Moderada	Necessitats de paracentesis	
Cinètica de la bilirubina				Doble en 48 hores
Coagulació	Normal	Normal	Alterada	Alterada amb necessitats de transfusió de factors.
Funció renal FG (mL/min)	89-60	59-30	29-15	< 15 (Fallo renal)
Funció pulmonar (requeriments d'O <sub>2</sub> )	< 2L/min	> 2L/min	Ventilació pulmonar invasiva inclòs CPAP	
Sistema nerviós central	Normal	Normal	Normal	Alterat

El pacient es situa a la categoria que compleix ≥ 2 criteris. Si el pacient compleix ≥ 2 criteris en dues categories diferents, s'hauria de classificar en la categoria més greu.

**Abreviatures:** ALT: transaminasa alanina, AST: transaminasa aspartat, CPAP: pressió positiva aèria continua, FG: filtrat glomerular.

La supervivència de la MVOH es troba entre el 50% i el 100% en funció del grau d'afectació [129]. Els predictors de mortalitat reportats per a nens amb MVOH inclouen: TPH donant no emparentat i HLA no idèntic, MVOH concomitant moderada o greu amb afectació hepàtica o cutània i MECR greu [130].

El tractament de la MVOH es basa en el tractament específic amb defibrotide i el tractament de suport en la unitat de cures intensives pediàtriques.

Dins el tractament es recomana l'ingrés a la UCIP per establir les mesures terapèutiques destinades a reduir la incomoditat de l'ascites massiva valorant paracentesis, del vessament pleural valorant toracocentesi, control de la hipòxia amb el suport respiratori necessari i control del dolor. Es recomana la mesura diària del perímetre abdominal, el pes i la diüresi [131]. Poden ser necessàries tècniques de depuració renal (hemodiàlisi o hemofiltració).

El defibrotide és l'únic fàrmac aprovat per al tractament de la MVOH moderada/greus per l'agència espanyola del medicament i productes sanitaris; es tracta d'una barreja de polideoxiribonucleòtids, derivat de la mucosa intestinal porcina. El seu mecanisme d'acció encara no està del tot descrit [132] [133], però es sap que actua com antitrombòtic i profibrinolític reduint l'adhesió i l'activació plaquetar, sense efectes anticoagulants sistèmics. També disminueix la permeabilitat vascular i l'apoptosi a causa dels inhibidors de la calcineurina i la quimioteràpia, sense interferir amb efecte antitumoral de fàrmacs citotòxics [134].

La profilaxi per a la malaltia veno-oclusiva hepàtica encara està limitada. La millor tècnica preventiva sembla identificar aquells pacients amb un risc elevat i considerar, quan sigui possible, un règim d'acondicionament alternatiu [56]. En les últimes guies del *British Committee for Standards in Hematology and the British Society for Blood and Marrow Transplantation* recomanen l'us de defibrotide per la profilaxi de la MVOH en pacients pediàtrics amb com a mínim un factor de risc per desenvolupar MVOH [135]. Aquest tractament té un nivell d'evidència 1A seguint la metodologia **GRADE** (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*). L'àcid ursodesorxicòlic s'ha utilitzat com a agent preventiu amb resultats no conclouents [136]. Altres estratègies com l'ús de plasma fresc congelat, la prostaglandina E1, la N-acetilcisteïna i l'antitrombina III estan desaconsellades.

### 5.2.8. Fracàs de l'implant.

El fracàs de l'implant es defineix com l'absència de recuperació de leucòcits normals, plaquetes i xifres de glòbuls sanguinis als 21-28 dies del trasplantament. Es una rara complicació que es veu en alguns trasplantaments no relacionats amb incompatibilitats en el sistema HLA. Es descriu més freqüentment en malalties sobretot genètiques amb immunitat preservada i es relaciona amb acondicionaments no mieloablatius. Ocasiona un augment de la morbiditat, mortalitat i de les despeses de salut [137]. El fracàs d'implant té una supervivència entre el 18 i el 35% [138], [139].

Hi ha dues possibles situacions de fracàs de l'implant [140]:

- 1) Fracàs de l'implant primari: valors de polimorfonuclears (PMN)  $< 0,2 \times 10^9/L$  el dia + 21 o + 28 en el TPH de medul·la òssia o sang perifèrica, o dia + 45 en TPH de sang de cordó umbilical i sense altres signes de recuperació hematològica.
- 2) Fracàs de l'implant secundari: després d'una recuperació transitòria del nombre de PMN en sang perifèrica, cauen per sota de  $0,2 \times 10^9/L$ .

El fracàs de l'implant és un procés immunitari que es produeix a partir causa de la disparitat genètica entre el donant i el receptor i es caracteritza per la presència de cèl·lules T receptores i l'absència de cèl·lules donants [141]. El risc de rebuig de l'implant augmenta en pacients que tenen una disparitat amb els seus donants en HLA-A, HLA-B o HLA-DRB1, en els que reben un nombre baix de progenitors CD34, i en els que prèviament han rebut múltiples transfusions [142]. Altres factors de risc són també la malaltia base (especialment l'anèmia aplàsica, malalties de dipòsit i l'osteopetrosis), la sensibilització dels receptors, el grau d'immunosupressió post-TPH, alguns fàrmacs com el ganciclovir, el cotrimoxazol i el levetiracetam [143] i les infeccions virals com CMV, virus de l'herpes 6 o virus B19. També s'ha relacionat amb l'ús l'alemtuzumab i amb els règims d'intensitat reduïda [137].

Les opcions terapèutiques per a pacients amb fracàs de l'implant inclouen un segon trasplantament al·logènic o un haploidèntic [144], l'ús de factors de creixement hematopoètic, particularment el factor estimulador de la colònia granulopoiètica (G-CSF), la modificació de l'estat immune del receptor i la infusió de leucòcits del donant [145]. La infusió de cèl·lules progenitores amb o sense condicionament addicional pot ser una intervenció eficaç per al tractament dels pacients que presenten un implant pobre [146].

En el cas d'un segon trasplantament, l'opció seria utilitzar sang perifèrica com a font de progenitors hematopoètics, ja sigui del mateix donant amb una altre estratègia de preparació, o d'un altre donant familiar o no emparentat [142].

### 5.3. Els nens trasplantats a la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques.

Cada any, el trasplantament de progenitors hematopoètics (TPH) ofereix un potencial de supervivència lliure de malaltia a més de 2500 nens del món afectes de patologies malignes i no malignes [147]. Malauradament, entre el 17 i el 40% dels pacients precisen ingrés a la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques per complicacions derivades del TPH [148] [149].

Els recents avenços en les àrees de selecció de donants, en la manipulació de l'empelt, en els règims d'acondicionament i en la profilaxi de la infecció, han millorat la supervivència dels pacients trasplantats, però augmenten la morbiditat associada i per tant, la complexitat en la seva atenció mèdica [150], [151], [152].

Les complicacions que motiven l'ingrés a UCIP normalment es produeix entre els 2 i 5 mesos després del trasplantament. Les causes més freqüents d'admissió varien en funció de les sèries, però la majoria coincideixen en que les més freqüents són les complicacions pulmonars, seguides del xoc sèptic i els trastorns neurològics. La mortalitat de pacients trasplantats que requereixin l'entrada a la UCIP oscil·la entre el 25% i el 91%.

L'objectiu inicial en el tractament del pacients sotmesos a un TPH que ingressen en la UCI és la identificació ràpida i precisa d'aquells pacients que estan més greus, amb l'objectiu de frenar la progressió de la malaltia crítica abans que s'hagin produït errors irreversibles [153]. Aquest enfoc es basa en l'evidència que demostra que el fracàs de l'òrgan és modificable mitjançant el reconeixement i la intervenció precoç [154], [155].

### 5.3.1. Factors pronòstics del pacient sotmès a un trasplantament de progenitors hemopoètics a la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques.

Durant l'última dècada, s'han realitzat diversos estudis amb l'objectiu d'identificar els principals factors de risc d'ingrés a UCIP dels pacients sotmesos a un TPH i els seu valor predictiu [156], [157], [158], [159].

El trasplantament de progenitors hematopoètics és un factor de risc independent ben conegut, tant pel risc d'ingrés a UCIP com per l'augment del risc de mortalitat que suposa. Aquest risc s'incrementa si el pacient ingressa afecte d'una infecció, per inestabilitat hemodinàmica i per insuficiència respiratòria [160].

Els indicadors pronòstics de mortalitat més útils per establir l'evolució d'un pacient sotmès a un trasplantament de progenitors hematopoètics que precisi ingrés a UCIP són la gravetat de la insuficiència respiratòria i el temps d'estada a UCIP [161], [160].

Diversos autors han investigat els factors de risc d'un pacient trasplantat per entrar a la UCIP. Diaz *et al.* refereixen com a factors de risc d'ingrés a UCIP els pacients amb un trasplantament al·logènic o quan el trasplantament es realitza en una fase avançada de la malaltia [157]; Gonzalez-Vicent *et al.* proposen un sistema de puntuació, que ajuda a predir el risc d'ingrés a UCIP en un pacient trasplantat [162]. Consideren que té un major risc el sexe masculí, aquells que reben un trasplantament al·logènic, els que pateixen una síndrome de l'empelt, la MECR grau II o superior i si el trasplantament es rep després d'una segona remissió completa de la malaltia subjacent. Aspesberro *et al.* van observar que la realització d'un segon trasplantament o la presència de MECR grau III o IV augmenten la probabilitat d'ingrés a UCIP [163]. Zinter *et al.* van descriure que la necessitat de reintubació o de teràpia de reemplaçament renal junt amb la malaltia maligna hematològica o els pacients afectes d'una immunodeficiència primària van tenir més risc de mortalitat a l'ingrés a UCIP. També s'ha descrit com factors de mal pronòstic la cistitis hemorràgica, la microangiopatia trombòtica, les complicacions neurològiques [164] i l'ingrés previ a UCIP [165].



### 5.3.2. Scores clínics/analítics.

Els sistemes de valoració o *scores* clínic-analítics establerts són d'utilitat per a comparar pacients i ens ajuden a estimar el pronòstic i el risc de mortalitat. Han suposat un gran avanç en la classificació dels pacients de cures intensives i l'interès en la seva aplicació en els pacients sotmesos a TPH és evident, donada l'alta mortalitat i l'alt cost de tractar aquest grup de pacients. Cal que sapiguem amb més detall com es desenvolupen i com són aquestes poderoses eines de gestió, investigació i gestió clínica, per poder utilitzar-les i interpretar-les amb solvència i conèixer les seves limitacions.

El desenvolupament de les escales de gravetat s'inicia a l'any 1953 amb la introducció del Test d'Apgar per a l'avaluació de la vitalitat del noutat [166], seguit d'escales senzilles i específiques d'òrgans com l'escala de Glasgow per a pacients neurològics, l'escala de Child-Pugh per avaluar la gravetat de les malalties hepàtiques [167] o l'escala de Ranson per a pacients amb pancreatitis [168]. A partir dels anys 80-90, s'inicia el desenvolupament de diferents escales de gravetat més complexes amb la inclusió d'un gran nombre de pacients, com l'índex APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) [169] o el SAPS (*Simplified Acute Physiologic Score*) [170] entre d'altres, que són la base per a la valoració de la gravetat dels pacients a l'ingrés a UCI i per poder fer comparacions amb altres unitats.

En els pacients pediàtrics, els sistemes d'avaluació de severitat més utilitzats a l'ingrés són: el Risc pediàtric de mortalitat (PRISM, *Pediatric Risk of Mortality*) i l'Índex de mortalitat pediàtrica (PIM, *Pediatric Index of Mortality*).

El sistema de puntuació **PRISM** és una de les primeres eines utilitzades per a predir l'evolució dels pacients a l'ingrés a la unitat de cures intensives i es va desenvolupar en els anys 80 [171]. Examina diversos paràmetres durant les primeres 24 hores d'admissió a la UCIP: la pressió arterial sistòlica i diastòlica, la freqüència cardíaca, la freqüència respiratòria, la ràtio  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , la  $\text{PaCO}_2$ , l'escala de Glasgow, la reacció de les pupil·les, el temps de protrombina, el ratio de cefalina i els valors d'ingrés del calci, potassi, glucosa, bicarbonat i bilirubina.

L'última versió del PRISM, **PRISM III**, és una tercera generació de l'escala, basada en la puntuació de variables fisiològiques per predir el risc de mortalitat en els pacients admesos a la UCIP. La puntuació PRISM III es va desenvolupar a partir de dades de 11.165 pacients ingressats en 32 unitats de crítics pediàtrics dels Estats Units. Amb el càlcul d'aquesta escala, es poden fer prediccions de mortalitat durant les primeres 12 hores (PRISM III-12) o 24 hores (PRISM III-24). Les puntuacions més altes impliquen més risc de mortalitat.

Tot i les modificacions realitzades en aquest sistema de puntuació per a ser utilitzades en diferents situacions clíniques, diferents estudis han observat que subestima la mortalitat dels pacients trasplantats [172], [173].

L'escala **O-PRISM** (*Oncologic Pediatric Risk of Mortality*) afegeix tres paràmetres per convertir el sistema de puntuació en més específic pels pacients sotmesos a un TPH. Aquests paràmetres són la presència i gravetat de la MECR, el valor de la proteïna C reactiva (PCR) i la presència de sagnat macroscòpic. En altres estudis s'ha identificat com a factors de mal pronòstic a l'ingrés a UCIP la presència de MECR aguda, la fallada multiorgànica i la insuficiència respiratòria aguda. La presència d'una infecció i la hemorràgia gastrointestinal o pulmonar també es consideren, en altres publicacions, factors de mal pronòstic [174]. En la Taula 12 es descriuen les principals variables i les puntuacions de les escales PRISM i O-PRISM.

Taula 12. Escala PRISM i escala O-PRISM

Variable	Edat < 2 anys	Qualsevol edat	Edat > 2 anys	Puntuació
Pressió arterial sistòlica (mmHg)	130-160 o 55-65		150-200 o 66-75	2
	>160 o 40-54		>200 o 50-64	6
	<40		<50	7
Pressió arterial diastòlica (mmHg)	>110		>110	4
Freqüència cardíaca (batecs/min)	>160 o <90		>150 o <90	4
Freqüència respiratòria (respiracions/min)	61-90		51-70	1
	>90		>70	5
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>		200-300		2
		< 200		3
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)		51-65		1
		>65		5
Bicarbonat (mmol/L)			<16 o >32	3
Escala Glasgow			<8	6
Reacció pupil·lar			Dilatades o anisocòriques	4
			Fixes i dilatades	10
PT/PTT (x valor control)		>1,5		2
Bilirubina total (mg/dL)		>3,5		6
Potassi (mmol/L)		3-3,5 o 6,5-7,5		1
		<3 o >7,5		5
Calci (mmol/L)		1,7-2 o 3-3,7		2
		<1,7 o >3,7		6
Glucosa (mg/dL)		40-60 o		4
		250-400		4
		<40 o >400		8
<b>Paràmetres addicionals O-PRISM</b>				
Sagnat macroscòpic		Si		4
MECR		Grau 2		2
		Grau >2		4
Proteïna C Reactiva (mg/dL)		>10		4

**Abreviatures:** MECR: malaltia empelt contra receptor, **O-PRISM:** *Oncologic Pediatric Risk of Mortality*, PaCO<sub>2</sub>: pressió parcial d'hidròxid de carboni, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relació entre la pressió parcial d'oxigen arterial i la concentració d'oxigen, PT: temps de protrombina, PTT: temps de tromboplastina parcial, min: minut.

L'Índex de mortalitat pediàtrica (PIM: *Pediatric Index of Mortality*) va ser desenvolupat per Shann *et al.* a Austràlia entre 1988 i 1995. Va recollir informació de set hospitals i es va validar en cinc hospitals públics [175]. El PIM recull vuit variables en el moment de l'ingrés a la unitat de cures intensives. PIM 2 és el resultat d'una versió revisada per Slater *et al.* desenvolupada arrel d'un estudi en pacients d'Austràlia, Nova Zelanda i el Regne Unit [176]. L'última actualització PIM-3 avalua variables fisiològiques que es mesuren en les primeres 4 hores d'atenció a la UCIP i variables del laboratori que es mesuren en el període de temps d'entre 2 hores abans de l'admissió a UCIP fins a les primeres 4 hores [177]. En la Taula 13 es descriu l'escala PIM-3.

**Taula 13. Escala índex de mortalitat pediàtrica PIM-3.**

Variable	Valors
1 Pressió arterial sistòlica.	Valor en mmHg (desconegut = 0)
2 Reacció pupil·lar a la llum.	(> 3mm i fixes = 1, altre o desconegut = 0)
3 Relació PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> .	
4 Excés de base (sang arterial o capil·lar).	Valor en mmol/l (desconegut = 0)
5 Ventilació mecànica en qualsevol moment durant la 1a hora a UCI.	No = 0, Si = 1
6 Ingrés a UCI electiu.	No = 0, Si = 1
7 Ingrés per recuperació d'una cirurgia o un procediment	[0] No. [1] Si, recuperació d'un bypass cardíac. [2] Si, recuperació d'un procediment cardíac però no bypass. [3] Si, recuperació d'un procediment no cardíac.
8 Ingrés per un diagnòstic de baix risc.	0] No. [1] Asma és el diagnòstic principal. [2] Bronquiolitis és el diagnòstic principal. [3] Crup és el diagnòstic principal. [4] Apnea obstructiva és el diagnòstic principal. [5] Cetoacidosi diabètica és el diagnòstic principal. [6] Convulsió és el diagnòstic principal.
9 Ingrés per un diagnòstic d'alt risc.	[0] No. [1] Hemorràgica cerebral espontània. [2] Miocardiopatia o miocarditis. [3] Síndrome del ventricle esquerra hipoplàsic. [4] Malaltia neurodegenerativa. [5] Enterocolitis necrotitzant és el diagnòstic principal.
10 Ingrés per un diagnòstic de molt alt risc.	[0] No. [1] Aturada cardíaca abans de l'ingrés. [2] Immunodeficiència combinada severa. [3] Leucèmia o limfoma després de la primera inducció. [4] Trasplantament de progenitors hemopoètics. [5] Fallo hepàtic és el diagnòstic principal.

**Abreviatures:** PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relació entre la pressió parcial d'oxigen arterial i la concentració d'oxigen, UCI: unitat de cures intensives.

Un altre bon indicador de gravetat és la síndrome de disfunció multiorgànica (SDMO) que s'associa a risc significativament major de mortalitat. L'escala SOFA (*“Score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care”*) es va dissenyar als anys 90 amb la intenció d'avaluar la morbiditat dels pacients a partir de la disfunció orgànica [178]. S'analitzen diàriament sis sistemes orgànics (respiratori, cardiovascular, hematològic, renal, hepàtic i el sistema nerviós central) recollint els pitjors valors de les variables consensuades, assignant una puntuació de 0 a 4 segons el grau de disfunció de l'òrgan afectat. A partir de 3 punts es considera que l'òrgan avaluat té un fracàs. Com més gran sigui la puntuació, més gran és la gravetat.

L'**escala SOFA** seriada durant els primers dies d'estada a UCI així com el valor màxim de l'escala s'han utilitzat amb èxit com a marcador pronòstic en grans sèries de pacients crítics adults [179], [180], [181]. Encara que la disfunció orgànica és un bon indicador de la gravetat dels pacients i per tant de la probabilitat de mort, les dades de les que disposem no ens permeten discriminar amb una única determinació, en el moment de l'ingrés, els malalts que sobreviuran respecte als que moriran [182]. No obstant això, l'evolució de la disfunció orgànica en els primers dies de tractament de suport pot ser fonamental per predir el pronòstic.

Per a poder avaluar la disfunció orgànica en els pacients pediàtrics s'ha desenvolupat i validat l'escala **PELOD** (*Pediatric Logistic Organ Dysfunction*) i s'ha realitzat una adaptació pediàtrica de l'escala SOFA, la **pSOFA** (*Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score*).

L'**escala PELOD-2** analitza sis sistemes orgànics (respiratori, cardiovascular, hematològic, renal, hepàtic i el sistema nerviós central) recollint els pitjors valors de les variables consensuades, assignant una puntuació de 0 a 6 segons el grau de disfunció de l'òrgan afectat [183]. Aquesta escala s'utilitza en pacients pediàtrics a l'ingrés i de forma diària per avaluar l'evolució. En la Taula 14 es descriu l'escala PELOD-2 i en la Taula 15 es pot veure la relació entre la puntuació en aquesta escala, el número de disfuncions orgàniques i la probabilitat de mort.

Taula 14. Escala PELOD-2 (*Pediatric Logistic Organ Dysfunction*).

Disfunció orgànica variables	Punts per nivell de gravetat						
	0	1	2	3	4	5	6
<b>Neurològic</b>							
Glasgow	≥ 11	5-10			3-4		
Reacció pupil·lar	Ambdues reactives					Ambdues fixes	
<b>Cardiovascular</b>							
Làctic (mmol/l)	<5	5,0-10,9			≥ 11		
PAM (mmHg)							
< 1mes	≥ 46		31-45	17-30			≤ 16
1-11 mesos	≥ 55		39-54	25-38			≤ 24
12-23 mesos	≥ 60		44-59	31-43			≤ 30
24-59 mesos	≥ 62		46-61	32-44			≤ 31
60-143 mesos	≥ 65		49-64	36-48			≤ 35
≥ 144 mesos	≥ 67		52-66	38-51			≤ 37
<b>Renal</b>							
Creatinina (umol/l)							
< 1mes	≤ 69		≥ 70				
1-11 mesos	≤ 22		≥ 23				
12-23 mesos	≤ 34		≥ 25				
24-59 mesos	≤ 50		≥ 51				
60-143 mesos	≤ 58		≥ 59				
<b>Respiratori</b>							
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	≥ 61		≤ 60				
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	≤ 58	59-94	≥ 95				
Ventilació invasiva	No			Si			
<b>Hematològic</b>							
Leucòcits (x10 <sup>9</sup> /L)	>2		≤ 2				
Plaquetes (x10 <sup>9</sup> /L)	≥ 142	77-141	≤ 76				

Abreviatures: PaO<sub>2</sub>: pressió parcial d'oxigen, PaCO<sub>2</sub>: pressió parcial d'hidròxid de carboni, PAM: pressió arterial mitja.

Mortalitat = -6,61 + 0,47 x PELOD-2. Probabilitat de mort = 1/(1+exp (-mortalitat)).

**Taula 15. Relació entre el número de disfuncions orgàniques, el valor en l'escala PELOD-2 i la probabilitat de mort.**

Número de disfuncions orgàniques	Mitja del valor de l'escala PELOD-2 (DE)	Mortalitat (%)
0	0 (0)	0,4
1	2,3 (0,8)	0,3
2	4,9 (1,3)	1,2
3	7,5 (2,0)	7,1
4	11,5 (4,4)	30,5
5	16,8 (5,2)	59,0

Abreviatures: DE: desviació estàndar.

La versió pediàtrica de l'escala SOFA, l'**escala pSOFA** s'ha desenvolupat i validat últimament per al seu ús en pacients pediàtrics greus [184], [185] i en pacients sotmesos a un trasplantament de progenitors hematopoètics que precisin ingrés a la unitat de cures intensives [186]. En la Taula 16 es descriu l'escala pSOFA.

**Taula 16. Escala pSOFA (Paediatric Sequential Organ Failure Assessment Score).**

Variables	Puntuació				
	0	1	2	3	4
<b>Respiratori</b>					
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	≥ 400	300-399	200-299	100-199 amb suport respiratori	< 100 amb suport respiratori
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	≥ 292	264-291	221-264	148-220 amb suport respiratori	< 148 amb suport respiratori
<b>Coagulació</b>					
Plaquetes (x10 <sup>3</sup> /uL)	≥ 150	100-149	50-99	20-49	< 20
<b>Fetge</b>					
Bilirubina (mg/dL)	< 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	> 12
<b>Cardiovascular</b>					
<b>PAM per grup d'edat (mmHg) o dosi de fàrmacs vasoactius (ug/kg/min)</b>					
< 1 mes	≥ 46	< 46	Dopamina (< 5) o dobutamina (qualsevol dosi)	Dopamina (> 5) o adrenalina (≤ 0,1) o noradrenalina (≤ 0,1)	Dopamina (> 15) o adrenalina (≥ 0,1) o noradrenalina (≥ 0,1)
1-11 mesos	≥ 55	< 55			
12-23 mesos	≥ 60	< 60			
24-59 mesos	≥ 62	< 62			
60-143 mesos	≥ 65	< 65			
144-216 mesos	≥ 67	< 67			
> 216 mesos	≥ 70	< 70			

Abreviatures: FiO<sub>2</sub>: fracció inspirada d'oxigen, PAM: pressió arterial mitja, SpO<sub>2</sub>: saturació d'oxigen perifèrica.

Diversos estudis han calculat els valors de diferents *scores* clínics a l'ingrés a la UCIP dels pacients trasplantats. A l'any 2000 es va publicar el primer treball en el que es calculava l'O-PRISM en els pacients trasplantats que precisaven ingrés a UCIP. Schneider, Lemburg *et al.* van demostrar que la puntuació en l'escala O-PRISM caracteritza amb precisió la situació clínica dels nens trasplantats que requereixen ingrés a l'UCIP [187] i en la seva publicació de l'any 2002 va mostrar que a més, la puntuació O-PRISM pot ser un paràmetre valuós per a l'avaluació de diferents estratègies en el trasplantament de progenitors hematopoètics i en el tractament de suport necessari, ja que valors a l'ingrés per sobre de 10 augmenta la mortalitat [174]. Gonzalez-Vincent *et al.* van demostrar que el valor d' O-PRISM a l'ingrés és un factor de risc associat a mortalitat en la seva publicació de l'any 2005 [162], Balit, Horan *et al.* van trobar valors estadísticament diferents en els *scores* PELOD i PRISM III a l'ingrés entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen a l'estada a UCIP en la seva publicació de l'any 2016 [152], Kan i Ying van calcular el *Pediatric Critical illness score* en la seva publicació de l'any 2016 [188] i Zinter-Logan *et al.* han demostrat a en la publicació de l'any 2019 que el valor en PIM-3 a l'ingrés és un valor independent associat a augment de la mortalitat a l'ingrés a UCIP [189].





## **6. JUSTIFICACIÓ DEL TREBALL**

La complexitat mèdica dels pacients crítics trasplantats requereix una comprensió exhaustiva de totes les variables del trasplantament i dels factors de risc que puguin modular el desenvolupament i la progressió de la malaltia crítica, ja que aquestes dades seran crucials per al seu pronòstic i la seva mortalitat. Aquest coneixements ens han d'ajudar a dissenyar futures intervencions en els pacients destinades a reduir la mortalitat del pacient que precisa ingrés a la UCIP després d'un TPH.

Per això s'ha dissenyat aquest estudi amb la intenció d'avaluar de forma global els factors de risc per a la mortalitat a UCIP associats a un TPH al·logènic i així poder desenvolupar un model de pronòstic precoç del risc de mortalitat.



## **7. OBJECTIUS**

### **7.1. Objectiu primari**

- Descriure i analitzar factors de risc a l'ingrés a la Unitat de Cures Intensives pediàtriques dels pacients sotmesos a un trasplantament al·logènic de progenitors hematopoètics i investigar predictors en l'evolució clínica.

### **7.2. Objectiu secundari**

- Descriure les causes d'ingrés a la Unitat de Cures Intensives pediàtriques.
- Conèixer les característiques clíniques i l'evolució dels pacients ingressats i investigar quins paràmetres comporten un pitjor pronòstic durant l'estada a UCIP.



## 8. PACIENTS I MÈTODES

### 8.1. Disseny de l'estudi

S'ha dissenyat un estudi observacional, retrospectiu, descriptiu i analític.

S'ha realitzat una revisió retrospectiva, a través de la revisió d'històries clíniques, de l'evolució de tots els pacients pediàtrics trasplantats de progenitors hematopoètics a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona des de Gener del 2008 fins a Desembre 2017 que hagin precisat ingrés a la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques.

L'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau és un hospital terciari universitari que realitza trasplantaments de progenitors hematopoètics des de l'any 1976. Des de llavors fins a desembre del 2017 s'han dut a terme en pacients pediàtrics 520 procediments (236 autòlegs (45,4%), 284 al·logènics (54,6%)).

El centre compta amb una Unitat Pediàtrica de Transplantament de progenitors hematopoètics i una Unitat de Cures Intensives Pediàtriques amb una mitjana de 400 ingressos per any. La UCIP disposa de 6 llits per a nens crítics (0 a 18 anys), un d'ells és una cambra d'aïllament amb precambra i filtres HEPA (*High Efficiency Particulate Air*).

#### 8.1.1. Criteris d'inclusió

- Edat entre 0 i 18 anys.
- Haver estat sotmès a un trasplantament al·logènic de progenitors hematopoètics en la Unitat Pediàtrica de TPH de l'Hospital de Sant Pau.
- Precisar ingrés a la Unitat de Cures intensives pediàtriques.
- Realització del trasplantament entre Gener del 2008 i Desembre del 2017.

#### 8.1.2. Criteris d'exclusió

- Pacients que han ingressat a la UCIP després de ser sotmesos a una intervenció quirúrgica o per a la realització d'alguna tècnica (cateterització venosa central, broncoscòpies o altres tècniques que precisen només sedació).

## 8.2. Consideracions ètiques

En aquest estudi s'han respectat els principis fonamentals sobre la confidencialitat de dades personals i les normes ètiques sobre estudis clínics en pacients pediàtrics. Tots els tutors legals dels pacients han signat un consentiment informat pel trasplantament de progenitors hematopoètics i pels estudis subsidiaris.

## 8.3. Variables d'estudi

### 8.3.1. Característiques del pacient.

- Edat i sexe.
- Malaltia de base i data del diagnòstic.
- Fase de la malaltia
- Data i edat al TPH.
- Pes, talla, índex de massa corporal i superfície corporal que es determina utilitzant la fórmula de Haycock [190]
- Dades analítiques prèvies al trasplantament: creatinina, bilirubina, INR.
- Filtrat glomerular previ al trasplantament segons l'equació Schwartz original pels pacients ingressats a UCIP fins al al 2009 [197] i mitjançant l'equació Schwartz modificada 2009 pels pacients ingressats a partir del 2010 [198].

### 8.3.2. Característiques del TPH

- Tipus de TPH:
  - Al·logènic familiar:
    - De familiar HLA idèntic.
    - Haploidentic.
  - Donant no emparentat.

- Número de TPH.
- Font de progenitors:
  - o Medul·la òssia (MO).
  - o Sang perifèrica (SP).
  - o Sang de cordó umbilical (SCU).
  - o Combinació de fonts (SCU+MO o MO+SP).
- Identitat HLA: idèntic o no idèntic.
- Sexe del donant.
- Cel·lularitat infosa: cèl·lules nucleades/kg i CD34+/kg.
- Acondicionament utilitzat:
  - o Mieloablatiu
  - o No mieloablatiu.
  - o Intensitat reduïda.
- Ús de gammaglobulina antitímocítica o anticossos monoclonals.
- Irradiació corporal total: si/no i dosi rebuda.
- Busulfan /treosulfan: si/no.
- Profilaxi de la malaltia empelt contra receptor:
  - o Ciclosporina.
  - o Prednisona.
  - o Ciclosporina + micofenolat de mofetil.
  - o Ciclosporina + prednisona.
  - o Ciclosporina + metotrexat.
  - o Metotrexat.
  - o Tacròlimus.
  - o Tacròlimus + prednisona.
- Depleció limfocitària.



### 8.3.3. Evolució del TPH

- Complicacions del TPH:
  - o Fallida d'implant: situació en la que no s'aconsegueix l'implant leucocitari.
  - o Síndrome de l'empelt: definit segons criteris *Spitzer* [51].
  - o Malaltia veno-oclusiva hepàtica i els seus graus segons criteris de *Seattle* modificats, *Baltimore* i *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) [125].
  - o Malaltia empelt contra receptor aguda (localització, grau màxim i tractament) segons criteris *Glucksberg* modificats per *Keystone* [69].
  - o Síndrome de pneumopatia idiopàtica.
  - o Microangiopatia trombòtica definida segons criteris de la guia *Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network* [113] o la guia de l' *European Group for Blood and Marrow Transplantation* [114].
  - o Cistitis hemorràgica.
  - o Complicacions infeccioses: si/no, virals, bacterianes, fúngiques, paràsits.
  - o Complicacions neurològiques: convulsions, PRES [98].

### 8.3.4. Variables a l'ingrés a UCIP

- Data de l'ingrés.
- Dia cronològic del TPH a l'ingrés.
- Pes a l'ingrés.
- Tant per cent de sobrecàrrega de volum a l'ingrés.
- Motiu de l'ingrés:
  - o Insuficiència respiratòria aguda. Definida com una  $pO_2$  arterial  $< 60$  mmHg, un quocient  $SatO_2/FiO_2 < 330$ ,  $pCO_2 > 50$ mmHg (o 20mmHg per sobre de la  $pCO_2$  basal) o necessitat de  $FiO_2$  superior al 50% per mantenir una saturació d'oxigen correcte.

- Sèpsia o xoc sèptic definit segons els criteris de la Conferència Internacional de Consens [191]. A la Taula 17 es descriuen les definicions de les disfuncions orgàniques associades al xoc sèptic i a la Taula 18 els valors de tall que es consideren patològics de les variables i paràmetres analítics.

**Taula 17. Criteris de disfunció orgànica, *International Pediatric Sepsis Consensus Conference*.**

<b>Disfunció cardiovascular</b>	Disminució de la pressió arterial (hipotensió) < 2DE sota la normal per l'edat. Necessitat de fàrmacs vasoactius per mantenir la pressió sanguínia en rang normal (dopamina > 5 ug/kg/min o dobutamina, epinefrina o noradrenalina a qualsevol dosi) Dos de les següents: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acidosis metabòlica inexplicable: dèficit de base &gt;5 mEq/L</li> <li>- Lactat arterial incrementat &gt; 2 vegades normal</li> <li>- Oligúria: diüresi &lt; 0,5 ml/kg/hora</li> <li>- Ompliment capil·lar &gt; 5 segons</li> <li>- Diferència de temperatura central i perifèrica &gt; 3°C</li> </ul>
<b>Respiratori</b>	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 en absència de cardiopatia congènita o malaltia pulmonar prèvia PaCO <sub>2</sub> > 65 torr o 20 mmHg sobre el basal de PaCO <sub>2</sub> . Necessitat de >50% FiO <sub>2</sub> para mantenir SatO <sub>2</sub> > 92% Necessitat de ventilació mecànica no invasiva
<b>Neurològic</b>	Puntuació a l'escala de coma Glasgow < 11 Canvi en l'estat mental amb disminució de la puntuació de l'escala de coma de Glasgow ≥ 3 punts respecte la base anormal
<b>Hematològic</b>	Recompte de plaquetes < 80x 10 <sup>3</sup> o disminució del 50% en el número de plaquetes del valor més alt registrat en els últims 3 dies (per pacients amb malaltia hematològica/oncològica crònica) o INR>2
<b>Renal</b>	Increment de la creatinina 2 vegades per sobre el valor límit normal per l'edat o increment 2 vegades el valor de creatinina basal
<b>Hepàtic</b>	Bilirubines totals ≥ 4 mg/dL (no aplicable en nounats) Augment de l'alanina transaminasa 2 vegades per sobre del valor normal per l'edat

**Abreviatures:** DE: desviació estàndard, FiO<sub>2</sub>: fracció inspirada d'oxigen, PaCO<sub>2</sub>: pressió parcial d'hidròxid de carboni, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relació entre la pressió parcial d'oxigen arterial i la concentració d'oxigen, SpO<sub>2</sub>: saturació d'oxigen perifèrica.

Taula 18. Signes vitals i variables de laboratori específics per l'edat.

Grup	Freqüència cardíaca (batecs/min)		Freqüència respiratòria (respiracions per minut)	Nombre de leucòcits ( $\times 10^3/L$ )	Pressió sistòlica (mm Hg)
	Taquicàrdia	Bradicàrdia			
<b>0 dies a 1 set</b>	> 180	< 100	>50	>34	<65
<b>8 dies a 1 mes</b>	> 180	< 100	>40	>19,5 O <5	<75
<b>31 dies a 1 any</b>	> 180	< 90	>34	>17,5 O <5	<100
<b>2 a 5 anys</b>	> 140	NA	>22	>15,5 O <6	<94
<b>6 a 12 anys</b>	> 130	NA	>18	>13,5 O <4,5	<105
<b>13 a &lt; 18 anys</b>	> 110	NA	>14	>11 O < 4,5	<117

Abreviatures: NA: no avaluable, Set: setmana

- Insuficiència renal aguda definida segons les guies *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) 2012 [192] validades al 2014 [193]. A la Taula 19 es recull les diferents definicions del dany renal agut [194], [195], [196]. La guia KDIGO és una adaptació de les prèvies.

Taula 19. Classificació del dany renal agut.

Estadi	RIFLE (2004)	RIFLE PEDIÀTRIC (2007)	AKIN (2007)	KDIGO (2012)
<b>1 (Risk)</b>	Cr basal x 1,5 o Disminució ClCr >25%. ----- Diüresi <0,5ml/kg/h x 6hores.	Disminució ClCr >25%. ----- Diüresi <0,5ml/kg/h x 8hores.	Cr basal x 1,5 o augment ≥ 0,3mg/dl (26,5umol/l) en 48hores. ----- Diüresi <0,5ml/kg/h x 6hores.	Cr basal x 1,5 -1,9 o augment ≥ 0,3mg/dl (26,5umol/l) en 48hores. ----- Diüresi ≤0,5ml/kg/h x 6- 12hores.
<b>2 (Injury)</b>	Cr basal x 2 o Disminució ClCr >50%. ----- Diüresi <0,5ml/kg/h x 12hores.	Disminució ClCr >50%. ----- Diüresi <0,5ml/kg/h x 16hores.	Cr basal x 2. ----- Diüresi <0,5ml/kg/h x 12hores.	Cr basal x 2-2,9. ----- Diüresi ≤0,5ml/kg/h x 12hores.
<b>3 (Failure)</b>	Cr basal x 3 o Cr > 4mg/dl (354 umol/l) o Augment agut >0,5mg/dl (44umol/l) o Disminució ClCr >75%. ----- Diüresi <0,3ml/kg/h x 24hores o anúria x 12h.	Disminució ClCr >75% o ClCr <35ml/min/1,73 m <sup>2</sup> . ----- Diüresi <0,3ml/kg/h x 24hores o anúria x 12h.	Cr basal x 3 o Cr > 4mg/dl (354 umol/l) o augment agut ≥0,5mg/dl (44umol/l) o teràpia renal substitutiva. ----- Diüresi <0,3ml/kg/h x 24hores o anúria x 12h.	Cr basal x 3 o Cr > 4mg/dl (354 umol/l) o teràpia renal substitutiva o ClCr <35ml/min/1,73m <sup>2</sup> en menors de 18 anys. ----- Diüresi <0,3ml/kg/h x 24hores o anúria x 12h.
<b>(Loss)</b>	Dany renal persistent >4setmanes.	Dany renal persistent >4setmanes.		
<b>(ESKD)</b>	Dany renal estadi final >3mesos.	Dany renal estadi final >3mesos.		

**Abreviatures:** **AKIN:** *Acute Kidney Injury Network*, **Cr:** Creatinina, **ClCr:** Aclariment de creatinina, **ESKD:** End Stage Kidney Disease, **h:** hores, **KDIGO:** *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*, **RIFLE:** *Risk Injury Failures Loss Eskd*.

Es calcula el filtrat glomerular a l'ingrés segons l'equació Schwartz original pels pacients ingressats a UCIP fins al 2009 [197] i mitjançant l'equació Schwartz modificada 2009 pels pacients ingressats a partir del 2010 [198].

- Fallida hepàtica aguda definida com coagulopatia que no es corregeix amb l'administració de vitamina K o temps de protrombina (TP) > 15 s o INR > 1,5 i encefalopatia [199] o coagulopatia que no es corregeix amb l'administració de vitamina K o TP > 26 s o INR > 2,0, independentment de la presència d'encefalopatia [200].
- Disfunció neurològica a l'ingrés: definida com alteració del nivell de consciència, focalitat neurològica o convulsions com a causa d'ingrés.
- Dades analítiques a l'ingrés: hemoglobina, leucòcits, plaquetes, sodi, potassi, calci iònic, clor, magnesi, glicèmia, pH, àcid làctic, excés de base, bicarbonat, urea, glucosa, creatinina, bilirubina, INR, proteïnes, albúmina, proteïna C reactiva, proteïnúria.
- Puntuació O-PRISM, PRISM III, PIM-3, PELOD, pSOFA el dia de l'ingrés.
- Avaluació respiratòria: suport amb oxigen, cànules d'alt flux, ventilació no invasiva, ventilació invasiva, tractament amb òxid nítric, relació  $paO_2/FiO_2$  i  $SatO_2/FiO_2$ , índex d'oxigenació si ventilació mecànica.
- Avaluació hemodinàmica: suport amb càrregues de volum, suport amb vasoactius, Índex inotròpic [201], pressió venosa central i saturació venosa mixta. Determinació de la tensió arterial a l'ingrés. Valoració d'hipertensió arterial, si es presenta, definida per la *Task force 2004* com tres determinacions de pressió arterial sistòlica i/o diastòlica per sobre del percentil 95 per la seva edat, pel seu sexe i pel seu percentil de talla [202]. Tractament antihipertensiu.
- Avaluació renal: estratificació del grau de dany renal agut, necessitat de diàlisi a l'ingrés.
- Avaluació metabòlica: insulinoteràpia.

- Avaluació neurològica: escala de Glasgow, focalitat neurològica, convulsions, estatus convulsiu.
- Infecció a l'ingrés: virus, bacteries, paràsits, fongs. Xoc sèptic.
- Fallida multiorgànica.

### 8.3.5. Variables de l'evolució a UCIP

- Es recullen les pitjors dades analítiques durant l'estada a la UCIP: hemoglobina, leucòcits, plaquetes, sodi, potassi, calci, clor, magnesi, glicèmia, pH, àcid làctic, excés de base, bicarbonat, urea, creatinina, bilirubina, INR, proteïnes, albúmina, proteïna C reactiva, proteïnúria i relació proteïna/creatinina a orina.
- Puntuació PELOD, O-PRISM i pSOFA els dies 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 dies de l'ingrés.
- Es recull el suport necessari per aparells:
  - Respiratori: oxigen, cànules d'alt flux, ventilació no invasiva, ventilació invasiva, suport amb òxid nítric, la pitjor relació  $PaO_2/FiO_2$  i  $SatO_2/FiO_2$ , el pitjor índex d'oxigenació si ventilació mecànica. Dies de ventilació mecànica, dies de suport respiratori. Patologia respiratòria. Criteris de síndrome de destret respiratori, bronquiolitis obliterant, pneumotòrax, edema pulmonar.
  - Valoració hemodinàmica: el pitjor índex inotròpic. Dies de suport inotròpic, vessament pericàrdic, arrítmies.

- Renal: el pitjor filtrat glomerular segons la fórmula Schwartz original fins a l'any 2009 [197] i amb la fórmula Schwartz modificada a partir de l'any 2010 [203] i el suport necessari: diürètics, tècniques de diàlisi. Dies de diàlisi.
  - Neurològic: el pitjor Glasgow. Infecció del sistema nerviós central. Focalitat neurològica o convulsions durant l'ingrés.
  - Infeccions durant l'ingrés: virus, bacteries, paràsits, fongs.
  - Fallida multiorgànica.
- Èxitus a UCIP. Dies d'ingrés a UCIP.

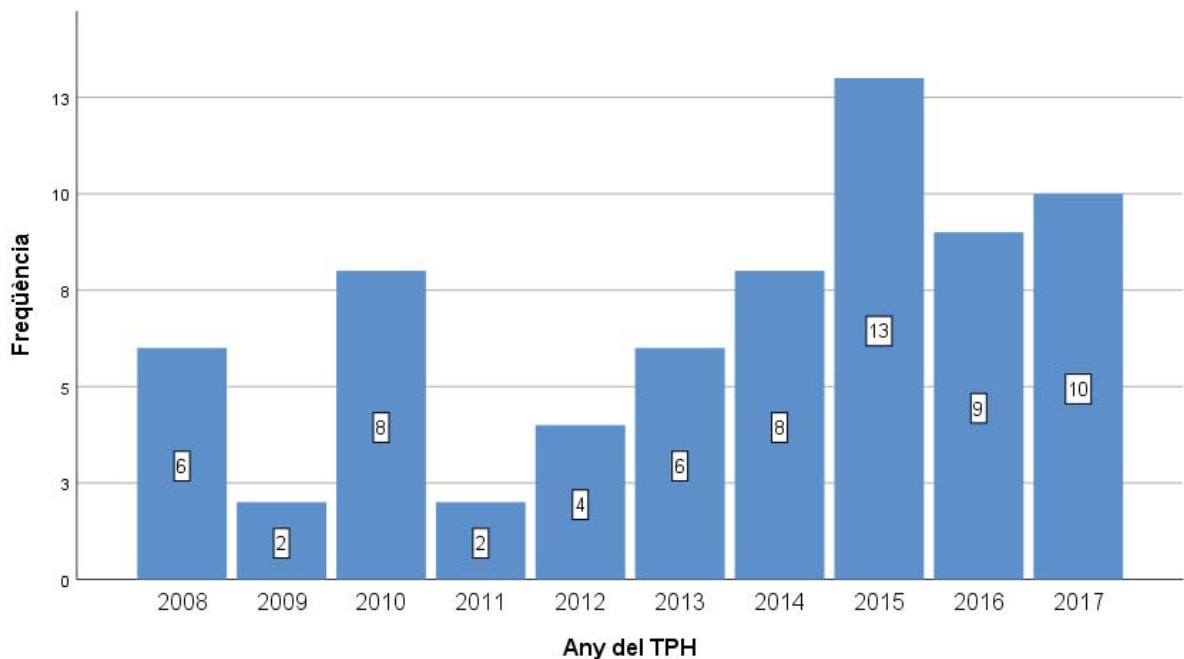
#### **8.3.6. Variables de l'evolució i resultat del TPH**

- Recuperació hematològica:
  - Dia post-TPH recuperació neutròfils  $\geq 0,5 \times 10^9/L$
  - Dia post-TPH recuperació plaquetes  $\geq 20 \times 10^9/L$
- Recaiguda i dia.
- Quimera 1 -2 mesos post TPH:
  - Total del donant
  - Mixta
  - Recuperació autòloga
- Supervivència global.

### 8.4. Descripció dels pacients

Entre Gener del 2008 i Desembre del 2017, es van realitzar a l'Hospital de Sant Pau 132 trasplantaments al·logènics de progenitors hematopoètics en 112 pacients dels que han precisat ingrés a la unitat de cures intensives 54 (40,9%). Els 54 pacients que van precisar ingrés a la UCIP van ser sotmesos a 68 trasplantaments, quaranta-un van rebre un únic trasplantament, dotze en van rebre dos i un pacient va precisar tres trasplantaments. En la Figura 4 es descriu la distribució dels TPH segons l'any.

**Figura 4. Distribució del TPH segons l'any.**



Dels 54 pacients analitzats, 30 són nens (55,6%) i 24 (44,4%) són nenes. La mitjana d'edat al diagnòstic és de 3,12 anys (interval: 1mes–15,84 anys) i la mitjana d'edat al trasplantament és de 5,47 anys (interval: 3 mesos-19,32 anys). La mitjana de pes  $\pm$  DE al TPH és de 31,02Kg  $\pm$  23,60 (interval 3,6-104), la mitjana de talla  $\pm$  DE al TPH és de 117,27cm  $\pm$  36,77 (interval 53-180), la mitjana de superfície corporal (Haycock)  $\pm$  DE al TPH és de 0,97m<sup>2</sup>  $\pm$  0,53 (interval 0,2-2,2) i la mitjana d'índex de massa corporal  $\pm$  DE al TPH és de 18,67  $\pm$  4,73 (interval 8,6-34,3).



La malaltia de base és de tipus neoplàsica en 34 pacients (63%) i de tipus no-neoplàsica en 20 casos (37%). Les malalties neoplàsiques són: neoplàsies hematològiques (n = 33) i tumor sòlid (n = 1). Les malalties no neoplàsiques són: immunodeficiències primàries (n = 10), aplàsies medul·lars (n = 3), hemoglobinopaties (n = 2) i errors congènits del metabolisme (n = 5). La freqüència dels diagnòstics de base es descriu a la Taula 20.

La situació de la malaltia de base al trasplantament, en el cas de les malalties oncològiques, era en primera remissió complerta (RC1) en 12 pacients, en segona remissió (RC2) en 18 casos i en fase més avançada o refractària en 4 pacients. Onze pacients van rebre clofarabina de rescat abans del trasplantament.

**Taula 20. Diagnòstic de base**

	Freqüència	Percentatge
Neoplàsies hematològiques	33	<b>61,1%</b>
Tumors sòlids	1	<b>1,8%</b>
Immunodeficiències primàries	10	<b>18,5%</b>
Aplàsia medul·lar	3	<b>5,5%</b>
Insuficiències medul·lars congènites	2	<b>3,7%</b>
Metabolopaties	5	<b>9,2%</b>
Total	<b>54</b>	<b>100%</b>

S'analitzen els valors basals analítics, previs al trasplantament, de creatinina, bilirubina i INR, així com el filtrat glomerular estimat mitjançant l'equació Schwartz.

La mitjana de creatinina  $\pm$  DE prèvia al TPH és de 41,48  $\mu\text{mol/l} \pm 12,67$  (interval 13-77), mediana 41,5  $\mu\text{mol/l}$ . Dos pacients tenen una creatinina basal per sobre dels valors de referència per la seva edat (3,7%).

La mitjana de bilirubina  $\pm$  DE prèvia al TPH és de  $11,96 \mu\text{mol/l} \pm 12,33$  (interval 1,06-62), mediana  $8 \mu\text{mol/l}$ . Set pacients tenen una bilirubina basal alterada (13,2%).

La mitjana de INR  $\pm$  DE prèvia al TPH és de  $1,06 \pm 0,11$  (interval 0,86-1,38). Cap pacient té un INR basal alterat.

La mitjana del filtrat glomerular  $\pm$  DE prèvia al TPH és de  $113,71 \pm 40,90 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (interval 46,07-269,61), mediana  $106,98 \text{ ml/min/1,73m}^2$ .

## 8.5. Descripció del TPH

### 8.5.1. Font de progenitors hematopoètics

Segons la font de progenitors hematopoètics, es va utilitzar medul·la òssia en vint-i-tres trasplantaments (33,8%), mobilització de sang perifèrica en vint-i-un (30,9%), sang de cordó umbilical en dinou (27,9%) i cinc combinats: medul·la òssia més sang de cordó umbilical en 2 pacients (2,9%) i sang perifèrica i sang de cordó umbilical en 3 (4,4%). (Figura 5).

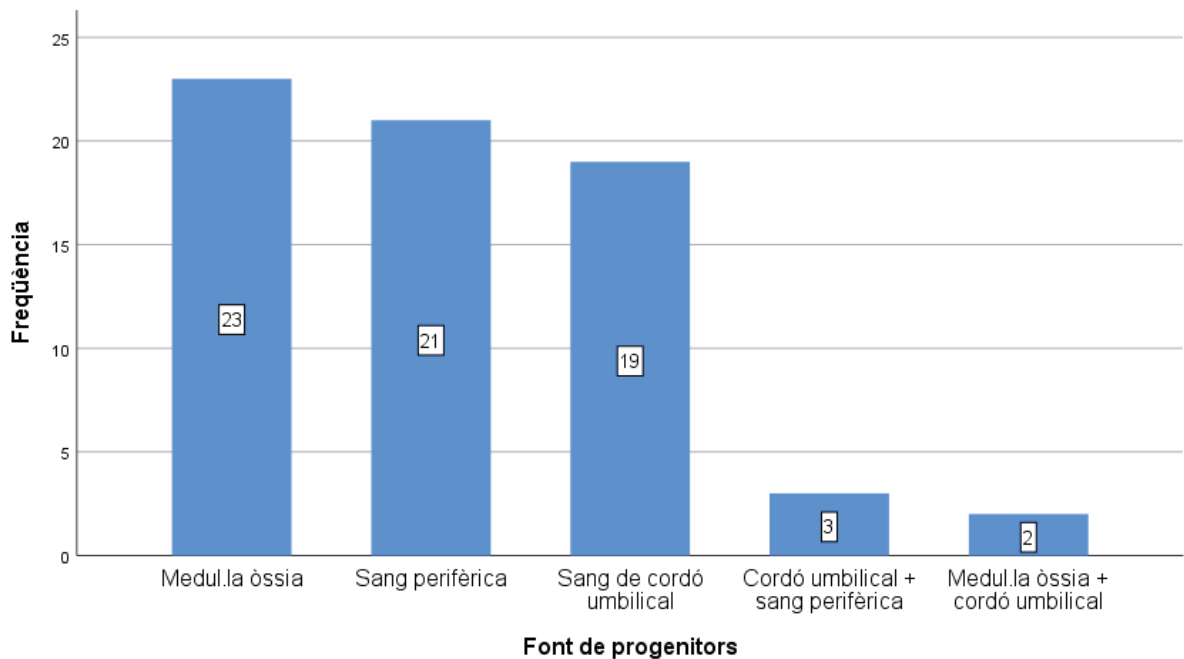


Figura 5. Font de progenitors hematopoètics

### 8.5.2. Tipus de donant de progenitors hematopoètics

Respecte al tipus de TPH, quaranta nou (72,1%) van ser de donant no emparentat (trenta sis no presentaven identitat HLA i en tretze l' HLA era idèntic) i dinou van ser a partir de donants familiars o emparentats (27,9%). Entre aquests últims, sis van ser a partir d'un familiar HLA idèntic i tretze van ser d'un familiar no idèntic o haploidèntics. En la Figura 6 es mostra la relació entre els donants no emparentats i la identitat del l'HLA i en la Figura 7, la dels donants emparentats i la identitat de l'HLA.

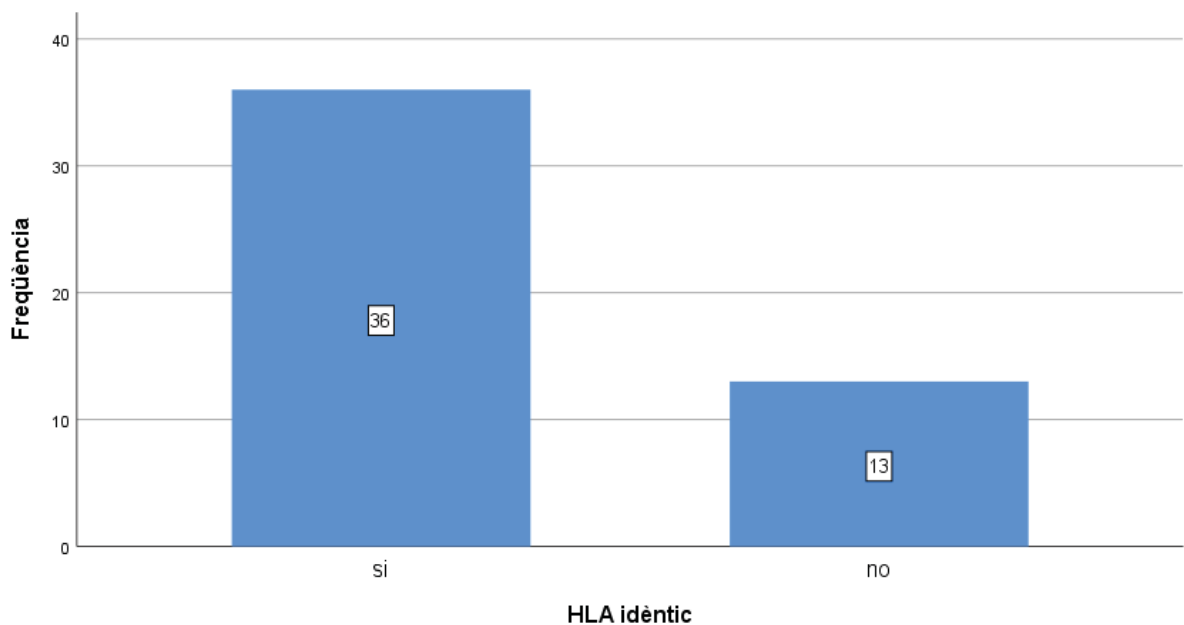
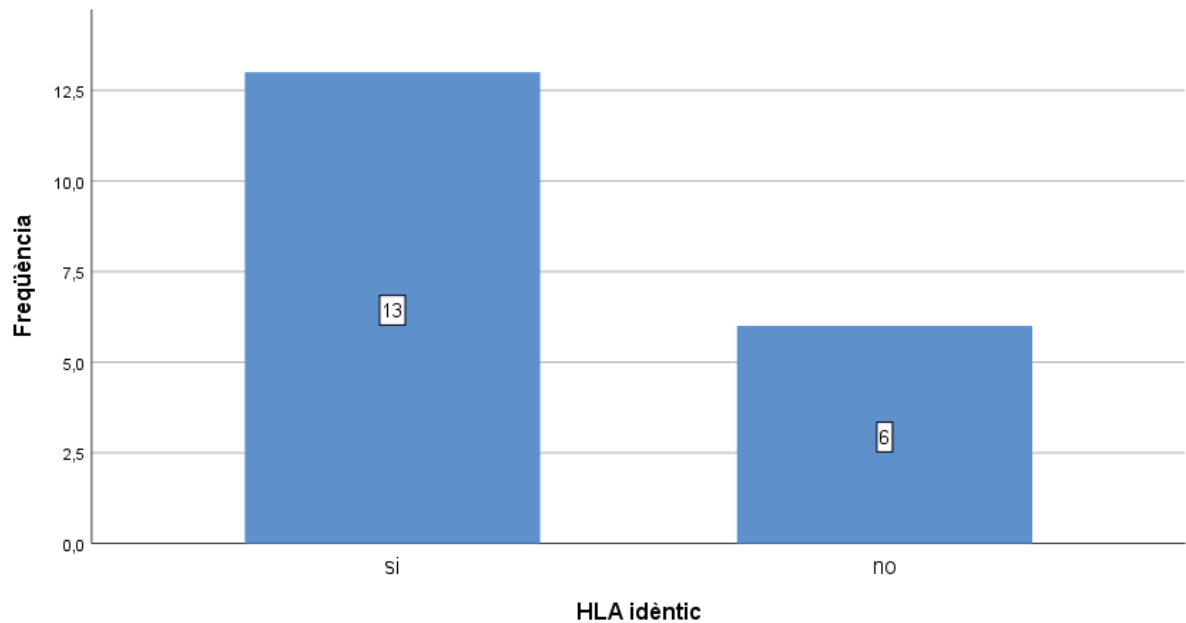


Figura 6. Relació entre els donants no emparentats i la identitat HLA.



**Figura 7. Relació entre els donants emparentats i la identitat HLA.**

### 8.5.3. Acondicionament del TPH

El règim d'acondicionament utilitzat previ al TPH es va basar majoritàriament en l'ús de fludarabina, en concret en 53 dels 68 trasplantaments (77,94%): fludarabina sola en tres pacients, fludarabina i radioteràpia corporal total associats a ciclofosfamida, tiotepa o etopòsit en catorze trasplantaments, fludarabina amb treosulfan i tiotepa en quatre, fludarabina associada a busulfan, tiotepa o melfalan en vint-i-cinc, fludarabina amb ciclofosfamida associades a melfalan, busulfan o treosulfan en setze i fludarabina associada a clofarabina i busulfan en un pacient. Altres règims utilitzats han estat: busulfan amb ciclofosfamida, associat o no a etopòsit, en tres pacients i tiotepa amb melfalan, associats a radioteràpia corporal total en un pacient. Un dels trasplantaments es va realitzar sense acondicionament. La freqüència dels règims d'acondicionament es mostra a la Taula 21.

**Taula 21. Règims d'acondicionament.**

	Freqüència	Percentatge
Fludarabina	3	<b>4,4%</b>
Fludarabina + TBI ± ciclofosfamida ± tiotepa ± etopòsit	14	<b>20,5%</b>
Treosulfan + fludarabina + tiotepa	4	<b>5,8%</b>
Fludarabina ± busulfan ± tiotepa ± melfalan	25	<b>36,7%</b>
Fludarabina + ciclofosfamida ± melfalan ± busulfan ± treosulfan	16	<b>23,5%</b>
Fludarabina + busulfan + clofarabina	1	<b>1,5%</b>
Busulfan + ciclofosfamida ± etopòsit	3	<b>4,4%</b>
Tiotepa + melfalan + TBI	1	<b>1,5%</b>
Sense acondicionament	1	<b>1,5%</b>
<b>Total trasplantaments</b>	<b>68</b>	<b>100%</b>

**Abreviatures:** TBI: radioteràpia corporal total.

Es va utilitzar règims d'intensitat reduïda en 54 trasplantaments (79,41%) i mieloablatius en 13 (19,11%). Un trasplantament es va fer sense acondicionament. En els règims d'intensitat reduïda les dosis màximes dels agents quimioteràpics utilitzades van ser: fludarabina 160 mg/m<sup>2</sup>, melfalan 140 mg/m<sup>2</sup>, tiotepa 10 mg/Kg, busulfan 14 mg/Kg, treosulfan 42 mg/m<sup>2</sup> i ciclofosfamida 120 mg/Kg.

En setze dels trasplantaments es va administrar al pacient radioteràpia corporal total (23,9%) amb una dosi mitjana de 8,06 Gy (2-16 Gy). En els casos catalogats com a règims d'intensitat reduïda, les dosis màximes rebudes pels pacients estan dintre dels límits acceptats en aquest règim.

#### 8.5.4. Profilaxi malaltia empelt contra receptor i depleció de limfòcits.

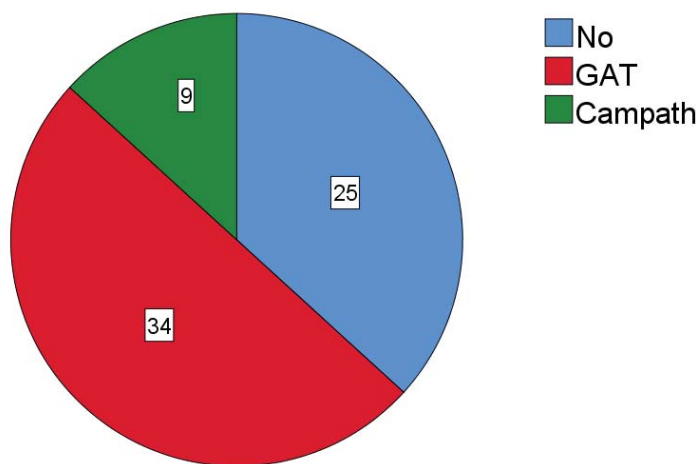
La profilaxi de la MECR es va realitzar de forma més prevalent amb ciclosporina (n = 56). Els pacients van rebre una dosi de 5 mg/kg/dia a partir del dia -1 a la infusió de progenitors hematopoètics, repartida en dues dosis, amb ajusts farmacocinètics posteriors segons nivells sèrics. En vint-i-u dels cinquanta cinc pacients es va associar a micofenolat de mofetil (15 mg/kg/ 8 hores), en catorze a metotrexat en tanda curta (15 mg/m<sup>2</sup> a les vint-i-quatre hores de la infusió dels progenitors hematopoètics i en els dies +3 i +6) i en onze es va associar prednisona.

Sis pacients van rebre profilaxi de la MECR amb tacròlimus. La dosificació d'aquest fàrmac es va iniciar a partir del dia menys 2 a la infusió de progenitors hematopoètics amb 0,03 mg/kg/dia en infusió contínua, amb ajusts posteriors segons nivells sèrics, en tres d'ells associat a prednisona i en un d'ells a metotrexat. En cinc pacients la profilaxi es va fer amb micofenolat de mofetil i en un amb prednisona. En la Taula 22 es descriu els fàrmacs emprats en la profilaxi de la malaltia empelt contra receptor.

**Taula 22. Profilaxi Malaltia Empelt contra Receptor.**

	Freqüència	Percentatge
Ciclosporina	9	13,3
Ciclosporina± micofenolat de mofetil ± metotrexat ± prednisona	47	69,1
Tacròlimus	2	2,9
Tacròlimus ± metotrexat ± prednisona	4	5,9
Micofenolat de mofetil	5	7,4
Prednisona	1	1,5
<b>Total trasplantaments</b>	<b>68</b>	<b>100,0</b>

Es va realitzar depleció limfocitària in vivo amb anticossos monoclonals en 42 del 68 trasplantaments. En trenta quatre casos (50,0%) es va administrat gammaglobulina antitímocítica (GAT) amb dosi total entre 6-10 mg/kg i en vuit (11,7%) alemtuzumab (Campath) amb una dosi total d' 1 mg/Kg. En 9 dels trasplantaments es va realitzar depleció limfocitària in vitro. La Figura 8 mostra a proporció de la depleció in vivo.



Abreviatures: GAT: gammaglobulina antitímocítica.

**Figura 8. Depleció in vivo.**

#### 8.5.5. Cel·lularitat de la infusió.

La font dels progenitors hematopoètics es va obtenir a través de la medul·la òssia o sang perifèrica de donats o a través de la sang de cordó umbilical del Banc de cordons.

Dels 23 pacients que van rebre com a font de progenitors hematopoètics medul·la òssia, la mitjana  $\pm$  DE de cèl·lules infoses va ser de  $6,26 \times 10^8 / \text{Kg} \pm 3,56 \times 10^8 / \text{Kg}$  i la de cèl·lules CD34+ infoses va ser de  $7,12 \times 10^6 / \text{Kg} \pm 8,99 \times 10^6 / \text{Kg}$ .

Dels 21 pacients que van rebre com a font de progenitors hematopoètics sang perifèrica, la mitjana  $\pm$  DE de cèl·lules infoses va ser de  $4,77 \times 10^8/\text{Kg} \pm 4,34 \times 10^8/\text{Kg}$  i la de cèl·lules CD34+ infoses va ser de  $7,83 \times 10^6/\text{Kg} \pm 4,05 \times 10^6/\text{Kg}$ .

Dels 19 pacients que van rebre com a font de progenitors hematopoètics sang de cordó umbilical, la mitjana  $\pm$  DE de cèl·lules infoses va ser de  $10,78 \times 10^7/\text{Kg} \pm 10,15 \times 10^7/\text{Kg}$  i la de cèl·lules CD34+ infoses va ser de  $4,27 \times 10^5/\text{Kg} \pm 4,43 \times 10^5/\text{Kg}$ .

Tres pacients van rebre com a font de progenitors hematopoètics l'associació de sang de cordó umbilical i sang perifèrica. Dos pacients van rebre com a font de progenitors hematopoètics l'associació entre medul·la òssia i sang de cordó umbilical.

Els valors de la cel·lularitat dels trasplantaments que van rebre una única font de progenitors hematopoètics es descriuen en la Taula 23.

**Taula 23. Font de progenitors hematopoètics i cel·lularitat.**

Font de progenitors		CN/Kg	CD34/Kg
<b>Medul·la òssia</b>	Mitjana	$6,26 \times 10^8$	$7,12 \times 10^6$
	Desviació típica	$3,56 \times 10^8$	$8,99 \times 10^6$
	Mínim	$1,57 \times 10^8$	$1,09 \times 10^6$
	Màxim	$12,37 \times 10^8$	$44,91 \times 10^6$
	Nº casos	23	23
<b>Sang perifèrica</b>	Mitjana	$4,77 \times 10^8$	$7,83 \times 10^6$
	Desviació típica	$4,34 \times 10^8$	$4,05 \times 10^6$
	Mínim	$0,06 \times 10^8$	$2,02 \times 10^6$
	Màxim	$12,50 \times 10^8$	$19,61 \times 10^6$
	Nº casos	21	21
<b>SCU</b>	Mitjana	$10,78 \times 10^7$	$4,27 \times 10^5$
	Desviació típica	$10,15 \times 10^7$	$4,43 \times 10^5$
	Mínim	$2,36 \times 10^7$	$0,59 \times 10^5$
	Màxim	$35,20 \times 10^7$	$15,50 \times 10^5$
	Nº casos	19	19

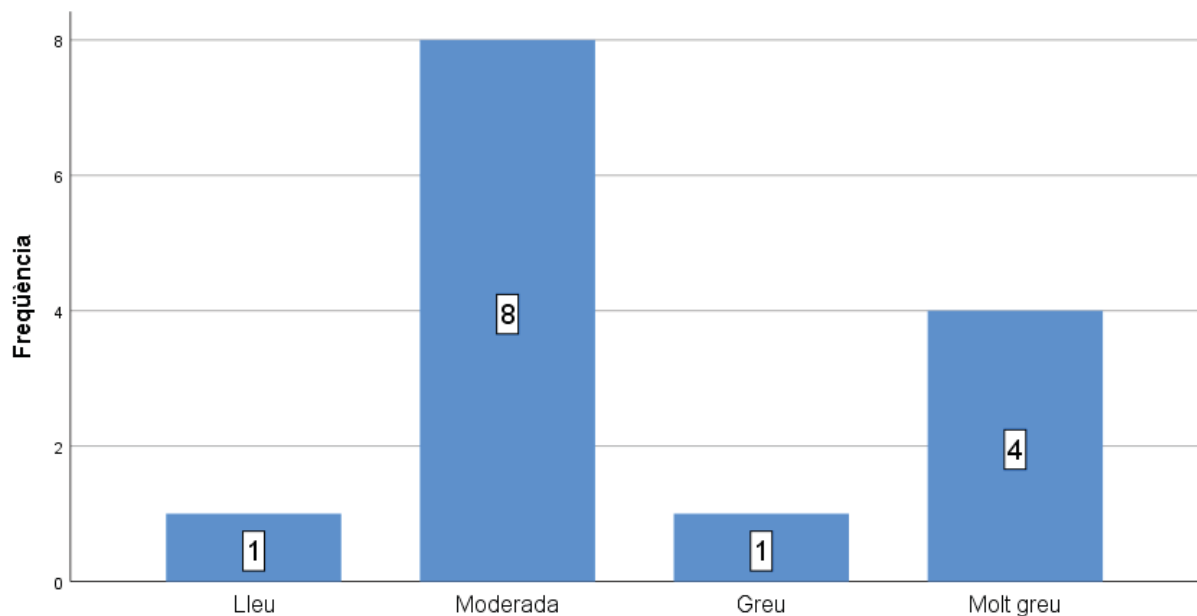
Abreviatures: CN: cèl·lules nucleades, SCU: sang de cordó umbilical.



### 8.6. Complicacions del TPH.

En tots els trasplantaments s'ha observat toxicitat hematològica en major o menor grau i tots han precisat transfusions d'hemoderivats. En quaranta-vuit dels trasplantaments es va presentar algun grau de mucositis (70,5%), va ser de baix grau I-II en 21 (43,8%) i de grau III-IV en 27 ( 56,3%).

Vint-i-tres dels trasplantaments van presentar clínica compatible amb una síndrome de l'empelt (33,8%) i catorze van presentar una malaltia veno-oclusiva hepàtica (20,6%): un lleu, vuit de grau moderat i cinc greu-molt greu. A la Figura 9 es representa la proporció de MVOH.



**Figura 9. Grau de malaltia veno-oclusiva hepàtica.**

Catorze pacients han presentat cistitis hemorràgica. Tres pacients de grau I-II (21,4%), cinc pacients de grau III (35,7%) i sis pacients de grau IV (42,9%).

### 8.6.1. Complicacions infeccioses

En el 92,64 % dels trasplantaments es descriu una complicació infecciosa (63/68). Les infeccions més freqüents han estat els virus, essent citomegalovirus el virus que s'ha reactivat amb més freqüència durant el trasplantament 27/68 trasplantaments. Però també es descriuen reactivacions de virus Epstein-Barr en sis trasplantaments, virus BK en cinc trasplantaments, adenovirus en quatre i virus herpes humà tipus 6 en quatre pacients. També s'han descrit infeccions pel virus de la grip, rotavirus, enterovirus i herpes zòster.

Dins del grup de les bactèries, els cocs gram positius entre els que es troben *Staphilococcus coagulasa negatiu*, *Staphilococcus epidermidis* i la família dels enterococs, han estat els més prevalents, estant presents en 20 dels 68 trasplantaments. Els bacils gram negatius es descriuen en tretze dels trasplantaments.

Menys freqüent han estat els fongs. Es descriuen infeccions probables o provades per *Aspergillus* spp. en cinc trasplantaments i per *Candida* spp. també en cinc.

### 8.6.2. Malaltia empelt contra receptor aguda

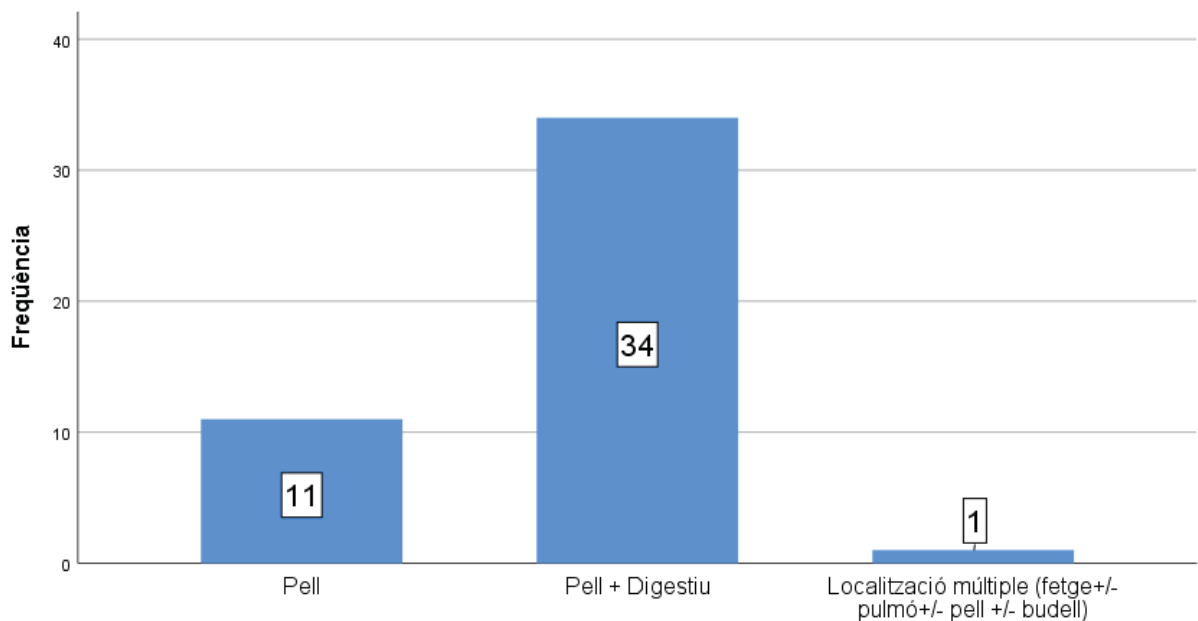
Quaranta-sis dels pacients trasplantats que van precisar ingrés a la UCIP havien presentat algun grau de malaltia empelt contra receptor aguda (67,6%), quinze dels quaranta-sis de grau I-II (32,6%) i trenta-un de grau III-IV (67,4%). Els resultats es mostren a la Taula 24.

**Taula 24. Distribució de la MECR aguda.**

	Freqüència	Percentatge
<b>No MECRa</b>	22	32,4%
<b>Grau I-II</b>	15	22,0%
<b>Grau III-IV</b>	31	45,6%
<b>Total trasplantaments</b>	68	100%

Abreviatures: MECRa: malaltia empelt contra receptor aguda.

L'òrgan més afectat va ser la pell, afectant el 97,8% dels pacients (45 dels 46 pacients afectes). S'associa a afectació digestiva en trenta-quatre pacients (73,9%) i un pacient presentava afectació multisistèmica de la MECRa. En la Figura 10 es mostra la distribució de la MECRa segons el grau d'afectació.



**Figura 10. Distribució de la MECRa segons l'afectació orgànica.**

### 8.6.3. Malaltia empelt contra receptor crònica

Dels trenta-vuit pacients avaluable per MECR crònica a 100 dies post-TPH, trenta-un no han presentat MECR crònica, tres han presentat una MECR limitada i quatre han presentat una MECR extensa. En la Taula 25 es descriu la distribució de la MECRc i en la Figura 11 el tipus de manifestació clínica.

Taula 25. Distribució de la MECR crònica.

	Freqüència	Percentatge
<b>No MECRc</b>	31	<b>81,6%</b>
<b>Localitzada</b>	3	<b>7,8%</b>
<b>Extensa</b>	4	<b>10,6%</b>
<b>Total trasplantaments Avaluable</b>	<b>38</b>	<b>100%</b>

Abreviatures: MECRc: malaltia empelt contra receptor crònica.

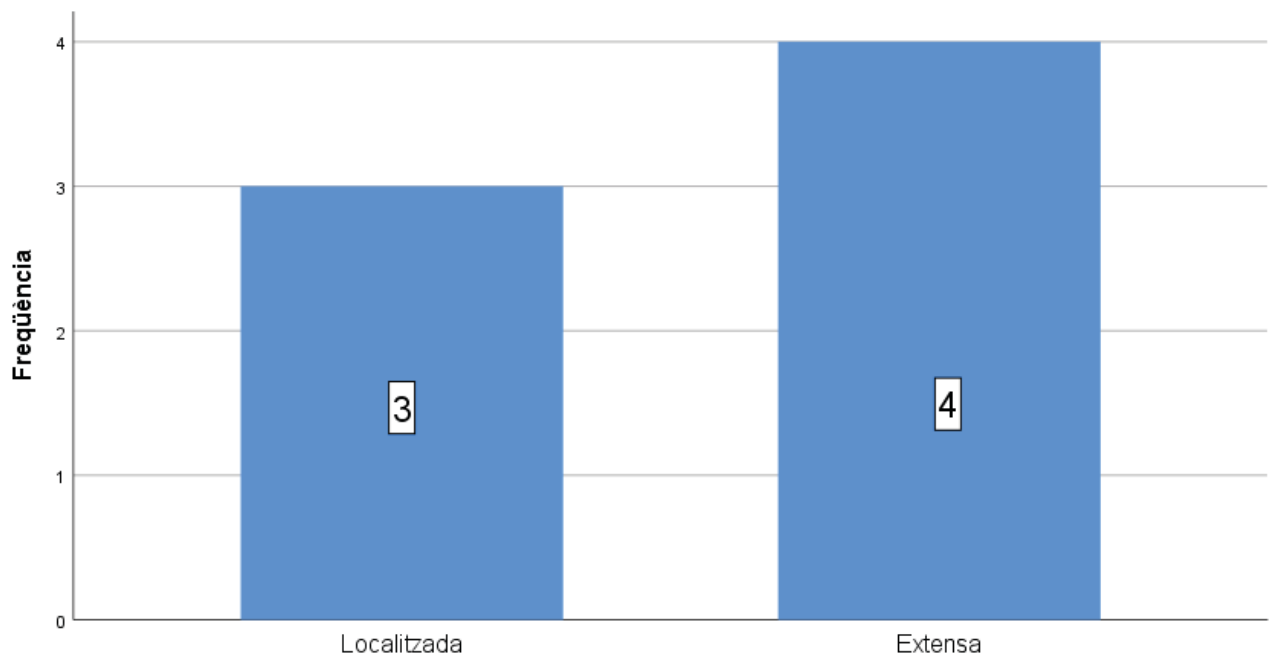


Figura 11. Distribució de la MECR segons l'afectació orgànica

#### 8.6.4. Fracàs d'implant

En setze trasplantaments es va observar un fracàs d'implant (23,5%). En vuit es tracta d'un fracàs d'implant primari. En onze es va practicar un segon trasplantament. Un dels pacients va presentar un fracàs d'implant després d'un segon trasplantament i està viu gràcies a un tercer trasplantament després de quatre anys de seguiment.

#### 8.7. Resultats del TPH

S'aconsegueix quimera total en quaranta-nou dels seixanta-vuit trasplantaments. En sis s'aconsegueix quimeres parcials entre el 82-95%. L'inici de l'implant (N= 58) s'aconsegueix amb una mitjana  $\pm$  DE de 13,28 dies  $\pm$  5,28 dies (mediana 12 dies), s'aconsegueix l'implant leucocitari (N=56) amb una mitjana  $\pm$  DE de 18,61 dies  $\pm$  6,90 (mediana 17 dies) i s'aconsegueix l'implant plaquetari en 41 trasplantaments amb mitjana  $\pm$  DE de 23,20 dies  $\pm$  11,79 (mediana 20 dies).

### 8.8. Anàlisi de dades.

Inicialment es procedirà a la descripció de totes les variables. Per les variables de tipus categòric es facilitarà el percentatge i el nombre de casos, per les variables quantitatives, es facilitarà la mitjana amb la seva desviació típica. Finalment en cas de variables de tipus ordinal, o les quantitatives amb clara desviació de la normalitat, es facilitaran la mediana i el rang interquartil.

Un dels principals objectius previstos en la present investigació és estudiar les possibles diferències en mortalitat segons unes variables clíniques. En aquest sentit les anàlisis a realitzar, tant en la situació de partida (valors basals) com al llarg de l'estudi, es duran a terme comparant dos grups i per tant l'obtenció de valors de significació serà:

- En cas de variables categòriques, la descripció bivariant es durà a terme mitjançant taules de contingència i el test inferencial emprat serà el txi-quadrat, o el test exacte de Fisher, segons sigui el nombre de cel·les implicat en l'anàlisi.
- Per a les variables quantitatives es farà servir l'anàlisi de la variància (ANOVA), facilitant el valor mitjà i la corresponent desviació típica de tots dos grups.
- En les variables ordinals, el test serà el no paramètric de U de Mann-Whitney, facilitant en aquest cas les medianes de cada grup.

El nivell de significació emprat serà l'usual de l'5% ( $\alpha = 0,05$ ), aproximació bilateral.

Tot l'anàlisi es farà amb el paquet estadístic IBM-SPSS (V22.2).



## 9. RESULTATS

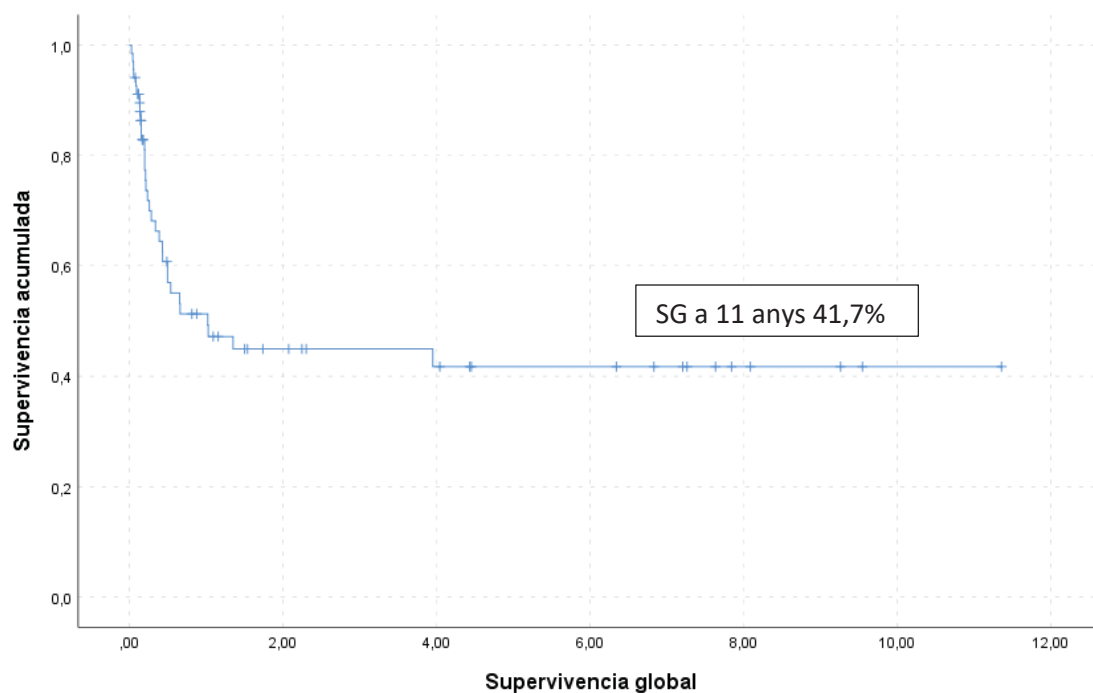
### 9.1. Estudi de supervivència global.

El màxim de seguiment per la nostra població d'estudi ha estat de 11,35 anys amb una mitjana  $\pm$  desviació estàndard (DE) de  $1,85 \pm 2,87$  anys i un interval de seguiment de 0,03-11,35 anys.

Dels cinquanta-quatre pacients sotmesos a un trasplantament de progenitors hematopoètics que han precisat ingrés a la Unitat de Cures Intensives pediàtriques, 16 segueixen vius (29,6%) i 38 han estat èxits (70,4%).

Els cinquanta-quatre pacients han estat sotmesos a seixanta-vuit trasplantaments. La supervivència actuarial global de la nostra sèrie de trasplantaments és del 41,7% a 11 anys. Els resultats es mostren en la Figura 12.

**Figura 12. Corba de supervivència global segons trasplantaments.**



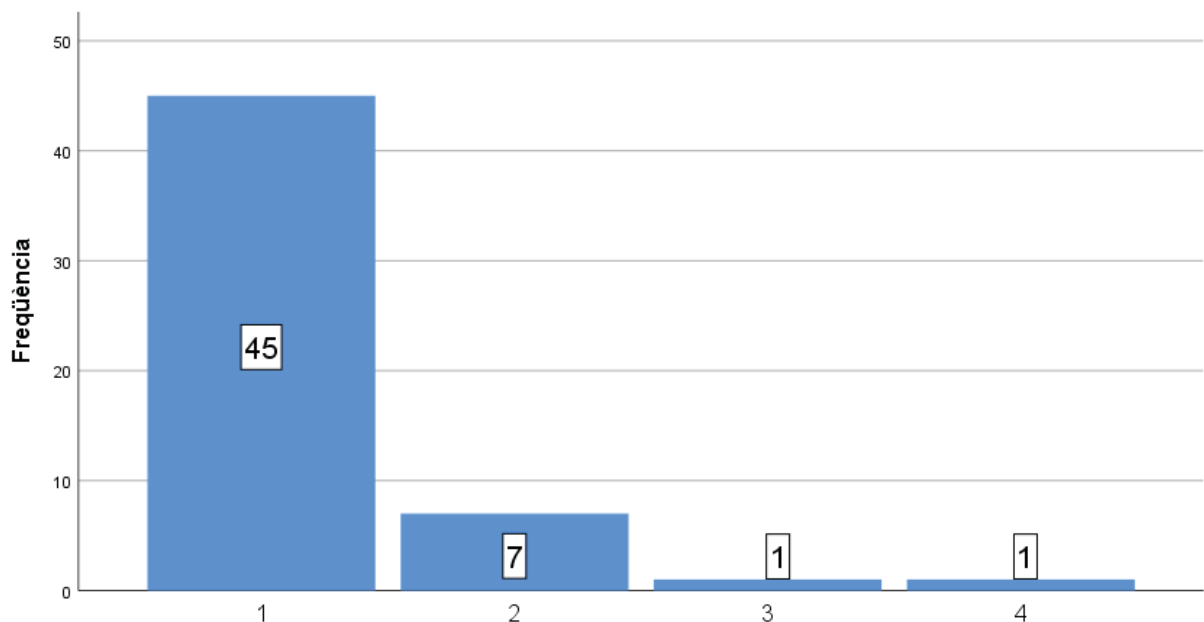
Abreviatures: SG: supervivència global.



## 9.2. Resultats a l'ingrés a la UCIP.

### 9.2.1. Resultats anàlisi de dades a l'ingrés a UCIP.

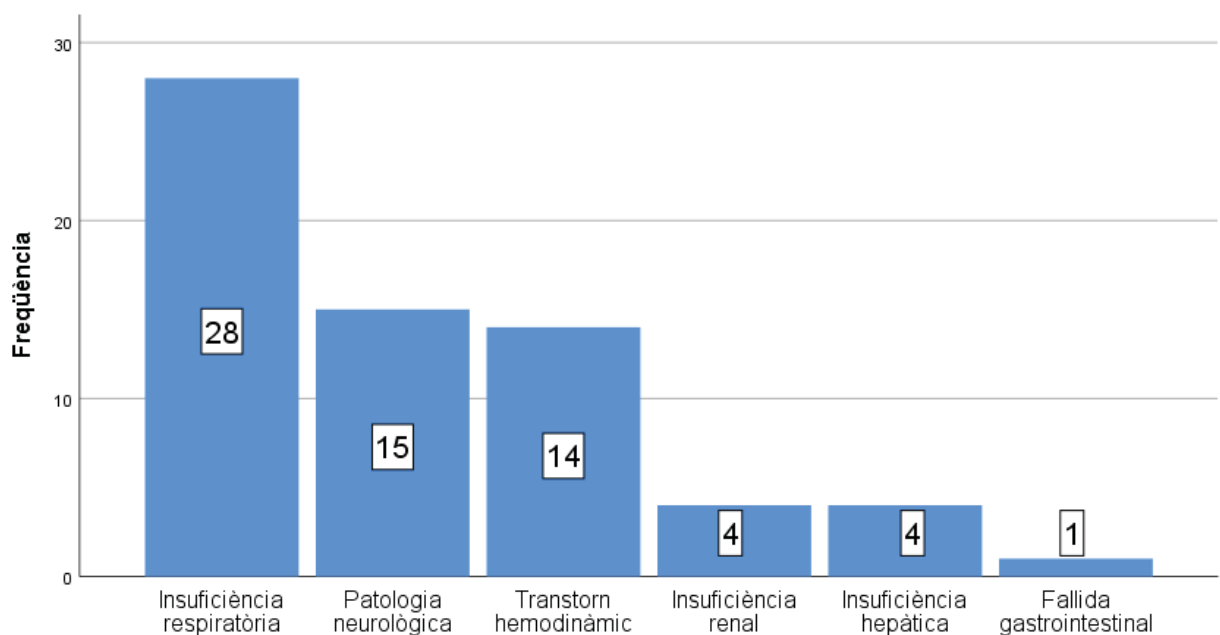
Durant el període d'estudi els cinquanta-quatre pacients precisen un total de seixanta-sis ingressos: un pacient precisa quatre ingressos, un pacient precisa tres ingressos, set pacients precisen dos ingressos i quaranta-cinc pacients precisen un únic ingrés. En la Figura 13 es descriu la distribució del número d'ingressos a la UCIP.



**Figura 13. Distribució del número d'ingressos en la UCIP**

La mitjana de temps transcorregut des del dia de la infusió dels progenitors hematopoètics i el dia d'ingrés a la UCIP és de 123 dies, mediana 32 dies (-7 – 1825 dies). 16 pacients ingressen passats els 100 dies del trasplantament i 5 passat l'any segut a complicacions cròniques.

La principal causa d'ingrés va ser la insuficiència respiratòria en vint-i-vuit dels ingressos (42,5%), seguit de la patologia neurològica en quinze (22,8%) i el trastorn hemodinàmic en catorze (21,2%). Quatre pacients van precisar ingrés a UCIP per insuficiència renal (6,0%) i quatre per insuficiència hepàtica (6,0%). Un pacient va precisar ingrés per un fallida gastrointestinal (1,5%). En la Figura 14 es mostren les principals causes d'ingrés a UCIP.

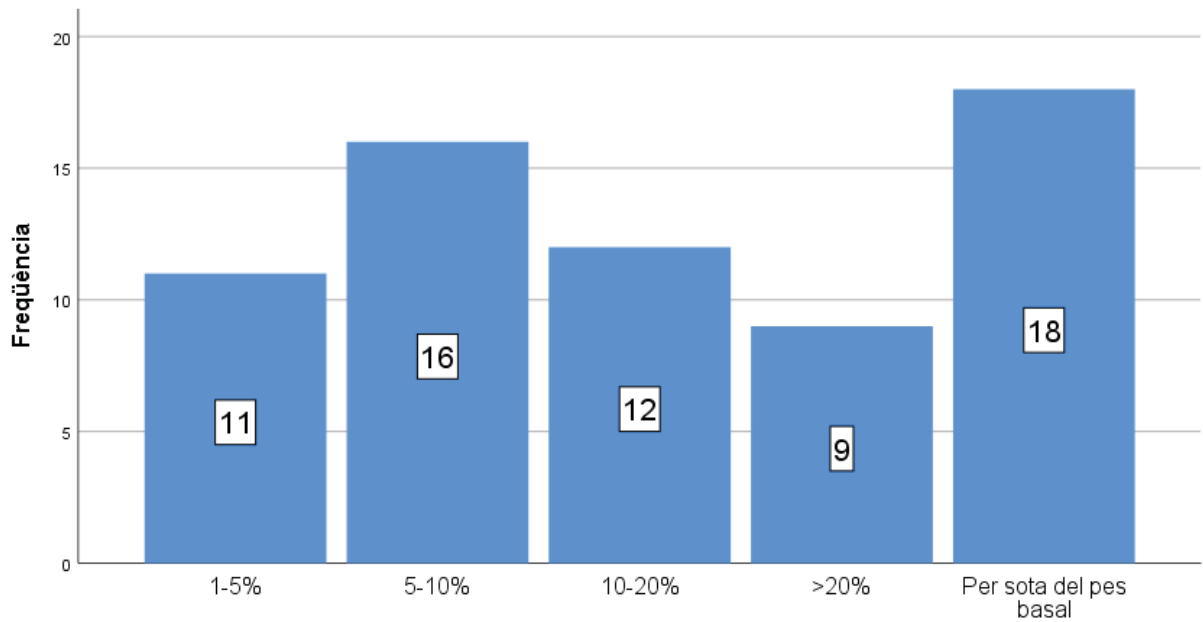


**Figura 14. Causa d'ingrés a UCIP.**

La causa d'ingrés està associada a un procés infecció en quaranta-set dels seixanta-sis ingressos (71,2%).

S'analitza la diferència del pes del pacient el dia de l'ingrés respecte el pes basal previ al trasplantament. La mitjana de pes  $\pm$  DE al TPH és de 35,19Kg  $\pm$  27,65 (interval 4,04-108,9). En divuit dels ingressos els pacients tenen un pes per sota del seu pes basal, però en quaranta-vuit, el 72,7% dels ingressos el pes està per sobre del pes del pacient previ al trasplantament: onze tenen un augment entre 1-5% del pes, setze tenen un augment entre el 5-10% del pes,

dotze un augment entre 10-20% del pes i nou pacients tenen un augment del pes per sobre del 20%. Els resultats es mostren en la Figura 15.



**Figura 15. Diferència en el pes dels pacients el dia d'ingrés a UCIP.**

La Taula 26 resumeix les principals variables analítiques recollides en els 66 ingressos que han precisat els 54 pacients analitzats en el dia de l'ingrés. Es descriu el valor de la mitjana i desviació estàndard, així com el valor de la mediana i els rangs interquartils dels valors d'hemoglobina, leucòcits, plaquetes, àcid làctic, excés de base, pH, bicarbonat, sodi, potassi, clor, proteïnes, albúmina, proteïna C reactiva, glicèmia, urea, creatinina, bilirubina i INR.

Taula 26. Dades analítiques a l'ingrés a UCIP.

<b>Hemoglobina (g/l)</b>		<b>Àcid Làctic (umol/l)</b>	
Mitjana ± DE	94,62 ± 24,34	Mitjana ± DE	2,16 ± 2,10
Mediana (RIQ)	91 (82,25-119,25)	Mediana (RIQ)	1,6 (1,10-2,60)
		< 1,9	41 (62,2%)
		2 – 5	20 (30,3%)
		>5	5 (7,5%)
<b>Leucòcits (x10<sup>9</sup>/l)</b>		<b>Excés de Base (mmol/l)</b>	
Mitjana ± DE	4,23 ± 6,54	Mitjana ± DE	-1,85 ± 6,05
Mediana (RIQ)	1,61 (0,07-5,74)	Mediana (RIQ)	-1,00 (-5,20-1,52)
< 0,1 Leucòcits	18 (27,3%)	< -2,1	29 (44%)
0,1-1 Leucòcits	10 (15,1%)	-2 + 2	23 (34,8%)
1-5 Leucòcits	20 (30,3%)	>2,1	14 (21,2%)
>5 Leucòcits	18 (27,3%)		
<b>Plaquetes (x10<sup>9</sup>/l)</b>		<b>pH</b>	
Mitjana ± DE	54,48 ± 71,17	Mitjana ± DE	7,36 ± 0,10
Mediana (RIQ)	25 (12-63,50)	Mediana (RIQ)	7,39 (7,32-7,43)
< 20 plaquetes	29 (43,9%)	< 7,20	5 (7,5%)
20-50 plaquetes	16 (24,2%)	7,21- 7,34	16 (24,2%)
>50 plaquetes	21 (31,8%)	7,35 -7,45	35 (53,1%)
		7,46 -7,50	8 (12,2%)
		>7,51	2 (3%)
<b>Sodi (mmol/l)</b>		<b>Bicarbonat (mmol/l)</b>	
Mitjana ± DE	139,11 ± 6,53	Mitjana ± DE	22,86 ± 4,60
Mediana (RIQ)	138,0 (135,7-142,2)	Mediana (RIQ)	23,4 (20-25,20)
≤ 134	12 (18,2%)	< 21	24 (36,4%)
≥ 145	9 (13,6%)	22-25	20 (30,3%)
		>25	22 (33,3%)

<b>Potassi (mmol/l)</b>		<b>Proteïnes (g/l)</b>	
Mitjana ± DE	3,90 ± 0,78	Mitjana ± DE	53,05 ± 11,25
Mediana (RIQ)	3,86 (3,34-4,30)	Mediana (RIQ)	53,10 (46,7-59,3)
≤ 3	9 (13,8%)	≤ 64	60 (91%)
≥ 5	7 (9,2%)	≥ 65	6 (9%)
<b>Clor (mmol/l)</b>		<b>Albúmina (g/l)</b>	
Mitjana ± DE	107,73 ± 6,83	Mitjana ± DE	28,80 ± 5,83
Mediana (RIQ)	107 (104-111)	Mediana (RIQ)	27,91 (25,52-32,22)
≤ 95	1 (1,5%)	≤ 30	46 (69,7%)
≥ 110	21 (31,8%)	>31	20 (30,3%)
<b>Proteïna C reactiva (mg/l)</b>		<b>Glicèmia (mmol/l)</b>	
Mitjana ± DE	116,61 ± 110,67	Mitjana ± DE	8,46 ± 4,03
Mediana (RIQ)	99,1 (17,85-173,45)	Mediana (RIQ)	6,78 (5,65-10,12)
≤ 100	34 (51,5%)	≤ 3,0	0 (0%)
>100	32 (48,5%)	≥ 8,4	25 (37,8%)
<b>Urea (mmol/l)</b>		<b>Creatinina (umol/l)</b>	
Mitjana ± DE	10,07 ± 7,47	Mitjana ± DE	60,51 ± 38,53
Mediana (RIQ)	7,0 (4,9-13,5)	Mediana (RIQ)	50,00 (37,75-68,25)
<b>Bilirubina (umol/L)</b>		<b>INR</b>	
Mitjana ± DE	42,86 ± 65,13	Mitjana ± DE	1,41 ± 0,51
Mediana (RIQ)	20,5 (8,47-44,25)	Mediana (RIQ)	1,25 (1,11-1,46)

**Abreviatures:** DE: desviació estàndard, RIQ: rang interquartil.

Es comparen les medianes dels valors analítics de creatinina, bilirubina, INR i el filtrat Glomerular (Schwartz) previs al transplantament amb aquests valors el dia de l'ingrés a la Unitat de Cures Intensives. Els pacients tenen a l'ingrés a UCIP un augment significatiu del pes, de la xifra de creatinina, de la bilirubina i del valor de l'INR i tenen un descens significatiu en el filtrat glomerular segons la Fórmula de Schwartz. Els resultats es descriuen en la Taula 27.

**Taula 27. Comparació valors basals i a l'ingrés a UCIP de creatinina, bilirubina, INR i el filtrat Glomerular.**

	Basal	Ingrés	P
<b>Pes (Kg)</b>	31,02 ± 23,60	35,19 ± 27,65	<b>p=0,007</b>
<b>Creatinina (umol/l)</b>	41,64 ± 11,88	53,56 ± 21,60	<b>p= 0,007</b>
<b>Filtrat Glomerular (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	106 ± 40,90	80,14 ± 31,25	<b>p&lt; 0,001</b>
<b>Bilirubina (umol/l)</b>	12,73 ± 13,32	42,86 ± 65,13	<b>p&lt; 0,001</b>
<b>INR</b>	1,08 ± 0,12	1,41 ± 0,51	<b>p&lt; 0,001</b>

**Abreviatures:** Kg: kilograms, INR: "International normalized ratio".

A la Taula 28 es descriuen els valors mitjans dels principals *scores* clínics calculats en els pacients el dia de l'ingrés a la UCIP. Es descriu la mitjana i desviació estàndard així com la mediana i els rangs interquartils dels valors en l'escala SOFA pediàtrica, PIM-3, PELOD, PELOD-2, PRISM III i O-PRISM.

**Taula 28. Valors Scores a l'ingrés a UCIP.**

<b>pSOFA</b>		<b>PIM -3 (%)</b>	
Mitjana ± DE	5,67 ± 3,20	Mitjana ± DE	14,81% ± 13,90%
Mediana (RIQ)	5,00 (3,00-8,00)	Mediana (RIQ)	10,15% (7,7-17,0)
<b>PELOD</b>		<b>PELOD-2</b>	
Mitjana ± DE	12,89 ± 9,14	Mitjana ± DE	5,55 ± 3,04
Mediana (RIQ)	11,0 (9-20,25)	Mediana (RIQ)	5,00 (4-7)
<b>PRISM III</b>		<b>O-PRISM</b>	
Mitjana ± DE	16,17 ± 5,93	Mitjana ± DE	12,97 ± 7,98
Mediana (RIQ)	17,00 (13-20)	Mediana (RIQ)	11,5 (7-17)

**Abreviatures:** **O-PRISM:** *Oncologic Pediatric Risk of Mortality*, **PELOD:** *Pediatric Logistic Organ Dysfunction*, **PIM:** *Pediatric Index of Mortality*, **PRISM:** *Pediatric Risk of Mortality*. **pSOFA:** *Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score*.

Descriurem a continuació les afectacions orgàniques el dia de l'ingrés a UCIP i els suports que van precisar els pacients. En el 84,8% dels ingressos (56 de 66) els pacients presenten afectació multiorgànica, essent l'afectació hematològica la més freqüent (60,6%), seguida de la insuficiència respiratòria aguda (53%), la insuficiència renal aguda (28,8%), l'afectació hemodinàmica (25,8%) i l'afectació hepato-digestiva (24,6%).

A continuació es descriuen alguns dels paràmetres analítics i dels tractaments que s'administren el dia de l'ingrés a UCIP.

## 1- Respiratoris: Suports i paràmetres respiratoris el dia de l'ingrés a UCIP

La majoria dels pacients precisen suport amb oxigen (97%). S'apliquen cànules d'alt flux en trenta dels ingressos i ventilació mecànica no invasiva en dotze (18,2%). Tretze pacients (19,7%) precisen intubació orotraqueal i connexió a ventilació mecànica, tres l'administració d'òxid nítric inhalat i dos ventilació d'alta freqüència.

En la Taula 29 es descriuen els suports i paràmetres respiratoris el dia de l'ingrés a UCIP.

Taula 29 - Suports respiratoris i paràmetres respiratoris el dia de l'ingrés a UCIP			
<b>Oxigen</b>		<b>Ventilació mecànica invasiva</b>	
Si	64 (97%)	Si	13 (19,7%)
No	2 (3%)	No	53 (80,3%)
<b>Cànules d'alt flux</b>		<b>Òxid Nítric inhalat</b>	
Si	30 (45,5%)	Si	3 (4,5%)
No	36 (54,5%)	No	63 (95,5%)
<b>Ventilació mecànica no invasiva</b>		<b>Ventilació d'alta freqüència</b>	
Si	12 (18,2%)	Si	2 (3%)
No	54 (70,1%)	No	64 (97%)
<b>Relació SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (n=63)</b>		<b>Relació PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (n=10)</b>	
Mitjana ± DE	288,90 ± 119,16	Mitjana ± DE	167,30 ± 75,66
Mediana (RIQ)	323,0 (60-480)	Mediana (RIQ)	171,5 (65-266)

**Abreviatures:** DE: desviació estàndard, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relació entre la pressió parcial d'oxigen arterial i la concentració d'oxigen, RIQ: rang interquartil, SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relació entre la saturació arterial d'oxigen i la concentració d'oxigen.



**2- Hemodinàmic: Suports i paràmetres hemodinàmics el dia de l'ingrés a UCIP**

El 60,6% dels pacients tenen hipertensió arterial a l'ingrés a UCIP i el 70% reben tractament antihipertensiu. El fàrmac més utilitzat per controlar la hipertensió arterial és l'amlodipino en 45 dels 47 pacients que reben tractament; s'utilitza com a fàrmac únic en dinou pacients, associat a altres vasodilatadors en dinou pacients i associat a diürètics en set. Tretze pacients precisen suport amb fàrmacs vasoactius el dia de l'ingrés. La mitjana en l'*score* inotròpic i la desviació estàndard és de  $45,46 \pm 62,76$ .

En la Taula 30 es descriuen els suports i paràmetres hemodinàmics el dia de l'ingrés a UCIP.

Taula 30. Suports i paràmetres hemodinàmics el dia de l'ingrés a UCIP

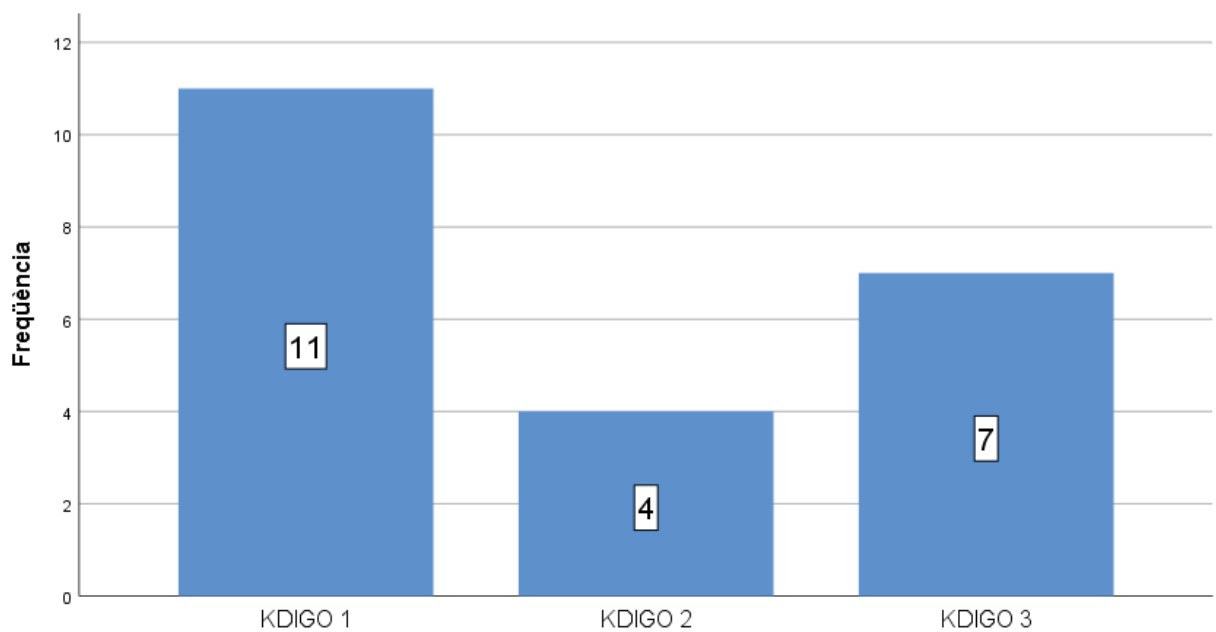
<b>Hipertensió arterial</b>		<b>Tractament antihipertensiu</b>	
Si	40 (60,6%)	Si	47 (71,2%)
No	26 (3%)	No	19 (28,8%)
<b>Càrregues de Volum</b>		Amlodipino	19 (40,4%)
Si	30 (45,5%)	Amlodipino + vasodilatadors o diürètics	20 (42,5%)
No	36 (54,5%)	Amlodipino + diürètics + vasodilatadors	6 (12,8%)
		Betabloquejants o diürètics	2 (4,2%)
<b>PVC (n=60)</b>		<b>Saturació venosa mixta (n=55)</b>	
Mitjana ± DE	9,85 ± 4,26	Mitjana ± DE	69,21 ± 8,67%
Mediana (RIQ)	9,00 (7-13)	Mediana (RIQ)	68,00 % (64%-77,2%)
< 8 cm H <sub>2</sub> O	17 (28,4%)	< 70%	29 (52,7%)
8-12 cm H <sub>2</sub> O	27 (45%)	>70%	26 (47,37%)
>12 cm H <sub>2</sub> O	16 (26,6%)		
<b>Vasoactius</b>		<b>Score inotròpic (n=13)</b>	
Si	13 (19,7%)	Mitjana ± DE	45,46 ± 62,76
No	53 (80,3%)	Mediana (RIQ)	20 (5-53,5)

Abreviatures: DE: desviació estàndard, PVC: pressió venosa central, RIQ: rang interquartil.

### 3- Renal: Suports i paràmetres de funció renal el dia de l'ingrés:

Vint-i-dos pacients tenen una insuficiència renal aguda el dia de l'ingrés. Onze amb un grau KDIGO 1, quatre amb un grau KDIGO 2 i set amb un grau KDIGO 3. D'aquests 7, en cinc s'inicia hemodiafiltració veno-venosa continua el dia de l'ingrés a UCIP. Els resultats es mostren en la Figura 16.

En la Taula 31 es descriuen els suports i paràmetres renals el dia de l'ingrés a UCIP.



Abreviatures: KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*.

**Figura 16. Estratificació del grau d'insuficiència renal aguda el dia de l'ingrés a UCIP.**

Taula 31- Suports i paràmetres de funció renal el dia de l'ingrés a UCIP

Insuficiència renal aguda		Diàlisi	
Si	22 (33,3%)	Si	5 (7,5%)
No	44 (66,6%)	No	61 (92,5%)
KDIGO 1	11 (16,6%)		
KDIGO 2	4 (6,0%)		
KDIGO 3	7 (10,6%)		

Abreviatures: **KDIGO**: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*.

#### 4- Neurologia: Paràmetres de valoració neurològica el dia de l'ingrés a UCIP.

Trenta pacients presenten algun grau d'alteració del nivell de consciència. Onze tenen convulsions del dia d'ingrés i tres pateixen un estat convulsiu. La mitjana del Glasgow i la seva desviació estàndard el dia de l'ingrés és de  $13,38 \pm 2,75$ . Sis pacients tenen un Glasgow inferior a 6, sis pacients tenen un Glasgow entre 9 i 12 i divuit pacients tenen un Glasgow entre 13 i 14.

En la Taula 32 es descriuen els paràmetres de valoració neurològica el dia de l'ingrés a UCIP.

Taula 32- Paràmetres de valoració neurològica el dia de l'ingrés a UCIP

Alteració del nivell de consciència		Convulsions	
Si	30 (45,5%)	Si	11 (16,7%)
No	36 (54,5%)	No	55 (83,3%)
Focalitat neurològica a l'ingrés		Estat convulsiu	
Si	1 (1,5%)	Si	3 (4,5%)
No	65 (98,5%)	No	63 (95,5%)
Glasgow a l'ingrés		Glasgow a l'ingrés	
Mitjana $\pm$ DE	13,38 $\pm$ 2,75	Glasgow < 8	6 (9,1%)
Mediana (RIQ)	15 (13-15)	Glasgow 9-12	6 (9,1%)
		Glasgow 13-14	18 (27,2%)
		Glasgow 15	36 (54,5%)

Abreviatures: DE: desviació estàndard, RIQ: rang interquartil.

### 5- Patologia infecciosa: Paràmetres de valoració infecciosa el dia de l'ingrés a UCIP.

Quaranta-sis pacients presenten una infecció el dia de l'ingrés. Trenta-dos són infeccions víriques, essent citomegalovirus el virus més freqüent. Divuit tenen infeccions bacterianes i set infeccions fúngiques. Vuit pacients compleixen criteris de xoc sèptic a l'ingrés.

En la Taula 33 es descriuen els paràmetres de valoració infecciosa el dia de l'ingrés a UCIP.

Taula 33 - Paràmetres de valoració infecciosa el dia de l'ingrés a UCIP

**Infeccions el dia de l'ingrés**

Si	46 (69,7%)
No	20 (30,3%)

**Xoc Sèptic**

Si	8 (12,1%)
No	58 (87,9%)

**Infeccions víriques**

Si	32 (48,5%)
No	34 (51,5%)

**Infeccions bacterianes**

Si	18 (27,3%)
No	48 (72,7%)

CMV	13 (40,6%)
CMV ± BK, VEB o virus parainfluenza	3 (9,4%)
HHV 6	4 (12,5%)
VEB	4 (12,5%)
VRS	2 (6,2%)
Adenovirus	2 (6,2%)
Adenovirus + BK	1 (3,1%)
Parainfluenza	1 (3,1%)
Rinovirus, rotavirus.	2 (6,2%)

Coc Gram Positiu	5 (27,7%)
Bacil Gram Negatiu	13 (72,3%)

**Infeccions fúngiques**

Si	7 (10,6%)
No	59 (89,4%)

Fong levaduriforme	4 (57,2%)
Fong filamentós	3 (42,8%)

**Infeccions parasitàries**

Si	1 (1,5%)
No	65 (98,5%)

Toxoplasma	1 (100%)
------------	----------

**Abreviatures:** BK: virus BK, CMV: citomegalovirus, VEB: virus Epstein-Barr, HHV6: virus herpes humà tipus 6, VRS: virus respiratori sincitial.

### **9.2.2. Comparació dades clíniques dels pacients prèvies al trasplantament entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen.**

Els 54 pacients que van precisar ingrés a la UCIP van ser sotmesos a 68 trasplantaments, quaranta-un van rebre un únic trasplantament, dotze en van rebre dos i un pacient va precisar tres trasplantaments. No hi ha diferències per sexe: són èxits 16 nens i 11 nenes ( $p=0,57$ ) ni en funció del tipus de malaltia: neoplàsica 20 i no neoplàsica 7 ( $p=0,144$ ).

Es comparen dades clíniques i analítiques dels pacients prèvies al trasplantament entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen. Els resultats es mostren en la Taula 34. Els pacients que sobreviuen tenen un diferència significativa en l'increment de pes a l'ingrés a la UCIP. No hi ha diferències significatives en el pes, l'edat, la talla, l'índex de massa corporal, la superfície corporal, els valors basals de creatinina, bilirubina ni INR entre els pacients que sobreviuen i els que són èxits a l'ingrés a UCIP.

**Taula 34. Comparació dades clíniques i analítiques pre trasplantament entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen a UCIP.**

	No sobreviuen n = 28	Sobreviuen n = 38	P
Edat TPH (mediana, anys)	9,07	6,45	0,108
Pes (mediana, kg)	34,15	25,45	0,370
Diferència increment de pes a l'ingrés (mediana, kg)	0,77	1,95	<b>0,020</b>
Talla (mediana, cm)	129	122,5	0,444
Superfície corporal (mediana, m <sup>2</sup> )	1,19	0,92	0,215
Índex de massa corporal (mediana, kg/m <sup>2</sup> )	20,36	16,57	0,062
Creatinina basal (mediana, umol/l)	45	41	0,075
FG basal (mediana, ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	105,2	106,36	0,755
INR basal (mediana)	1,05	1,08	0,436
Bilirubina basal (mediana, umol/l)	9	6	0,602

Abreviatures: **cm**: centímetres, **FG**: filtrat glomerular, **INR**: International Normalized Ratio, **m**: metre, **kg**: kilograms, **TPH**: trasplantament de progenitors hematopoètics.

### 9.2.3. Comparació del tipus de trasplantament entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen.

Es comparen les característiques dels tipus de trasplantament entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen a UCIP i es descriuen en la Taula 35. No s'ha trobat diferències estadísticament significatives en la mortalitat en funció del tipus de donant, del tipus d'acondicionament, de l'ús de clofarabina prèvia ni en l'ús de radioteràpia corporal ni en l'ús de depleció ex-vivo.



**Taula 35. Comparació tipus de trasplantament entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen a UCIP.**

	No sobreviuen n = 28	Sobreviuen n = 38	P
Donant no idèntic	17	23	0,391
Haploidèntic	5	6	0,733
Acondicionament mieloablatiu	2	11	0,060
Clofarabina	17	31	0,284
TBI	9	6	0,066
GAT/Campath	12	19	1,00

Abreviatures: TBI: Irradiació corporal total, GAT: Gammaglobulina antitímocítica.

#### 9.2.4. Comparació de les complicacions derivades del trasplantament entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen.

Es comparen les complicacions derivades del trasplantament entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen i es descriuen en la Taula 36. No es troben diferències estadísticament significatives en la mortalitat relacionades amb les complicacions. També s'analitza si hi ha diferència en la mortalitat en funció si l'ingrés a UCIP es produeix abans o després de l'implant leucocitari i tampoc es troben diferències estadísticament significatives.

**Taula 36. Comparació complicacions derivades del trasplantament entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen a UCIP.**

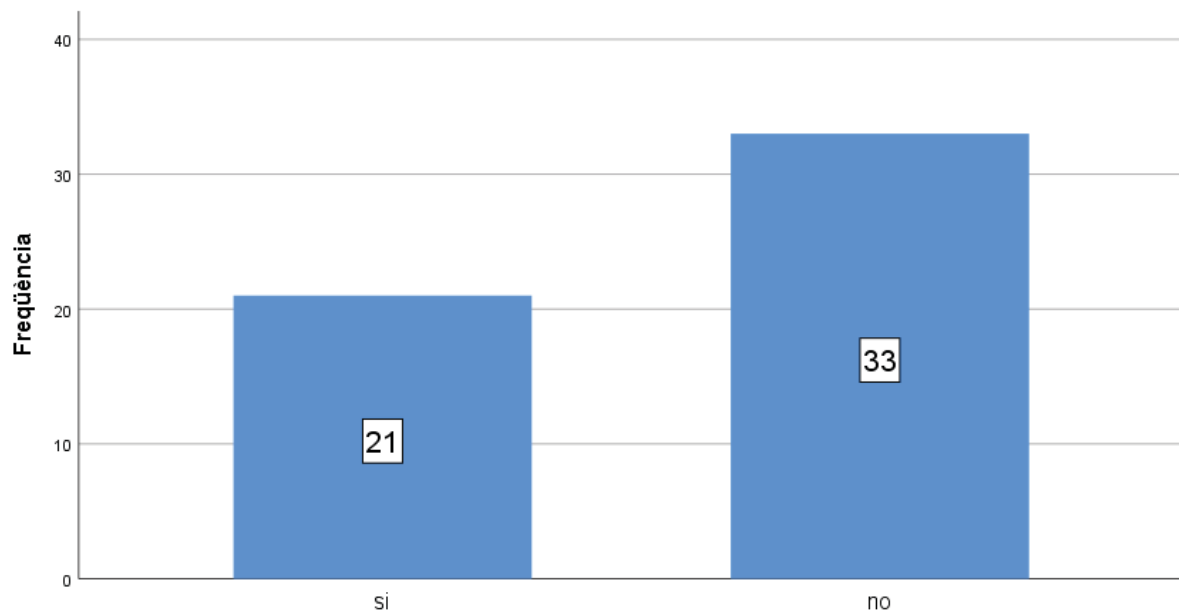
	No sobreviuen n = 28	Sobreviuen n = 38	P
<b>MECR aguda</b>	13	26	0,256
<b>Grau 1-2</b>	3	9	0,714
<b>Grau 3-4</b>	10	17	0,714
<b>MECR crònica</b>	1	6	0,226
<b>Sd Implant</b>	9	8	0,234
<b>Fallo Implant</b>	3	7	0,725
<b>MVOH</b>	6	7	0,536
<b>Grau 1-2</b>	3	5	0,592
<b>Grau 3-4</b>	3	2	0,592
<b>Cistitis Hemorràgica</b>	8	5	0,102
<b>MAT</b>	2	4	1,00
<b>PRES</b>	0	2	0,518
<b>Pneumònia idiopàtica</b>	1	1	1,00
<b>Implant preingrés a UCIP</b>	18	21	0,613

**Abreviatures:** MAT: microangiopatia trombòtica, MECR: malaltia empelt contra receptor, MVOH: malaltia veno-oclusiva hepàtica, PRES: leucoencefalopatia posterior reversible, Sd: síndrome, UCIP: unitat de cures intensives pediàtriques.

### 9.2.5. Evolució segons el número d'ingressos a UCIP.

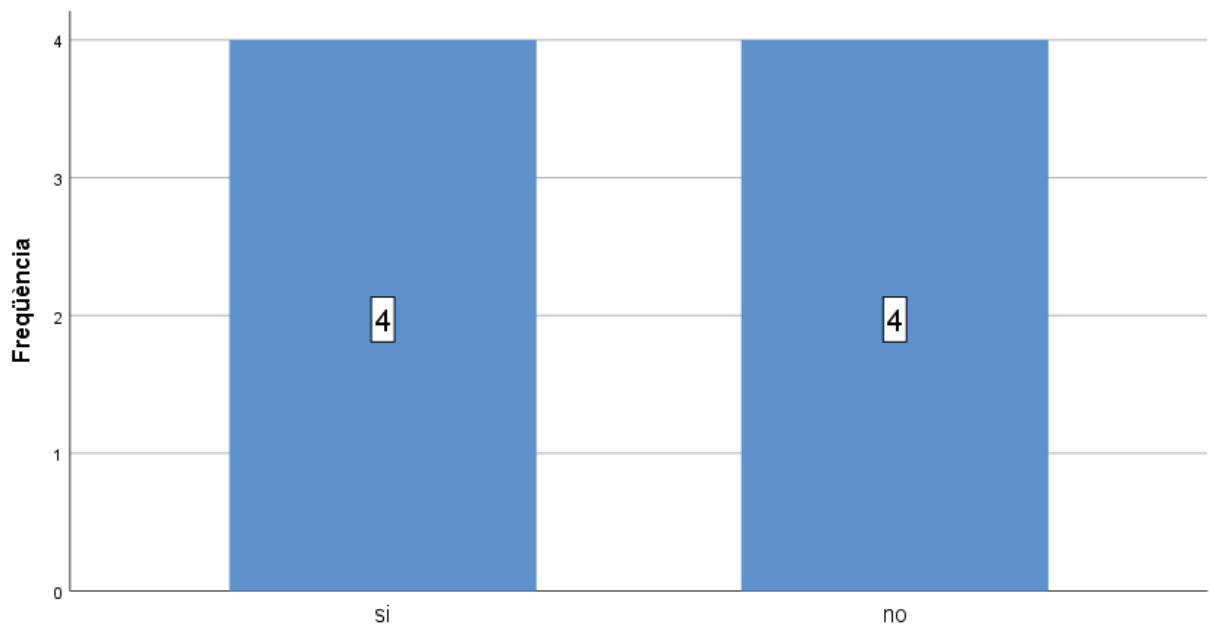
Els cinquanta-quatre pacients sotmesos a un trasplantament de progenitors hematopoètics han precisat seixanta-sis ingressos a la Unitat de Cures Intensives pediàtriques. L'estància mitja és de 25,29 dies amb un mínim de 2 dies i un màxim de 118 dies (Mediana: 15,5dies).

Els cinquanta-quatre pacients precisen com a mínim un ingrés en la UCIP. Durant el primer ingrés són èxits vint-i-un dels pacients (38,9%) i trenta-tres sobreviuen (61,1%). Les dades es representen en la Figura 17.



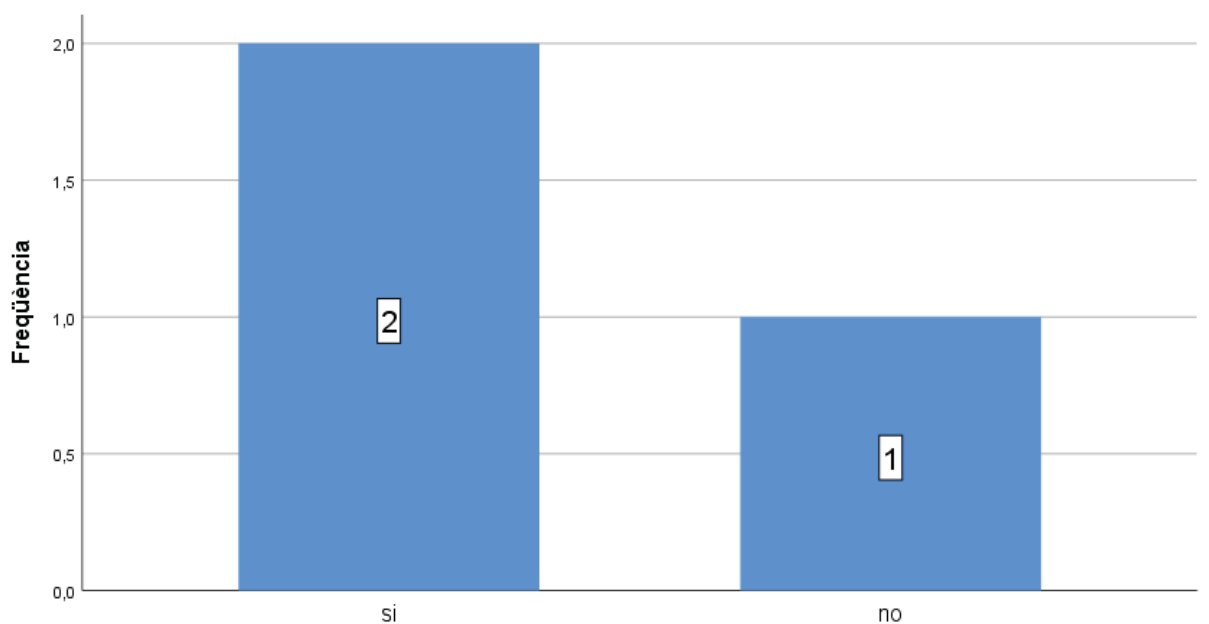
**Figura 17. Èxits a UCIP durant el primer ingrés.**

Vuit pacients precisen un segon ingrés. Quatre (50%) són èxits durant el segon ingrés i quatre (50%) sobreviuen. Els resultats es mostren en la Figura 18.



**Figura 18. Èxits a UCIP durant el segon ingrés.**

Tres pacients precisen un tercer ingrés en la UCIP. Durant el tercer ingrés són èxits dos dels pacients (66,7%) i un sobre viu (33,3%). Aquest pacient és èxitus en un quart ingrés a la UCIP. Els resultats es mostren en la Figura 19.



**Figura 19. Èxits a UCIP durant el tercer ingrés.**

### 9.2.6. Comparació de dades a l'ingrés a UCIP entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen.

Es comparen diferents variables referents al moment de l'ingrés entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen.

#### 1- Scores clínics.

Es compara la mediana de la puntuació en les escales pronòstiques (pSOFA, PELOD, PELOD-2, O-PRISM, PRISM III i PIM-3) a l'ingrés entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen. Els pacients que són èxits tenen valors significativament més alts en la puntuació pSOFA, PELOD, O-PRISM i PIM-3. Els resultats es descriuen en la Taula 37.

**Taula 37. Comparació de les escales pronòstiques el dia de l'ingrés, entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen.**

	No sobreviuen n = 28	Sobreviuen n = 38	P
pSOFA	6,50	4,50	<b>0,018</b>
PELOD	13	10	<b>0,010</b>
PELOD-2	6,00	4,50	0,169
O-PRISM	14,50	10	<b>0,018</b>
PIM-3	13,00	8,75	<b>0,015</b>
PRISM III	18,00	14,50	0,075

Abreviatures: **O-PRISM**: Oncologic Pediatric Risk of Mortality, **PELOD**: Pediatric Logistic Organ Dysfunction, **PIM**: Pediatric Index of Mortality, **PRISM**: Pediatric Risk of Mortality, **pSOFA**: Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score.

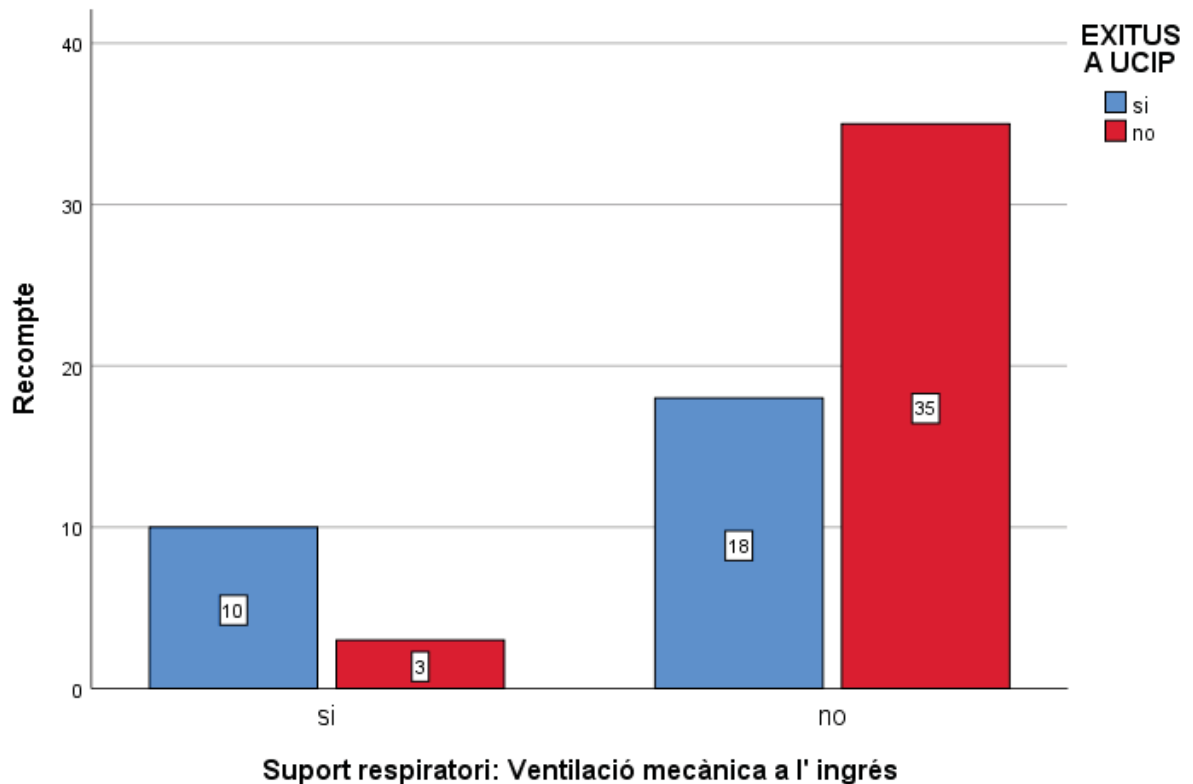
## 2- Suports Respiratoris

Es compara la mediana de la puntuació de la relació entre la saturació d'oxigen del pacient i la concentració d'oxigen necessària ( $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$ ) i la necessitat de suports respiratoris (ventilació invasiva, ventilació no invasiva, cànules d'alt flux, ventilació d'alta freqüència, necessitat d'òxid nítric inhalat ) entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen. Els pacients que no sobreviuen tenen una relació  $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$  significativament més baixa. L'ús de ventilació mecànica (invasiva o no invasiva) en els pacients que no sobreviuen és significativament més alta. Els resultats es descriuen en la Taula 38 i en la Figura 20 es relaciona l'ús de ventilació mecànica amb la mortalitat.

**Taula 38. Comparació dels valors i suports respiratoris el dia de l'ingrés entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen.**

	No sobreviuen n = 28	Sobreviuen n = 38	p
<b>SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mediana)</b>	215	346	<b>0,004</b>
<b>Ventilació mecànica invasiva</b>	10	3	<b>0,010</b>
<b>Ventilació mecànica no invasiva</b>	9	3	<b>0,021</b>
<b>Cànules d'alt flux</b>	16	14	0,135
<b>Ventilació alta freqüència</b>	2	0	0,176
<b>Òxid nítric inhalat</b>	3	0	0,072

Abreviatures:  $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$ : relació entre la saturació arterial d'oxigen i la concentració d'oxigen



**Figura 20. Relació entre la mortalitat i necessitat de ventilació mecànica el dia de l'ingrés a UCIP.**

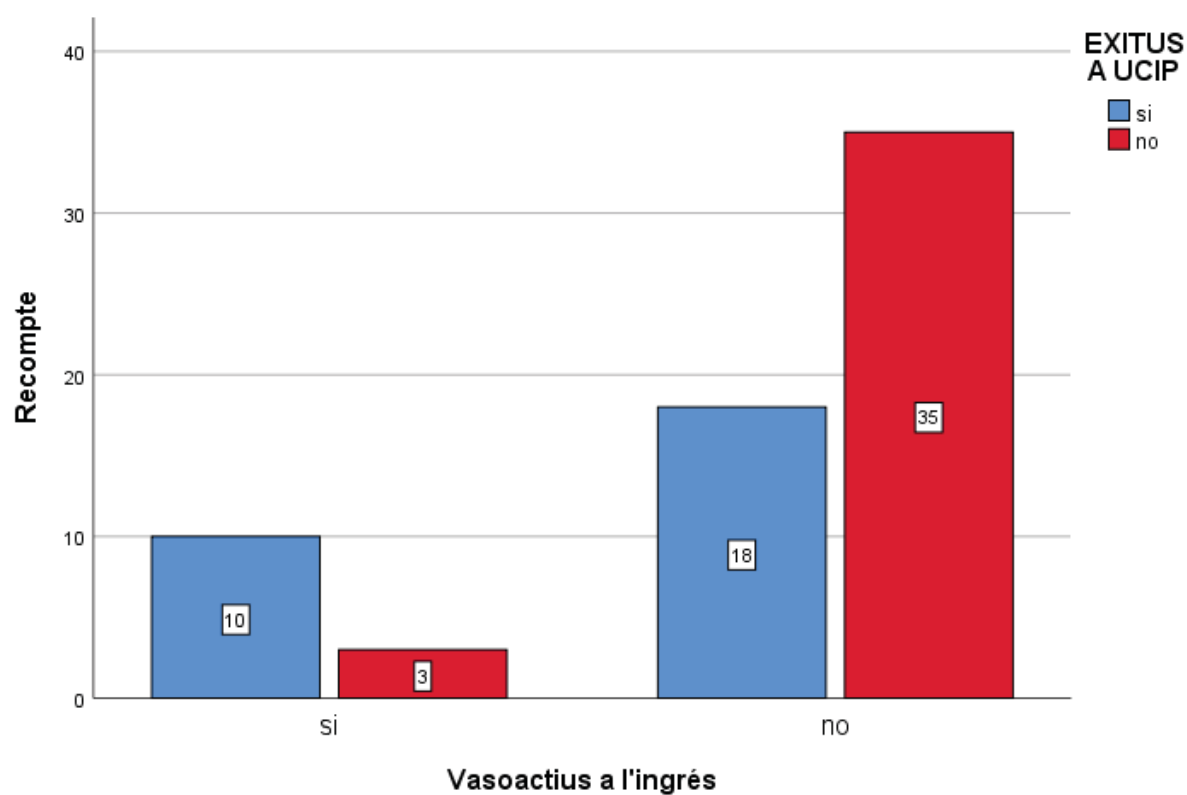
### 3- Suports Hemodinàmics

Es compara la mediana de la puntuació en la saturació venosa central d'oxigen, la pressió venosa central i en la necessitat de suports hemodinàmics ( càrregues de volum, suports vasoactius ) entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen. La necessitat de suport vasoactiu i l'*score* inotròpic alt s'ha relacionat amb augment de la mortalitat de forma significativa. Els resultats es mostren en la Taula 39. En la Figura 21 es mostra la relació entre la mortalitat i la necessitat de suport inotròpic/vasoactiu el dia de l'ingrés a UCIP.

**Taula 39. Comparació dels valors i suports hemodinàmics el dia de l'ingrés entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen.**

	No sobreviuen n = 28	Sobreviuen n = 38	P
PVC (mediana)	9,50	9,00	0,42
SatVO <sub>2</sub> (mediana)	67,90	70,25	0,91
Suport vasoactiu	10	3	<b>0,01</b>
Score inotròpic (mediana)	34,50	5,00	<b>0,003</b>
Hipertensió arterial	25	15	0,445
Càrrega de cristaloids	11	10	0,295

Abreviatures: **PVC**: Pressió venosa central, **SatVO<sub>2</sub>**: Saturació venosa central d'oxigen.



**Figura 21. Relació entre la mortalitat i necessitat de suport inotròpic/vasoactiu el dia de l'ingrés a UCIP.**



#### 4- Suports renals i metabòlics

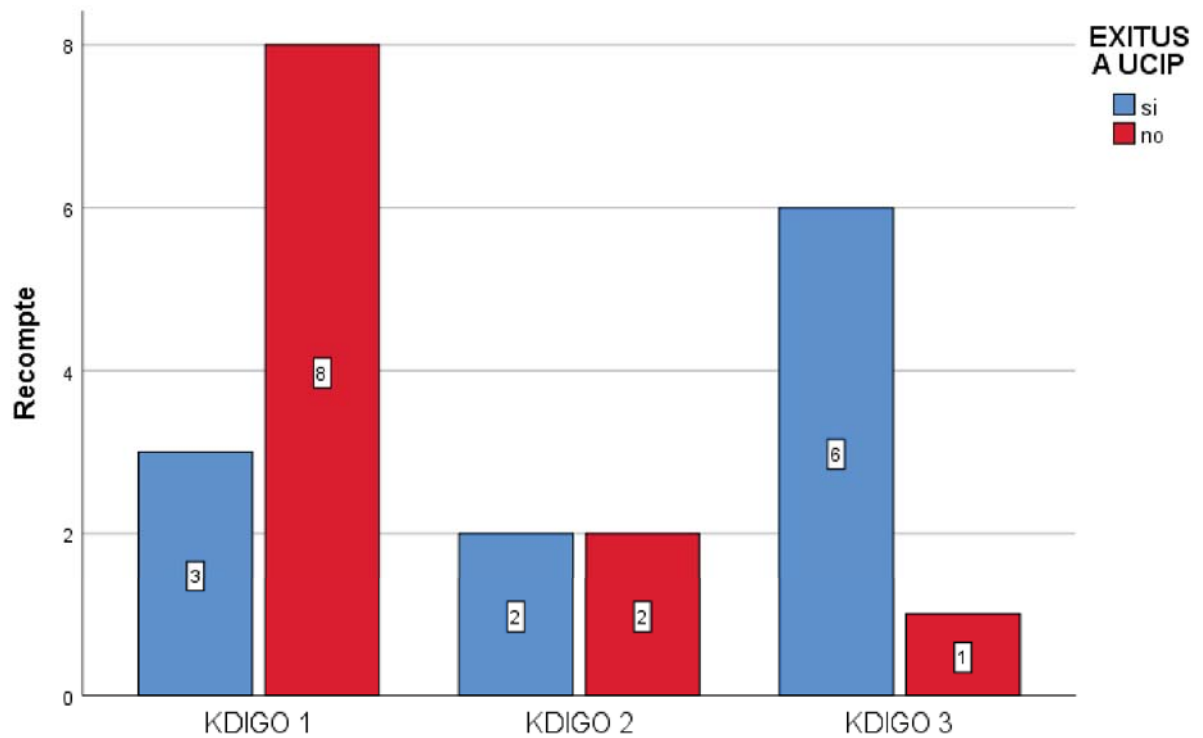
Es compara, entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen, la presència d'insuficiència renal aguda i els seus graus el dia de l'ingrés, així com la necessitat de suport amb diürètic o diàlisi. Es compara la necessitat de tractament amb insulina entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen. Els resultats es mostren en la Taula 40.

No es troben diferències estadísticament significatives en la presència d'insuficiència renal aguda, però si hi ha un augment significatiu del risc en els pacients que tenen un grau d'insuficiència renal més alt (KDIGO3). No es troben diferències significatives segons la necessitat d'insulina el dia de l'ingrés. En la Figura 22 es descriu el nombre de pacients afectes d'insuficiència renal aguda, segons el grau i la mortalitat a UCIP.

**Taula 40. Comparació dels valors i suports renals i metabòlics el dia de l'ingrés entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen.**

	No sobreviuen n = 28	Sobreviuen n = 38	p
Insuficiència renal aguda	11	11	0,435
KDIGO1	3	8	0,331
KDIGO2	2	2	1,00
KDIGO3	6	1	<b>0,036</b>
Diàlisi	4	1	0,154
Furosemida	17	17	0,58
Insulina	5	4	0,47

Abreviatures: KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*.



**Abreviatures:** *KDIGO*: Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

**Figura 22.** Relació entre el grau d'insuficiència renal a l'ingrés i la mortalitat a UCIP.

### 5- Patologia neurològica

Es compara la presència d'alteració del nivell de consciència, l'escala de Glasgow i la presència de convulsions els dia de l'ingrés entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen a l'UCIP. Els resultats es mostren en la Taula 41. No es troben diferències estadísticament significatives en l'afectació neurològica el dia de l'ingrés entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen.

**Taula 41. Comparació dels valors i clínica neurològica a l'ingrés entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen.**

	No sobreviuen n = 28	Sobreviuen n = 38	P
Alteració Glasgow	15	15	0,32
Glasgow (mediana)	14	15	0,27
Convulsions	3	8	0,33

### 6- Patologia infecciosa

Es compara la presència de patologia infecciosa el dia de l'ingrés a UCIP entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen. Els resultats es mostren en la Taula 42. No es troben diferències estadísticament significatives en la presència d'infecció ni el tipus d'infecció.

**Taula 42. Comparació en la patologia infecciosa a l'ingrés entre els pacients que sobreviuen i els que no.**

	No sobreviuen n = 28	Sobreviuen n = 38	P
Infecció	22	24	0,278
Virus	17	15	0,135
Bactèries	9	9	0,577
Fongs	4	3	0,443
Xoc sèptic	5	3	0,269

### 9.2.7. Anàlisi multivariant dades a l'ingrés a UCIP

Per determinar quines variables poden influir en la supervivència del pacient trasplantat en el dia d'ingrés a la UCIP s'ha realitzat un anàlisi multivariant de les variants que han mostrat significació estadística en l'anàlisi univariant. Les variables que mostren significació estadística en l'anàlisi multivariant es descriuen en la Taula 43.

**Taula 43. Anàlisi multivariant factors que augmenten els risc de mortalitat a l'ingrés a UCIP.**

Variable	Odds Ratio	p
<b>O-PRISM</b>	8,162	<b>0,004</b>
<b>KDIGO 3</b>	6,008	<b>0,014</b>

**Abreviatures:** **KDIGO:** *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*, **O-PRISM:** *Oncologic Pediatric Risk of Mortality*.

Les variables que han demostrat significació estadística en l'anàlisi multivariant a l'ingrés han estat el valor en l'escala O-PRISM i el grau màxim d'insuficiència renal aguda (Grau 3 de l'escala KDIGO).



### 9.3. Resultats durant l'estada a la UCIP.

#### 9.3.1. Resultats anàlisi de dades durant l'estada a UCIP

Es descriu en aquest apartat les pitjors puntuacions de les principals variables analítiques recollides durant l'evolució dels 66 ingressos que han sofert els 54 pacients analitzats. Els resultats es mostren en la Taula 44.

**Taula 44. Dades analítiques durant l'estada a UCIP.**

<b>Hemoglobina, xifra més baixa (g/l)</b>		<b>Leucòcits, xifra més baixa (<math>\times 10^9/l</math>)</b>	
Mitjana $\pm$ DE	74,07 $\pm$ 15,53	Mitjana $\pm$ DE	1,72 $\pm$ 3,06
Mediana (RIQ)	76 (67,75-83,25)	Mediana (RIQ)	0,41 (0,02-1,90)
<b>Hemoglobina, xifra més alta (g/l)</b>		<b>Leucòcits, xifra més alta (<math>\times 10^9/l</math>)</b>	
Mitjana $\pm$ DE	116,37 $\pm$ 13,91	Mitjana $\pm$ DE	94,62 $\pm$ 24,34
Mediana (RIQ)	116 (108,75-125)	Mediana (RIQ)	91 (82,25-119,25)
<b>Plaquetes, xifra més baixa (<math>\times 10^9/l</math>)</b>		<b>Sodi, xifra més baixa (mmol/l)</b>	
Mitjana $\pm$ DE	24,65 $\pm$ 40,21	Mitjana $\pm$ DE	133,3 $\pm$ 4,03
Mediana (RIQ)	10,0 (4,75-24,50)	Mediana (RIQ)	134 (131-136)
<b>Plaquetes, xifra més alta (<math>\times 10^9/l</math>)</b>		<b>Sodi, xifra més alta (mmol/l)</b>	
Mitjana $\pm$ DE	92,23 $\pm$ 70,91	Mitjana $\pm$ DE	147,09 $\pm$ 7,92
Mediana (RIQ)	81,0 (39,5-119,5)	Mediana (RIQ)	144,5 (142-153)
<b>Potassi, xifra més baixa (mmol/l)</b>		<b>Clor, xifra més alta (mmol/l)</b>	
Mitjana $\pm$ DE	2,96 $\pm$ 0,47	Mitjana $\pm$ DE	111,40 $\pm$ 7,96
Mediana (RIQ)	2,95 (2,59-3,27)	Mediana (RIQ)	110,0 (105-115)
<b>Potassi, xifra més alta (mmol/l)</b>		<b>Magnesi, xifra més alta (mmol/l)</b>	
Mitjana $\pm$ DE	5,06 $\pm$ 0,89	Mitjana $\pm$ DE	0,96 $\pm$ 0,59
Mediana (RIQ)	5,06 (4,32-5,59)	Mediana (RIQ)	0,88 (0,80-1,02)

<b>Calci, xifra més alta (mmol/l)</b>		<b>Bicarbonat, xifra més alta (mmol/l)</b>	
Mitjana ± DE	2,26 ± 0,29	Mitjana ± DE	23,55 ± 15,12
Mediana (RIQ)	2,27 (2,12-2,46)	Mediana (RIQ)	20,20 (16,0-27,85)
<b>Glicèmia, xifra més alta (mmol/l)</b>		<b>Excés de base, xifra més alta (mmol/l)</b>	
Mitjana ± DE	11,06 ± 4,78	Mitjana ± DE	-4,17 ± 8,76
Mediana (RIQ)	9,95 (7,75-12,07)	Mediana (RIQ)	-4,80 (-10,82-3,10)
<b>Urea, xifra més alta (mmol/l)</b>		<b>Proteïnes a orina, xifra més alta (g/l)</b>	
Mitjana ± DE	20,24 ± 13,52	Mitjana ± DE	3,21 ± 6,27
Mediana (RIQ)	17,60 (8,07-28,8)	Mediana (RIQ)	0,54 (0,20-3,27)
<b>Creatinina, xifra més alta (umol/l)</b>		<b>Relació Proteïna/Creatinina a orina, xifra més alta (mg/mmol creatinina)</b>	
Mitjana ± DE	90,94 ± 63,86	Mitjana ± DE	4842,05 ± 14863,67
Mediana (RIQ)	65,00 (49,00-114,75)	Mediana (RIQ)	365,9 (113,5-1233,6)
<b>Bilirubina, xifra més alta (umol/L)</b>		<b>INR, xifra més alta</b>	
Mitjana ± DE	142,92 ± 228,69	Mitjana ± DE	1,77 ± 1,26
Mediana (RIQ)	33,50 (10,79-109,0)	Mediana (RIQ)	1,36 (1,10- 1,93)

**Abreviatures:** DE: desviació estàndard, RIQ: rang interquartil.

A continuació es descriuen alguns dels paràmetres analítics, patologies i tractaments que s'administren durant l'ingrés a UCIP.

## 1- Respiratoris:

### 1.1. Suports i paràmetres respiratoris durant l'ingrés a UCIP

En la majoria dels ingressos s'administra suport amb oxigen (97%). S'apliquen cànules d'alt flux en trenta-dos dels ingressos i ventilació mecànica no invasiva en vint-i-nou (43,9%). Trenta-tres ingressos (50%) precisen intubació oro traqueal i connexió a ventilació mecànica, dotze administració d'òxid nítric inhalat i setze ventilació d'alta freqüència. Quaranta-cinc dels ingressos reben suport respiratori amb ventilació mecànica invasiva o no invasiva una mitjana de 21,6 dies amb una desviació estàndard de 24,48 dies. La mediana de dies de suport respiratori és de 13 dies. Els trenta tres ingressos que precisen intubació orotraqueal tenen una mitjana de duració de la intubació de 24,03 dies amb una desviació estàndard de 24,98 dies. S'ha pogut determinar la relació entre la saturació parcial d'oxigen i la concentració d'oxigen en seixanta tres pacients. La mitjana d'aquesta relació en la nostra sèrie és de 201,96 amb una desviació estàndard de 126,46. La mediana és de 161. Degut a que no en tots els pacients s'ha realitzat una punció arterial, només s'ha pogut determinar la relació entre la pressió parcial d'oxigen i la concentració d'oxigen en vint-i-nou pacients. La mitjana d'aquesta relació és de 110,10 amb una desviació estàndard de 68,29, la mediana és de 77,0.

En la Taula 45 es descriuen els suports i paràmetres respiratoris durant l'ingrés a UCIP.



Taula 45. Suports Respiratoris i paràmetres respiratoris durant l'ingrés a UCIP

Oxigen		Ventilació mecànica invasiva	
Si	64 (97%)	Si	33 (50,0%)
No	2 (3%)	No	33 (50,0%)
Cànules d'alt flux		Òxid Nítric inhalat	
Si	32 (48,5%)	Si	12 (18,2%)
No	34 (51,5%)	No	54 (81,8%)
Ventilació mecànica no invasiva		Ventilació d'alta freqüència	
Si	29 (43,9%)	Si	16 (24,2%)
No	37 (56,1%)	No	50 (75,8%)
Relació $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$ (n=63)		Relació $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (n=29)	
Mitjana $\pm$ DE	201,96 $\pm$ 126,47	Mitjana $\pm$ DE	110,10 $\pm$ 68,29
Mediana (RIQ)	161,0 (91-323)	Mediana (RIQ)	77,0 (61,0-142,5)
Dies de suport respiratori (VNI+VMC) (n=45)		Dies d'intubació orotraqueal (n=33)	
Mitjana $\pm$ DE	21,60 $\pm$ 24,48	Mitjana $\pm$ DE	24,03 $\pm$ 24,98
Mediana (RIQ)	13,0 (5-30,5)	Mediana (RIQ)	13,0 (9-32,5)

**Abreviatures:** DE: desviació estàndard,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ : relació entre la pressió parcial d'oxigen arterial i la concentració d'oxigen, RIQ: rang interquartil,  $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$ : relació entre la saturació arterial d'oxigen i la concentració d'oxigen, VNI: ventilació mecànica no invasiva, VMC: ventilació mecànica convencional.

### 1.2.Patologia respiratòria durant l'ingrés a UCI Pediàtrica.

Durant l'ingrés a UCIP, trenta pacients es diagnostiquen d'edema pulmonar sense patologia cardíaca associada, vint-i-un pacients pateixen una pneumònia, vint-i-dos una síndrome de destret respiratori, nou bronquiolitis obliterant, vuit una hemorràgia pulmonar i quatre pneumotòrax. En la Taula 46 es descriuen les patologies respiratòries i la seva freqüència durant l'ingrés a UCIP. En la Figura 23 es mostren les patologies respiratòries més freqüents.

Taula 46. Patologia respiratòria durant l'ingrés a UCIP			
<b>Síndrome de destret respiratori agut</b>		<b>Bronquiolitis obliterant</b>	
Si	22 (33,3%)	Si	9 (13,6%)
No	44 (66,6%)	No	57 (86,4%)
<b>Edema pulmonar sense disfunció miocàrdica</b>		<b>Pneumotòrax</b>	
Si	30 (46,5%)	Si	4 (6,1%)
No	36 (53,5%)	No	62 (93,9%)
<b>Hemorràgia pulmonar</b>		<b>Pneumònia</b>	
Si	8 (12,1%)	Si	21 (31,8%)
No	58 (87,9%)	No	45 (68,2%)

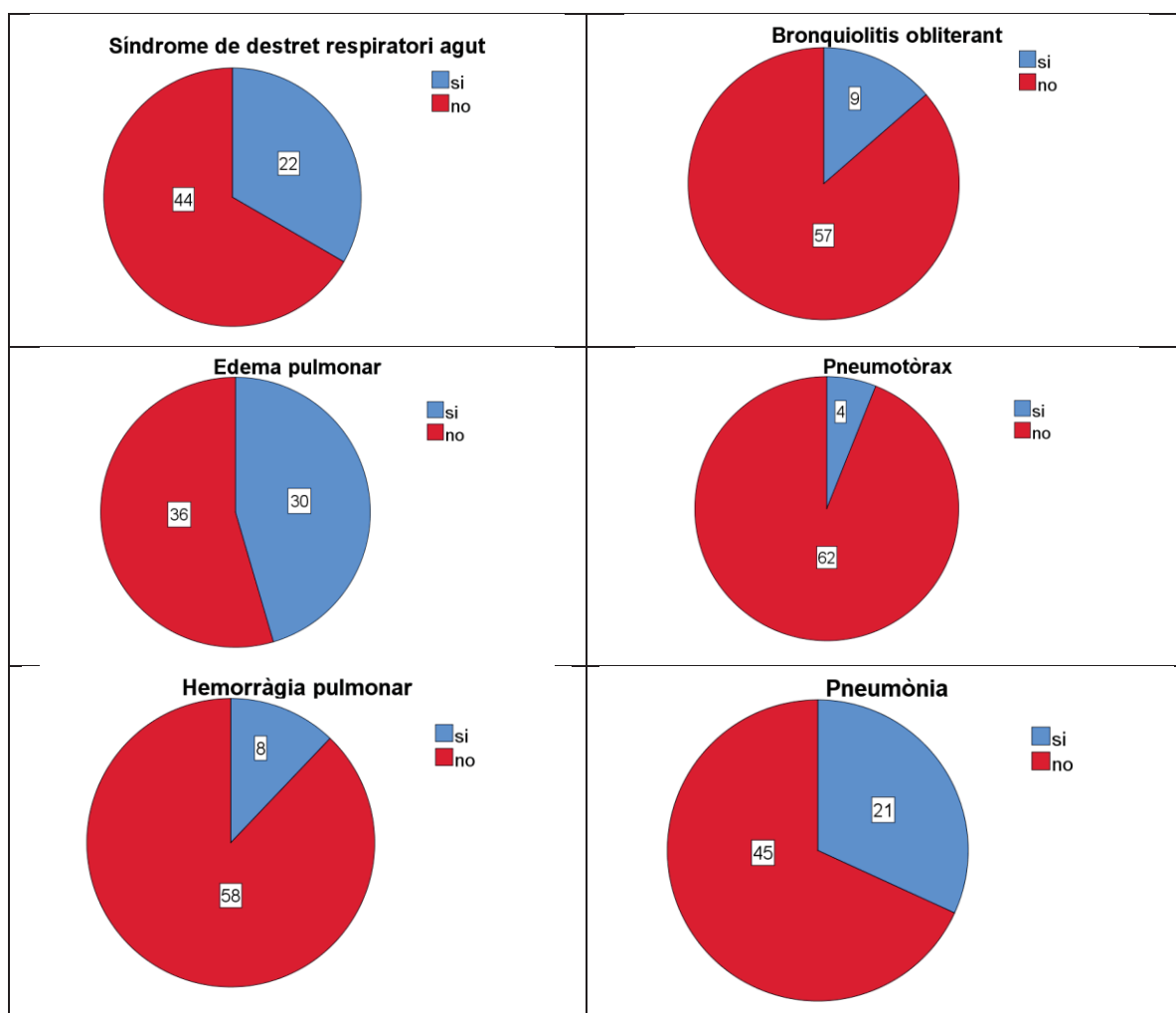


Figura 23 . Patologia respiratòria durant l'ingrés a UCIP.

## 2- Hemodinàmic:

### 2.1. Suports i paràmetres hemodinàmics durant l'ingrés a UCIP.

Vint-i-nou pacients precisen suport amb fàrmacs vasoactius durant l'ingrés a UCIP. La mitjana i desviació estàndard en l'*score* inotròpic és de  $9,79 \pm 13,76$ . Tretze pacients precisen massatge cardíac, disset pateixen algun tipus d'arrítmia i en dotze es detecta vessament pericàrdic. Trenta-nou pacients compleixen criteris de xoc: disset hemorràgic, quinze sèptic i set cardiogènic.

En la Taula 47 es descriuen els suports i paràmetres hemodinàmics durant l'ingrés a UCIP.

Taula 47. Suports i paràmetres hemodinàmics durant l'ingrés a UCIP

<b>Massatge cardíac</b>		<b>Suport inotròpic o vasoactiu</b>	
Si	13 (19,7%)	Si	29 (%)
No	53 (80,3%)	No	37 (%)
<b>Score inotròpic</b>		<b>Dies de suport inotròpic o vasoactiu</b>	
Mitjana ± DE	94,97 ± 108,09	Mitjana ± DE	9,79 ± 13,76
Mediana (RIQ)	50 (15-185)	Mediana (RIQ)	6 (3-12,5)
<b>Xoc cardiogènic</b>		<b>Xoc hemorràgic</b>	
Si	7 (10,6%)	Si	17 (26,2%)
No	59 (89,4%)	No	48 (73,8%)
<b>Xoc sèptic</b>		<b>Arrítmies</b>	
Si	15 (22,7%)	Si	17 (25,8%)
No	51 (77,3%)	No	49 (74,2%)
<b>Vessament pericàrdic</b>			
Si	12 (18,2%)		
No	54 (81,8%)		

Abreviatures: DE: desviació estàndard, RIQ: rang interquartil.

### 3- Patologia renal durant l'ingrés a UCI Pediàtrica:

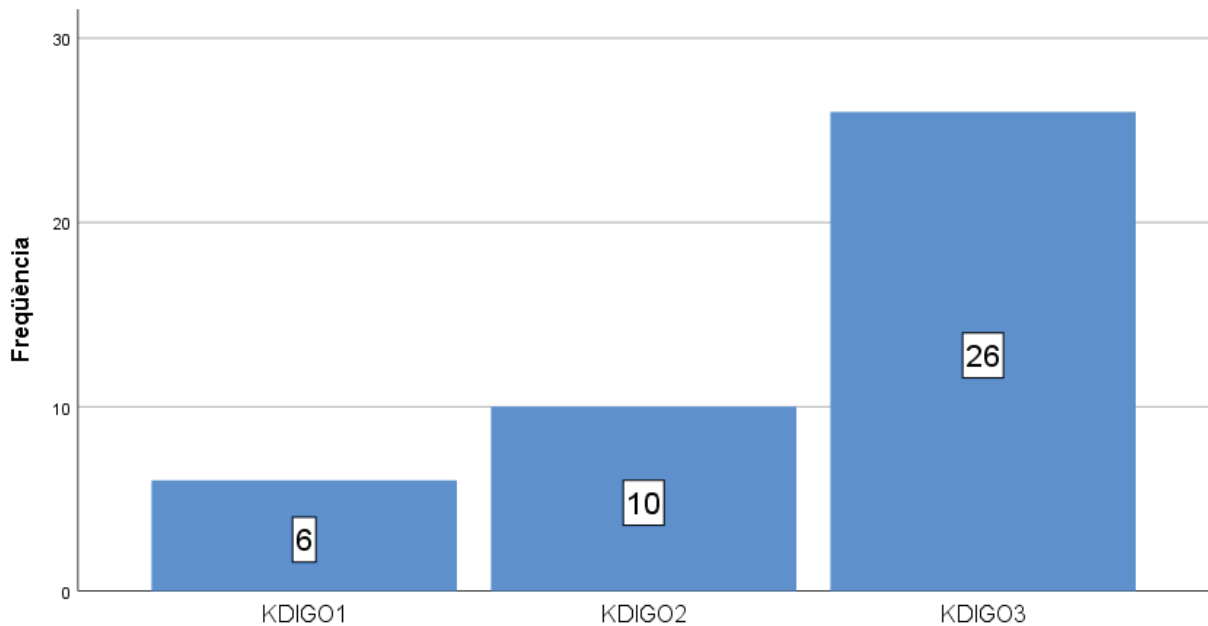
#### 3.1.Suports i paràmetres de funció renal i metabòlics durant l'estada a UCIP.

Vint-i-set pacients tenen una insuficiència renal aguda durant l'ingrés a UCIP. Sis amb un grau KDIGO 1, deu amb un grau KDIGO 2 i vint-i-sis amb un grau KDIGO 3. Vint-i-set pacients precisen inici de tècniques de diàlisi (40,9%). En vint-i-tres es realitza hemodiafiltració veno-venosa continua, en un pacient es realitza diàlisi convencional i en tres pacients es combina la tècnica continua amb la diàlisi convencional. La durada mitjana i la desviació estàndard dels dies d'hemodiafiltració és de  $19,56 \pm 18,14$  dies. En la Taula 48 i en la Figura 24 es descriuen els suports renals i metabòlics. Vint-i-set pacients precisen tractament amb insulina per hiperglucèmia durant l'estada a UCIP. La durada mitjana i la desviació estàndard del dies de tractament amb insulina és de  $15,96 \pm 21,06$  dies.

**Taula 48. Suports i paràmetres de funció renal i metabòlics durant l'ingrés a UCIP**

Fallo renal agut		Diàlisi	
Si	42 (63,6%)	Si	27 (40,9%)
No	24 (36,4%)	No	39 (59,1%)
KDIGO 1	6 (14,3%)	<b>Dies de diàlisi (n=27)</b>	
KDIGO 2	10 (23,8%)	Mitjana $\pm$ DE	19,56 $\pm$ 18,14
KDIGO 3	26 (61,9%)	Mediana (RIQ)	13 (6-25)
		Tècnica continua	23 (85,18%)
		D. convencional	1 (3,7%)
		Contínua + convencional	3 (11,12%)
Insulina		Dies d'Insulina (n=27)	
Si	27 (40,9%)	Mitjana $\pm$ DE	15,96 $\pm$ 21,06
No	39 (59,1%)	Mediana (RIQ)	6 (2-20)

**Abreviatures:** DE: desviació estàndard, **KDIGO:** *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*: **RIQ:** rang interquartil.



Abreviatures: **KDIGO**: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*.

**Figura 24. Estratificació del grau màxim d'insuficiència renal aguda durant l'ingrés a UCIP.**

#### 4- Patologia neurològica durant l'ingrés a UCIP:

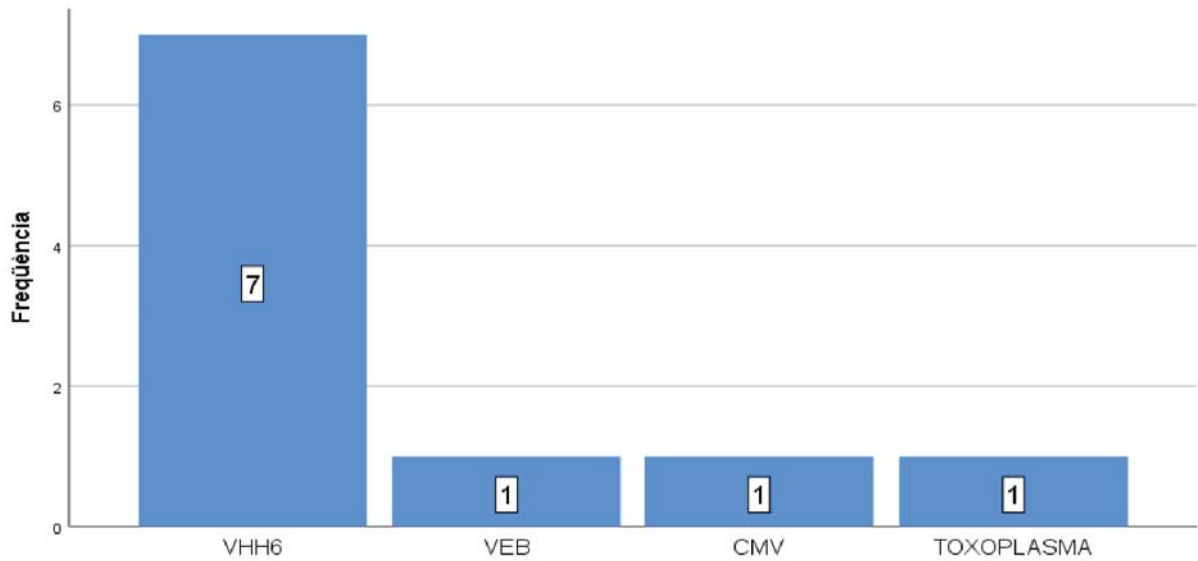
##### 4.1.Paràmetres de valoració neurològica durant l'ingrés a UCIP.

Cinquanta pacients presenten algun grau d'alteració del nivell de consciència durant l'ingrés a la UCIP. Dotze tenen convulsions i quatre pateixen un estat convulsiu. La mitjana i desviació estàndard del Glasgow durant l'ingrés és de  $8,83 \pm 5,36$ . La mediana és de 10. Trenta-un pacients tenen un Glasgow inferior a 8, vuit pacients tenen un Glasgow entre 9 i 12 i onze pacients tenen un Glasgow entre 13 i 14. Quatre pacients pateixen una hemorràgia cerebral i onze una infecció en el sistema nerviós central. El germen aïllat amb més freqüència és el virus herpes humà tipus 6. Altres gèrmens aïllats són citomegalovirus en un pacient, virus Epstein-Barr en un altre i toxoplasma en un altre. En la Figura 25 es mostren els gèrmens aïllats al líquid cefalorraquidi dels pacients amb infeccions al sistema nerviós central.

En la Taula 49 es descriuen els paràmetres de valoració neurològica durant l'ingrés a UCIP.

<b>Taula 49. Paràmetres de valoració neurològica durant l'ingrés a UCIP</b>			
<b>Glasgow (pitjor dada durant l'ingrés)</b>		<b>Glasgow (pitjor dada durant l'ingrés)</b>	
Mitjana $\pm$ DE	8,83 $\pm$ 5,36	Glasgow < 8	31 (47%)
Mediana (RIQ)	10 (3-14,25)	Glasgow 9-12	8 (12,1%)
		Glasgow 13-14	11 (16,6%)
		Glasgow 15	16 (24,3%)
<b>Convulsions</b>		<b>Estat convulsiu</b>	
Si	12 (18,2%)	Si	4 (6,1%)
No	54 (81,8%)	No	62 (93,9%)
<b>Hemorràgia cerebral</b>		<b>Infeccions al SNC</b>	
Si	4 (6,1%)	Si	11 (16,7%)
No	62 (93,9%)	No	55 (83,3%)
<b>PRES</b>			
Si	6 (9,1%)		
No	60 (90,9%)		

**Abreviatures:** DE: desviació estàndard, **PRES:** síndrome d'encefalopatia posterior reversible, **RIQ:** rang interquartil.



Abreviatures: **VHH6**: virus herpes humà tipus 6, **VEB**: virus Epstein-Barr, **CMV**: citomegalovirus.

**Figura 25. Gèrmens causants de les infeccions al sistema nerviós central.**

## 5- Patologia infecciosa durant l'ingrés a UCIP:

### 5.1. Paràmetres de valoració infecciosa durant l'ingrés a UCIP.

Cinquanta-vuit pacients presenten una infecció durant l'ingrés a la UCIP (87,9%). Quaranta-vuit són infeccions víriques, essent citomegalovirus el virus més freqüent. Trenta-quatre tenen infeccions bacterianes, vint-i-un infeccions fúngiques i un pacient pateix una infecció parasitària. Quinze pacients compleixen criteris de xoc sèptic durant l'ingrés.

En la Taula 50 es descriuen els paràmetres de valoració infecciosa durant l'ingrés a UCIP.



Taula 50. Paràmetres de valoració infecciosa durant l'ingrés a UCIP

**Infeccions durant l'ingrés**

Si	58 (87,9%)
No	8 (12,1%)

**Xoc Sèptic**

Si	15 (22,7%)
No	51 (77,3%)

**Infeccions víriques**

Si	48 (72,7%)
No	18 (27,3%)

**Infeccions bacterianes**

Si	34 (51,5%)
No	32 (48,5%)

**Infeccions fúngiques**

Si	21 (31,8%)
No	45 (68,2%)

**Infeccions parasitàries**

Si	1 (1,5%)
No	65 (98,5%)

Fong levaduriforme	12 (57,1%)
Fong filamentós	9 (42,9%)

Toxoplasma	1 (100%)
------------	----------

### 9.3.2. Comparació de dades durant l'estada a UCIP entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen.

Es comparen diferents variables durant l'estada a la UCI pediàtrica entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen.

#### 1- Scores clínics.

Es compara la mediana de la puntuació en les escales pronòstiques (O-PRISM, pSOFA i PELOD-2) cada dos dies durant els primers catorze dies d'ingrés a UCIP.

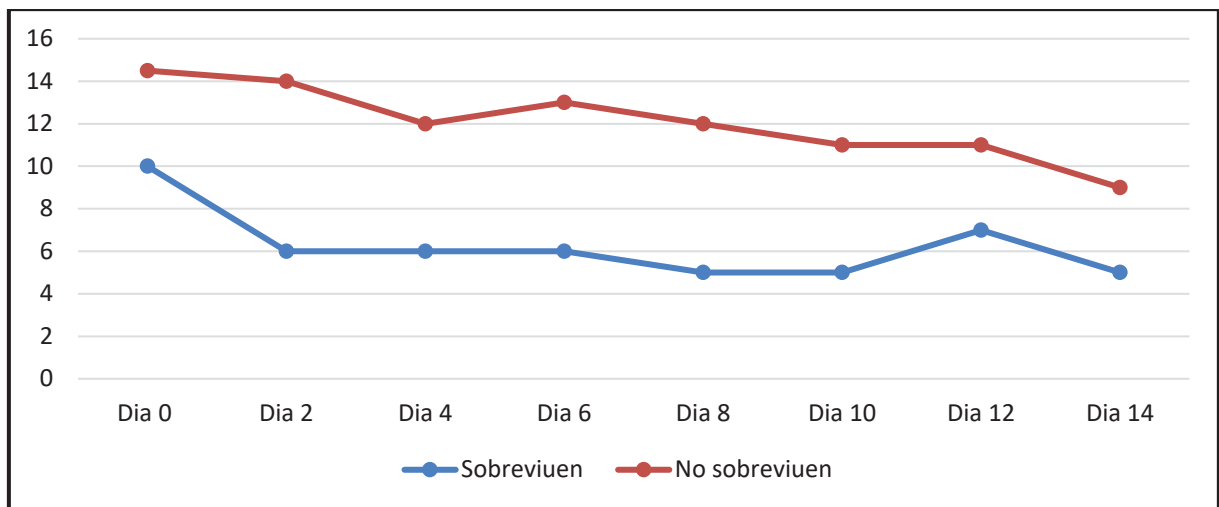
#### 1.1.Escala O-PRISM

Es comparen les medianes de les puntuacions en l'escala O-PRISM entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen. Es troben diferències estadísticament significatives en les medianes de les puntuacions durant els primers dotze dies d'ingrés. Els pacients que són èxits a UCIP tenen puntuacions més altes en aquesta escala. Els resultats es mostren en la Taula 51 i en la Figura 27.

**Taula 51. Comparació de les medianes de l'escala O-PRISM entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen durant els primers 14 dies.**

	No sobreviuen n = 28	Sobreviuen n = 38	P
O-PRISM dia 0	14,50	10	<b>0,018</b>
O-PRISM dia 2	14	6	<b>&lt; 0,001</b>
O-PRISM dia 4	12	6	<b>&lt; 0,001</b>
O-PRISM dia 6	13	6	<b>&lt; 0,001</b>
O-PRISM dia 8	12	5	<b>&lt; 0,001</b>
O-PRISM dia 10	11	5	<b>0,001</b>
O-PRISM dia 12	11	7	<b>0,050</b>
O-PRISM dia 14	9	5	0,059

Abreviatures: O-PRISM: *Oncologic Pediatric Risk of Mortality*.



**Figura 26. Comparació de les medianes de l'escala O-PRISM entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen durant els primers 14 dies.**

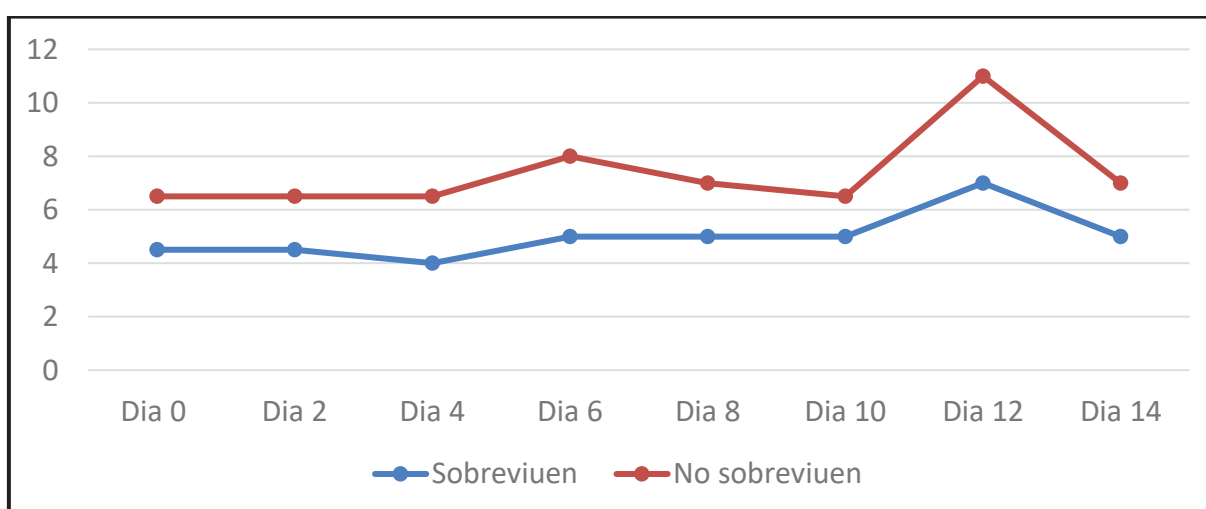
### 1.2.Escala pSOFA

Es comparen les medianes de les puntuacions en l'escala pSOFA entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen. Es troben diferències estadísticament significatives en les medianes de les puntuacions durant els primers catorze dies d'ingrés. Els pacients que són èxits a UCIP tenen puntuacions més altes en aquesta escala. Els resultats es mostren en la Taula 52 i en la Figura 27.

**Taula 52. Comparació de les medianes de l'escala pSOFA entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen durant els primers 14 dies.**

	No sobreviuen n = 28	Sobreviuen n = 38	P
pSOFA dia 0	6,5	4,5	<b>0,018</b>
pSOFA dia 2	6,5	4,5	<b>&lt; 0,001</b>
pSOFA dia 4	6,5	4	<b>0,001</b>
pSOFA dia 6	8	5	<b>0,001</b>
pSOFA dia 8	7	5	<b>0,001</b>
pSOFA dia 10	6,5	5	<b>0,001</b>
pSOFA dia 12	11	7	<b>0,018</b>
pSOFA dia 14	9	5	<b>0,012</b>

Abreviatures: pSOFA: *Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score*.



**Figura 27. Comparació de les medianes de l'escala pSOFA entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen durant els primers 14 dies.**

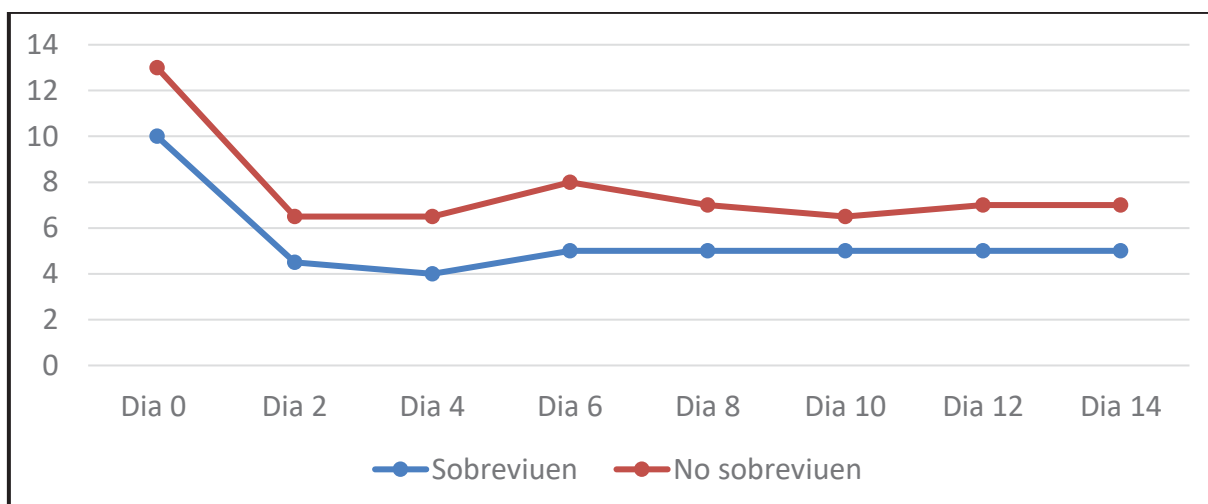
### 1.3.Escala PELOD

Es comparen les medianes de les puntuacions en l'escala PELOD entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen. Es troben diferències estadísticament significatives en les medianes de les puntuacions durant els primers deu dies d'ingrés. Els pacients que són èxits a UCIP tenen puntuacions més altes en aquesta escala. Els resultats es mostren en la Taula 53 i en la Figura 28.

**Taula 53. Comparació de les medianes de l'escala PELOD entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen durant els primers 14 dies.**

	No sobreviuen n = 28	Sobreviuen n = 38	P
PELOD dia 0	13	10	<b>0,010</b>
PELOD dia 2	6,5	4,5	<b>0,003</b>
PELOD dia 4	6,5	4	<b>0,002</b>
PELOD dia 6	8	5	<b>0,009</b>
PELOD dia 8	7	5	<b>0,013</b>
PELOD dia 10	6,5	5	<b>0,030</b>
PELOD dia 12	7	5	0,526
PELOD dia 14	6	5	0,435

Abreviatures: PELOD: *Pediatric Logistic Organ Dysfunction*.



**Figura 28. Comparació de les medians de l'escala PELOD entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen durant els primers 14 dies.**

## 2- Valoració respiratòria

### 2.1. Suports Respiratoris:

Es compara la necessitat de suports respiratoris ( ventilació invasiva, no invasiva, cànules d'alt flux, ventilació d'alta freqüència, necessitat d'òxid nítric inhalat ) i la mediana de la puntuació en paràmetres respiratoris (relació entre la saturació d'oxigen i la concentració d'oxigen, dies d'intubació, dies de ventilació mecànica no invasiva i dies de suport respiratori) entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen. Els resultats es mostren el la Taula 54.

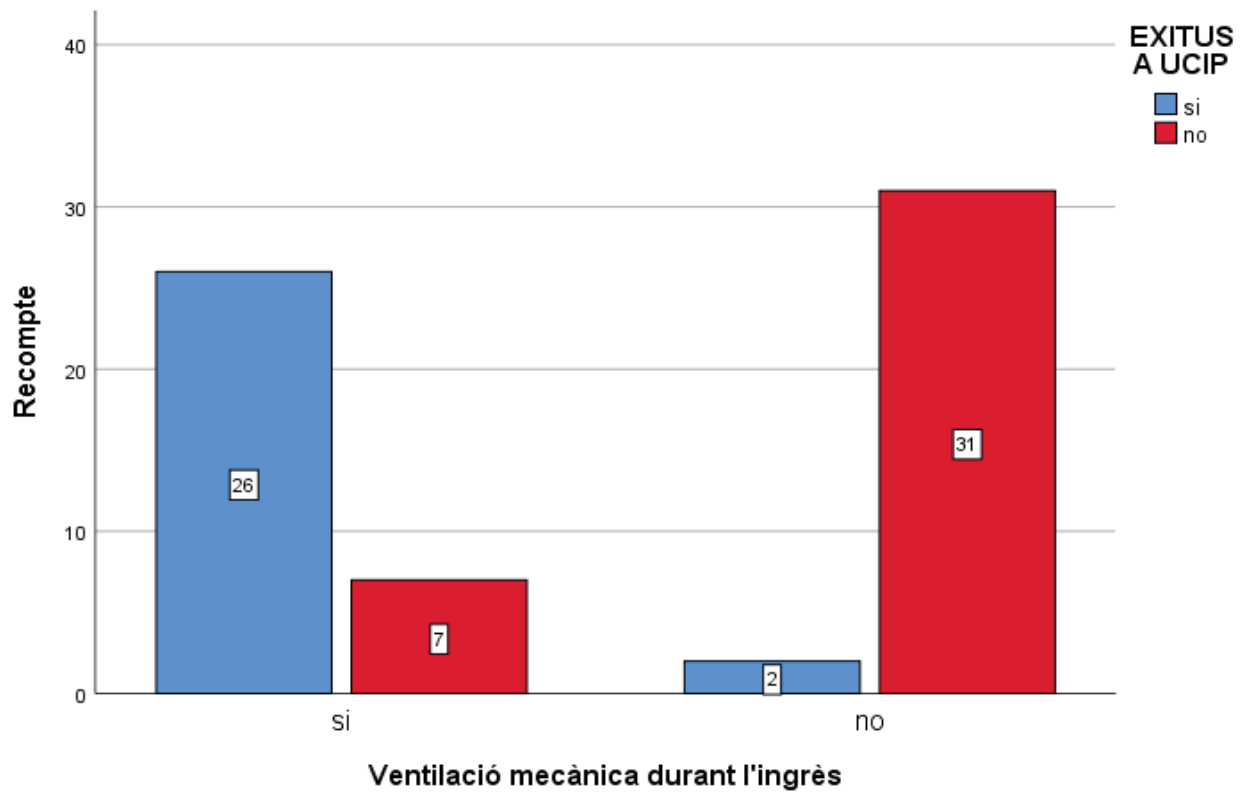
Els pacients que precisen ventilació mecànica invasiva, no invasiva, administració d'òxid nítric inhalat o ventilació d'alta freqüència tenen una mortalitat significativament més alta. També es troba una diferència significativa segons els dies de suport respiratori. Els pacients que no sobreviuen tenen una durada del suport respiratori significativament més alta. No es troben diferències significatives en els dies de ventilació mecànica encara que si una tendència en la que els pacients que no sobreviuen precisen més dies de ventilació mecànica.

En la Figura 29 es relaciona la necessitat de ventilació mecànica durant l'ingrés amb l'èxitus a UCIP.

**Taula 54. Comparació dels valors i suports respiratoris els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen.**

	No sobreviuen n = 28	Sobreviuen n = 38	p
Ventilació mecànica invasiva	26	7	< 0,001
Ventilació mecànica no invasiva	19	10	0,001
Cànules d'alt flux	15	17	0,619
Ventilació alta freqüència	15	1	< 0,001
Òxid nítric inhalat	11	1	< 0,001
SatO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mediana)	89,5	323	0,004
Dies de suport respiratori (mediana)	17,5	5	0,005
Dies de ventilació mecànica no invasiva	3	5	0,527
Dies de ventilació mecànica invasiva	13,5	5	0,146

Abreviatures: SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relació entre la saturació arterial d'oxigen i la concentració d'oxigen



**Figura 29. Relació entre la mortalitat i la ventilació mecànica durant l'ingrés a UCIP.**

## 2.2. Patologia respiratòria:

Es compara la patologia respiratòria diagnosticada durant l'ingrés a UCIP entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen. Els pacients que pateixen una pneumònia, una síndrome de destret respiratori, un pneumotòrax o una hemorràgia pulmonar tenen una mortalitat significativament més alta. No es troben diferències significatives en els pacients que pateixen una bronquiolitis obliterant ni els pacients amb edema pulmonar no cardiogènic. Els resultats es mostren en la Taula 55.



**Taula 55. Comparació de la patologia respiratòria entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen.**

	No sobreviuen n = 28	Sobreviuen n = 38	P
<b>Pneumònia</b>	13	8	<b>0,036</b>
<b>SDRA</b>	19	3	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Bronquiolitis obliterant</b>	6	3	0,153
<b>Edema pulmonar</b>	13	17	1,00
<b>Pneumotòrax</b>	4	0	<b>0,028</b>
<b>Hemorràgia pulmonar</b>	7	1	<b>0,008</b>

Abreviatures: SDRA: síndrome de destret respiratori agut.

### 3- Valoració Hemodinàmica

#### 3.1. Suports hemodinàmics:

En tretze pacients s'ha realitzat massatge cardíac efectiu. Cap d'ells sobreviu en el seguiment. Es compara la necessitat de suport vasoactiu, així com la mediana dels dies que precisen tractament i la mediana de l'*score* inotròpic entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen. Els resultats es descriuen en la Taula 56. La necessitat de suport vasoactiu es significativament més alta en els pacients que no sobreviuen respecte als pacients que sobreviuen. Tot i que el valor de l'*score* inotròpic és més alt en els pacients que no sobreviuen respecte als que sobreviuen, aquesta diferència no arriba a ser significativa. El mateix succeeix amb els dies de suport inotròpic. Els pacients que no sobreviuen precisen més dies de suport inotròpic que els pacients que no sobreviuen però aquesta diferència no arriba a ser significativa.

En la Figura 30 es representa la relació entre la mortalitat i la necessitat de suport vasoactiu.

Taula 56. Comparació dels valors i suports hemodinàmics durant l'ingrés a UCIP entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen.

	No sobreviuen n = 28	Sobreviuen n = 38	P
Massatge cardíac	13	0	< 0,001
Suport vasoactiu	23	6	< 0,001
Score inotròpic (mediana)	60,00	16,00	0,131
Dies de suport inotròpic (mediana)	22	7	0,101

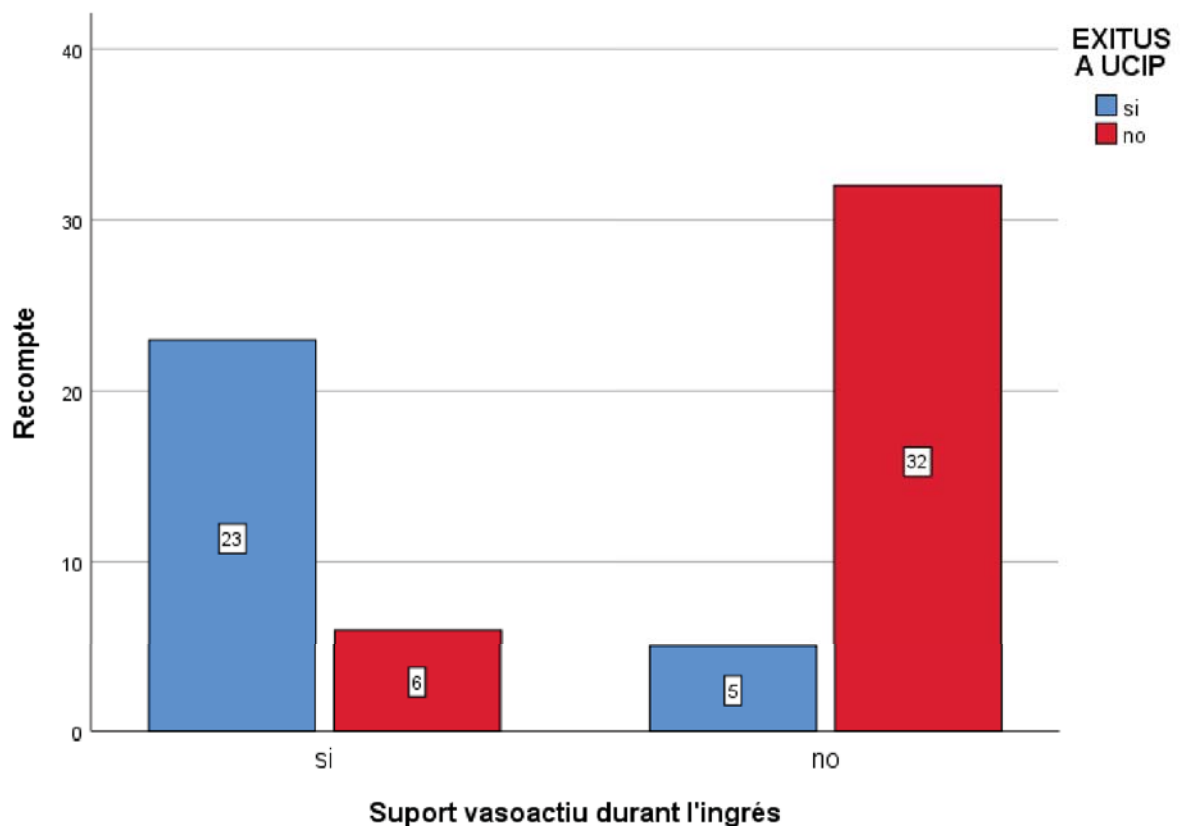


Figura 30. Relació entre la mortalitat i necessitat de suport inotròpic/vasoactiu durant l'ingrés.

### 3.2. Patologia hemodinàmica:

Es compara la patologia hemodinàmica diagnosticada durant l'ingrés a UCIP entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen. Els pacients que pateixen un xoc sèptic, xoc hemorràgic o una arrítmia durant l'ingrés tenen una mortalitat significativament més alta. No es troben diferències significatives en l'evolució dels pacients que pateixen un xoc cardiogènic ni en els pacients amb vessament pericàrdic. Els resultats es descriuen en la Taula 57.

**Taula 57. Comparació de la patologia hemodinàmica entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen.**

	No sobreviuen n = 28	Sobreviuen n = 38	p
Xoc cardiogènic	5	2	0,125
Xoc Sèptic	11	4	<b>0,008</b>
Xoc hemorràgic	16	1	<b>&lt; 0,001</b>
Vessament pericàrdic	5	7	1,00
Arrítmies	14	3	<b>&lt; 0,001</b>

### 4- Suports metabòlics i renals

Es compara la presència d'insuficiència renal aguda i el seu grau màxim durant l'ingrés a UCIP, així com la necessitat de suport amb diàlisi entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen. Els resultats es mostren en la Taula 58.

Els pacients que no sobreviuen tenen més insuficiència renal de forma significativa respecte als que no sobreviuen. Quan s'analitza el grau d'insuficiència renal, es troben diferències significatives en el grau 3 de l'escala KDIGO. No es troben diferències en els graus baixos d'insuficiència renal. Els pacients que no sobreviuen precisen de forma significativa més tècniques de diàlisi que els pacients que no sobreviuen. No es troben diferències en els dies de diàlisi.

En la Figura 31 es descriu el nombre de pacients afectes d'insuficiència renal aguda, segons el grau i la mortalitat a UCIP.

Es compara la necessitat d'insulina durant l'ingrés així com la mediana dels dies d'insulinoteràpia entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen. Els pacients que són èxits precisen més insulinoteràpia i més dies de tractament de forma significativa. En la Figura 32 es descriu el nombre de pacients que precisen insulina en la relació amb la mortalitat a UCIP.

Taula 58. Comparació dels valors i suports metabòlics i renals entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen.

	No sobreviuen n = 28	Sobreviuen n = 38	P
Insuficiència renal aguda	24	18	<b>0,002</b>
KDIGO1	1	5	0,068
KDIGO2	4	6	0,281
KDIGO3	19	7	<b>0,011</b>
Diàlisi	19	8	<b>&lt; 0,001</b>
Dies de diàlisi (mediana)	13	16	0,979
Insulina	16	11	<b>0,026</b>
Dies d'insulina (mediana)	11,5	3	<b>0,05</b>

Abreviatures: KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

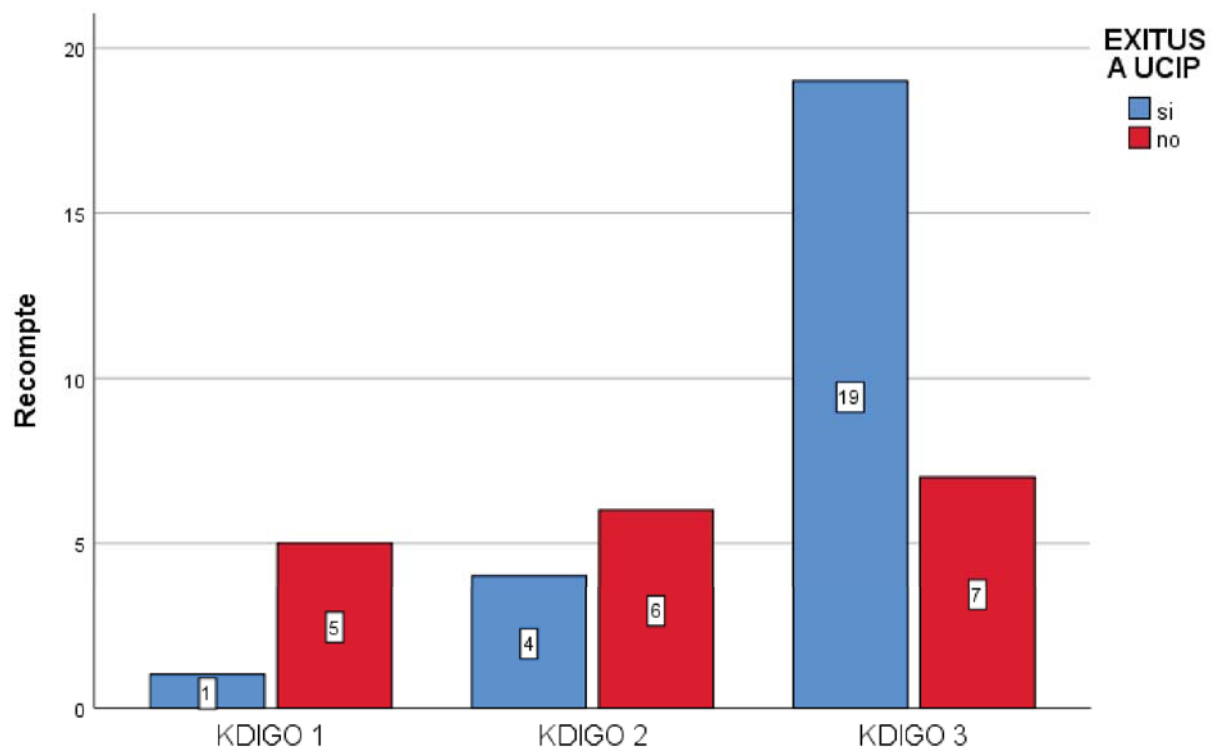
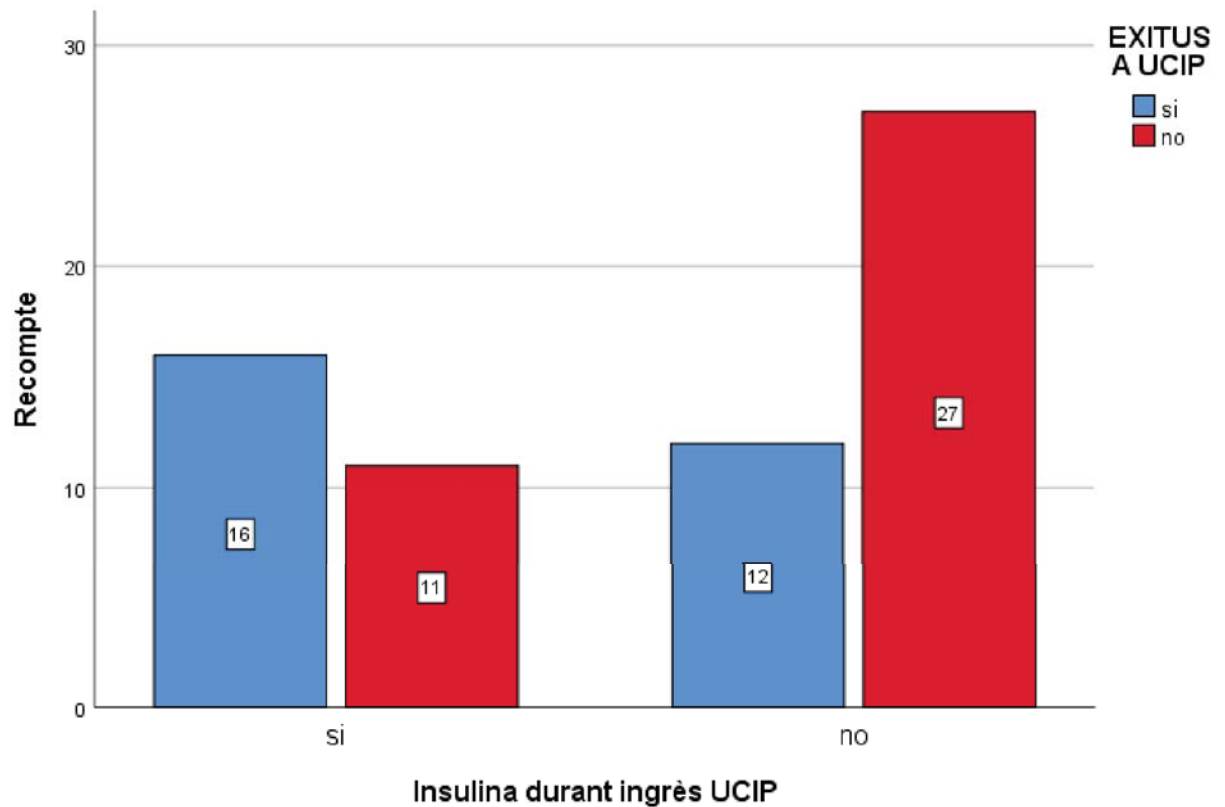


Figura 31. Relació entre la mortalitat i el grau d'insuficiència renal durant l'ingrés.



**Figura 32. Relació entre la mortalitat i la necessitat d'insulina durant l'ingrés.**

### 5- Patologia neurològica

Es compara la mediana de l'escala de Glasgow, la presència de convulsions o estat convulsiu, les infeccions en el SNC i la presència d'hemorràgies en el SNC entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen a l'ingrés en UCIP. Els resultats es mostren en la Taula 59. Es troba diferència significativa en la mediana del Glasgow, els pacients que són èxits tenen un Glasgow més baix que els que sobreviuen, i en la presència d'hemorràgies en el SNC. Cap pacient que hagi patit una hemorràgia cerebral durant l'estada a UCIP sobreviu. No es troben diferències en mortalitat en els pacients que pateixen infeccions en el sistema nerviós central ni en els que pateixen convulsions.

**Taula 59. Comparació de la patologia neurològica durant l'ingrés a UCIP entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen.**

	No sobreviuen n = 28	Sobreviuen n = 38	P
Glasgow (mediana)	3	14	< 0,001
Infecció SNC	7	4	0,182
Convulsions	5	7	1,00
Estat convulsiu	2	2	1,00
Hemorràgia cerebral	4	0	0,028
PRES	2	4	1,00

**Abreviatures:** PRES: síndrome d'encefalopatia posterior reversible, SNC: sistema nerviós central.

## 6- Patologia infecciosa

Es compara la presència de patologia infecciosa durant l'ingrés a UCIP entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen. Els resultats es mostren en la Taula 60. En la nostra sèrie la presència d'una infecció ja sigui vírica, bacteriana o fúngica s'ha relacionat amb augment de la mortalitat de forma significativa.

**Taula 60. Comparació en la patologia infecciosa durant l'ingrés a UCIP entre els pacients que sobreviuen i els que no.**

	No sobreviuen n = 28	Sobreviuen n = 38	p
Infecció	28	30	0,017
Virus	27	21	< 0,001
Bactèria	20	14	0,007
Fong	14	7	0,008
Xoc sèptic	14	4	0,001

### 9.3.3 Anàlisi multivariant dades durant l'estada a UCIP

Per determinar quines variables poden influir en la mortalitat durant l'ingrés a UCIP del pacient trasplantat s'ha realitzat un anàlisi multivariant de les variants que han mostrat significació estadística en l'anàlisi univariant. Les variables que mostren significació estadística en l'anàlisi multivariant es descriuen en la Taula 61.

**Taula 61. Anàlisi multivariant dels factors de risc de mortalitat durant l'ingrés a UCIP.**

Variable	Odds Ratio	p
Pitjor Glasgow durant l'ingrés	10,704	0,001
Infecció vírica durant l'ingrés	9,284	0,001

Les variables que han demostrat significació estadística en l'anàlisi multivariant durant l'ingrés a UCIP han estat el pitjor Glasgow durant l'ingrés i la infecció vírica durant l'estada a UCIP.





## 10. FORTALESES

La principal fortalesa d'aquest estudi és l'ampli conjunt de variables considerades, el que condueix a conclusions significatives sobre alguns factors de risc, curs clínic i patrons de disfunció d'òrgans dels pacients trasplantats que requereixen l'ingrés a UCIP. A més, les nostres dades reflecteixen el coneixement acumulatiu d'aquest tema, oferint l'experiència del nostre enfoc específic liderat per una persona amb gran coneixement del tema, la Dra. Badell.

La recollida de dades s'ha realitzat per un únic investigador, el doctorand d'aquesta tesi, el que dona homogeneïtat a la recollida de dades.

L'escàs nombre d'aquests tipus de publicacions en població pediàtrica també suposa una fortalesa del nostre estudi, especialment en l'absència d'estudis que valorin l'evolució dels *scores* pronòstics durant l'estada a la UCIP.



## 11. LIMITACIONS

Les principals limitacions del nostre estudi són el seu disseny d'un únic centre, la seva naturalesa retrospectiva i la seva mida relativament petita.

El fet de tractar-se d'un únic centre suposa una limitació en el nombre de pacients reclutats, però també la lògica idiosincràsia en la selecció de pacients inclosos i en els protocols d'actuació, tan en la Unitat de Transplantament com en la UCIP, el que suposa una certa dificultat en l'extrapolació dels resultats a altres centres.

Es conegut que la recollida retrospectiva de dades té les seves limitacions com per exemple la possible inexactitud de la codificació diagnòstica, l'infraregistre de malalties o el biaix en la percepció entre professionals, però serveixen per estudiar malalties o processos poc freqüents com el nostre motiu d'estudi.

Es cert que quan més gran és el tamany de la mostra, més gran és la precisió de l'estudi i les seves conclusions, però en patologies tan poc prevalents moltes vegades el tamany mostral no es tan gran com voldríem.

També hem considerat una limitació de l'estudi la duració cronològica de la recollida de dades durant 10 anys, això ha provocat que es comparin dades entre pacients durant una dècada en la que s'han produït canvis en el maneig d'algunes patologies durant l'estada a UCIP i en alguns protocols d'acondicionament.



## 12. DISCUSIÓ

En les últimes dècades, les millores en els resultats en els TPH han ampliat progressivament les indicacions d'aquest procediment a un gran nombre de malalties malignes i no malignes . No obstant això, molts pacients que es sotmeten a un TPH poden desenvolupar complicacions que precisin ingrés a la UCIP. Tot i la millora del suport a les unitats de cures intensives, la taxa de mortalitat d'aquests pacients continua sent elevada. L'objectiu del nostre estudi és valorar globalment el curs clínic dels nens que requereixen ingrés a la UCIP després d'un trasplantament de progenitors hematopoètics i establir uns factors de risc per a la mortalitat, amb la intenció d'ajudar als clínics en establir els millors tractaments i intentar millorar la supervivència.

Aquest estudi avalua els resultats obtinguts en 54 pacients pediàtrics sotmesos a un trasplantament de progenitors hematopoètics que precisen ingrés a la unitat de cures intensives pediàtriques. És un estudi unicèntric, observacional, retrospectiu, descriptiu i analític. S'han aconseguit reunir un nombre considerable de pacients tenint en compte que es tracta de malalties i complicacions amb baixa prevalença en la població infantil.

En el nostre centre entre Gener del 2008 i Desembre del 2017, s'han realitzat 132 trasplantaments al·logènics de progenitors hematopoètics en 112 pacients dels que han precisat ingrés a la unitat de cures intensives 54 (40,9%), aquest percentatge d'ingrés es similar al descrit en la literatura prèviament on el percentatge d'ingrés es situa entre el 17 i el 40% [148], [149], [152]. A diferència d'altres estudis, en la nostra cohort només estan inclosos els pacients que ingressen a UCI per condicions que amenacen la vida, hem exclòs de l'estudi aquells pacients que precisen ingrés a UCIP per seguiment postoperatori o altres causes no

greus. D'altra banda, en la Unitat de trasplantament del nostre centre s'inicien mesures de suport intensives inicials si són precises (com l'ús de les cànules d'alt flux), reservant exclusivament l'ingrés a UCIP per a pacients que requereixin tractament més invasiu o seguiment més freqüent.

L'edat mitjana de trasplantament en la nostra cohort és de 5,47 anys i respecte al sexe dels pacients, 30 són nens i 24 són nenes. El sexe masculí ha demostrat en alguns estudis ser un factor de risc per ingressar a UCIP [162]. Aquests autors suggereixen que aquest fet podria explicar-se perquè ser un nen és un factor de risc de recaiguda en la leucèmia aguda limfoblàstica i per tant, hi hauria una major proporció de nens que reben un TPH al·logènic en segona remissió complerta. En el nostre estudi ingressen a UCIP més nens que nenes i tenen una mortalitat més alta però sense arribar a diferències significatives.

L'edat amb la que es realitza el trasplantament també influeix sobre el pronòstic. En la nostra cohort, els pacients de més edat han tingut pitjor pronòstic, sense mostrar-se significatiu. En altres estudis, com el de Chima *et al.* [4] descriuen que els pacients que són èxits tenen una edat mitjana superior als que sobreviuen (8,8 anys vs. 6,5 anys), encara que la diferència d'edat tampoc es va mostrar estadísticament significativa ( $p=0,3$ ).

El motiu de trasplantament és arrel d'una malaltia neoplàsica en 34 casos (63%) i de tipus no-neoplàsica en 20 casos (37%). Les malalties neoplàsiques són: neoplàsies hematològiques ( $n = 33$ ) i tumor sòlid ( $n = 1$ ). Les malalties no-neoplàsiques són: immunodeficiències primàries ( $n = 10$ ), aplàsies medul·lars ( $n = 3$ ), hemoglobinopaties ( $n = 2$ ), errors congènits del metabolisme ( $n = 5$ ). Segons altres autors, Diaz *et al.* [157] i Zinter *et al.* [164] ) la variable prèvia al trasplantament que influeix més significativament en que el pacient desenvolupi

complicacions que precisin cures intensives és la malaltia subjacent, sent les malalties metabòliques, les immunodeficiències i els tumors sòlids les de més risc. En la nostre sèrie són les neoplàsies hematològiques les que motiven més ingressos.

Respecte al tipus de TPH, quaranta nou (72,1%) van ser de donant no emparentat (trenta sis no presentaven identitat HLA i en tretze l' HLA era idèntic) i dinou van ser a partir de donants familiars o emparentats (27,9%). Entre aquests últims, sis van ser a partir d'un familiar HLA idèntic i tretze van ser d'un familiar no idèntic o haploidèntics. Comparat amb altres sèries, la nostra té una proporció d'haploidèntics molt més alta que la reportada a la literatura amb el major risc associat de complicacions en aquest tipus de trasplantament. Tot i això, en el nostre grup no s'ha trobat diferències estadísticament significatives en la mortalitat en funció del tipus de donant, del tipus d'acondicionament, en l'ús de clofarabina prèvia, en l'ús de radioteràpia corporal ni en l'ús de depleció T *ex-vivo*.

En relació amb les complicacions derivades del trasplantament, tots els pacients han presentat toxicitat hematològica (100%), la majoria dels pacients (92,64%) han presentat una complicació infecciosa, sent les infeccions víriques, especialment la reactivació de CMV que ha estat la més freqüent. El 67,6% dels trasplantaments presenten algun grau de malaltia empelt contra receptor aguda i el 10% crònica. Setze pacients han presentat un fracàs d'implant.

En la nostra sèrie, cap complicació derivada del trasplantament ha demostrat que la seva presència empitjori el pronòstic del pacient durant l'ingrés a UCIP. En la literatura, la malaltia empelt contra receptor (MECR) és la complicació més greu que es pot produir després d'un trasplantament al·logènic de progenitors hematopoètics [60] i s'associa a un augment de la



mortalitat en els pacients que precisen ingrés a UCIP [157]. En la nostra població estudiada no s'ha demostrat que aquesta complicació augmenti la mortalitat, ni tan sols en les formes més greus. El fracàs d'implant també està descrit com una complicació greu en el pacient trasplantat [204]. Es caracteritza per pancitopènia i immunosupressió, de manera que hi ha condicions adequades per a infeccions greus amb una elevada taxa de mortalitat. En la nostra sèrie la presència de fracàs de l'implant no ha demostrat augment significatiu de la mortalitat.

La presència de microangiopatia trombòtica ha estat definida a la literatura com una complicació devastadora en el pacient trasplantat [205]. Un dels principals problemes que planteja aquesta entitat és que els seus criteris diagnòstics, així com la seva fisiopatologia i tractament segueixen sent un repte. En la nostra sèrie tampoc s'han pogut trobar diferències significatives en la mortalitat en els pacients que presenten aquesta complicació.

S'aconsegueix quimera total en quaranta-nou dels seixanta-vuit trasplantaments i en sis s'aconsegueix quimeres parcials entre el 82-95%. S'aconsegueix l'implant leucocitari amb una mitjana i desviació estàndard de  $18,61 \pm 6,90$  dies.

La supervivència actuarial global de la sèrie de pacients és del 41,7% amb una mitjana de seguiment de 11,35 anys. Altres autors com Díaz *et al.* [157] van analitzar la supervivència dels pacients que van ingressar UCIP, entre 1993 i 2001, aconseguint una supervivència a tres anys de seguiment del 15 per cent. González-Vicent *et al.* [162] ho van fer entre 1998 i 2002, i van estimar que la probabilitat de supervivència a 3 anys de seguiment va ser del  $24,2 \pm 7\%$ . En aquesta millora de la supervivència pot influenciar les millores en la profilaxi per a la síndrome de l'empelt, la identificació precoç d'infeccions i el tractament anticipat, l'augment de l'ús d'acondicionament de menor intensitat i la millor manipulació de l'inòcul. Pillon *et al.* [159]

descriuen una supervivència a 90 dies del 34,3% (24.8-47.4%) en la seva cohort de l'Hospital de Pàdua entre 1998 i 2015 i Balit *et al.* [152] van publicar al 2016 una supervivència més alta (fins del 75% dels ingressos i dels 57% dels pacients) en la seva cohort de 206 pacients entre l'any 2000-2011. Aquesta és una supervivència més alta, però si s'analitza la cohort, s'inclouen 91 trasplantaments autòlegs en el que la supervivència i l'evolució descrita és clarament diferent. Per últim, Zinter *et al.* [189] han publicat al 2020 una sèrie americana que inclou 936 pacients que precisen 1532 ingressos a UCIP en la que descriuen una mortalitat global a l'alta del 28,5% (25,7%-31,5%) que augmenta al 44% en els pacients que han precisat ventilació mecànica, del 56,1% en els pacients que han precisat tècniques de diàlisi i del 77,8% en els pacients que han precisat oxigenació per membrana extracorpòrea (ECMO). Es tracta d'una supervivència global realment alta, però els mateixos autors descriuen com a limitació, en la seva publicació, el fet que potser s'ha infraestimat degut als pacients que es traslladen a una altre estància hospitalària per a realitzar extubacions terminals o acompanyar en el final de vida. En el nostre centre els pacients que han precisat durant aquest temps adequació de l'esforç terapèutic durant l'estada a la UCIP no s'han traslladat a cap altra estància i han estat ubicats al llit d'intensius fins el final de vida.

Les complicacions que motiven l'ingrés a UCIP normalment es produeix entre els 2 i 5 mesos després del trasplantament. El moment d'ingrés a UCIP s'ha relacionat amb la mortalitat. En la nostra sèrie, la mitjana de temps transcorregut des del dia de la infusió dels progenitors hematopoètics i el dia d'ingrés a la UCIP és de 123 dies, mediana 32 dies. El moment en el que es produeix l'ingrés a la UCIP depèn de la causa que el desencadena. Els pacients que ingressen per dificultat respiratòria en el context d'una síndrome de l'empelt van ingressar abans que els pacients que van precisar ingrés per complicacions més tardanes com la

---

leucoencefalopatia posterior reversible o la bronquiolitis obliterant associada a la malaltia empelt contra receptor crònica.

Les causes més freqüents d'admissió varien en funció de les sèries, però la majoria coincideixen en que les més freqüents són les complicacions pulmonars, seguides del xoc sèptic i els trastorns neurològics. En el nostre grup també la principal causa d'ingrés va ser la insuficiència respiratòria en vint-i-vuit dels ingressos (42,5%), però en segon lloc trobem la patologia neurològica en quinze (22,8%) i és en tercer lloc que es descriu el trastorn hemodinàmic en catorze (21,2%).

Els pacients tenen a l'ingrés a UCIP un augment significatiu del pes; a més l'increment d'aquest pes a l'ingrés a UCIP és més gran en els pacients que sobreviuen. Sembla doncs que l'increment de pes abans de l'ingrés a UCIP pugui ser un factor protector. Això podria estar relacionat amb millor resposta al tractament deplectiu. En la literatura trobem un estudi en el que es relaciona el balanç positiu amb l'augment de la mortalitat en els pacients trasplantats afectes d'un destret respiratori agut. Zinter *et al.* ho analitzen el tercer dia d'ingrés a la UCIP. Els pacients que tenen un destret respiratori agut a l'ingrés a UCIP i durant els primers tres dies tenen balanços de líquids positius, tenen un augment significatiu de la mortalitat [206]. No hem trobat a la literatura anàlisis d'augment de pes, balanços positius el dia de l'ingrés a la UCIP.

La mitjana del valor O-PRISM dels pacients que van ingressar UCIP va ser de 12,97, del valor PRISM III de 16,17, el de pSOFA de 5,67, el de PIM-3 del 14,81% i el de PELOD de 12,89. Aquestes dades indiquen que els pacients que van ingressar a UCIP eren pacients greus. A més hi ha diferències estadísticament significatives en les medianes dels pacients que sobreviuen

i els que són èxits a UCIP. Els pacients que són èxits tenen a l'ingrés uns valors significativament més alts en els *scores* que els que sobreviuen. Comparant la nostra sèrie amb altres poblacions de la literatura, la nostra sèrie sembla una població a l'ingrés d'alt risc:

- Schneider *et al.* van mostrar en la seva publicació de l'any 2002 que valors a l'ingrés en l'escala O-PRISM per sobre de 10 augmenta la mortalitat [174], el mateix que va publicar Gonzalez-Vincent *et al.* l'any 2005 [162]. La nostra població té a l'ingrés una mitjana en el valor d'O-PRISM de 12,97, el que denota que es tracta d'un grup d'alt risc de mortalitat.
- Balit *et al.* van trobar valors estadísticament diferents en els *scores* PELOD i PRISM III a l'ingrés entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen a l'estada a UCIP en la seva publicació de l'any 2016 [152]. La mitjana en el valor PELOD a l'ingrés en la seva sèrie va ser de 11 i del valor PRISM III de 12. La nostra sèrie té valors a l'ingrés més alts en les dues puntuacions.
- Zinter-Logan *et al.* , publiquen una sèrie a l'any 2020 amb mitjanes en el valor PRISM III a l'ingrés de 9 [189]. La nostra població té una mitjana a l'ingrés força més alta (16,17) el que denota més gravetat.
- El valor de PIM-3 en la nostra població es relaciona amb una mortalitat estimada del 14,81%. PIM-3 infraestima la mortalitat real d'aquests tipus de pacients. Això concorda amb altres publicacions de la literatura, com la publicació de Lee-Jung *et al.* del 2017, en la que van validar PIM-3 en l'ingrés a UCIP en la població general, però no van poder validar l'escala per a la població hemato-oncològica ja que infravalorava la mortalitat [207]. Tomaske-Bosk *et al.* en la seva publicació del 2003 també van demostrar un

mal rendiment de la puntuació PIM-3 en la predicció de la mortalitat de pacients trasplantats [208].

- No podem comparar la gravetat clínica de la nostra població amb la d'altres sèries publicades en les que utilitzen *scores* clínics diferents: Kan i Ying en la seva publicació de l'any 2016 [188] van calcular el *Pediatric Critical illness score*.

De fet, cada centre adopta els seus propis criteris d'ingrés a UCIP, sense que existeixin publicats criteris estandarditzats. Faraci *et al.* [156] van publicar l'any 2016 un estudi retrospectiu per determinar els factors de risc per entrar a la UCIP en pacients amb malalties malignes i no malignes. Es recullen les dades entre l'any 1999 i l'any 2010. A partir de l'any 2005, van establir en el seu estudi criteris estandarditzats per a l'ingrés a UCIP. Els pacients que van precisar ingrés abans del 2005 tenien pitjor pronòstic que els que ingressen després d'aquesta data. Això suggereix que la cooperació més eficient entre els intensivistes i els metges de les Unitats de Trasplantament, amb l'objectiu d'establir criteris d'entrada a la UCIP en aquest tipus de pacients, podrien millorar la seva supervivència.

En l'anàlisi univariant de la nostra sèrie s'han trobat característiques clíniques/analítiques relacionades de forma significativa amb l'augment de mortalitat.

En quant a la valoració respiratòria, les característiques que han mostrat augment de mortalitat de forma significativa són la relació entre la saturació d'oxigen i la concentració d'oxigen ( $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$ ), la necessitat de ventilació mecànica invasiva i la necessitat de ventilació mecànica no invasiva el dia de l'ingrés.

Altres estudis ja han demostrat que un dels indicadors pronòstics de mortalitat més útils per establir l'evolució d'un pacient sotmès a un trasplantament de progenitors hematopoètics que precisi ingrés a UCIP, és la gravetat de la insuficiència respiratòria [149], [160], [161]. La nostra sèrie també confirma aquesta afirmació, els pacients que són èxits tenen una relació  $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$  significativament més baixa (insuficiència respiratòria hipoxèmica més greu) i es relaciona amb un augment de la mortalitat significativa l'ús de ventilació mecànica invasiva el dia de l'ingrés i l'ús de ventilació mecànica no invasiva. En canvi, Ushay *et al.* en la publicació del 2018 no va trobar diferències estadísticament significatives en el valor de  $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$  entre els pacients que sobreviuen a l'ingrés a UCIP i en els que no sobreviuen [209].

En la nostra sèrie, no s'ha trobat relació significativa entre la mortalitat i la necessitat de ventilació d'alta freqüència o d'òxid nítric inhalat el dia de l'ingrés segurament pel baix nombre de pacients, però cap dels 3 pacients que precisen aquests suports el dia de l'ingrés sobreviu.

En quant a la valoració hemodinàmica, les característiques clíniques que han mostrat augment de mortalitat de forma significativa són la necessitat de suport vasoactiu/inotròpic el dia de l'ingrés i la mediana en el *score* inotròpic.

Estudis previs ja han relacionat la inestabilitat hemodinàmica el dia de l'ingrés com a factor de risc d'augment de la mortalitat en el pacients trasplantats que precisen ingrés a la UCIP [160]. Balit *et al.* descriuen en la seva sèrie que el 50% del pacients precisen suport inotròpic o vasoactiu el dia de l'ingrés a UCIP i relacionen aquesta necessitat amb un augment significatiu de la mortalitat. Pillon *et al.* [159] no troben relació amb el número de vasoactius/inotròpics

---

necessaris el dia de l'ingrés amb l'augment de la mortalitat, però no calculen l'*score* inotròpic que ha estat validat prèviament per ser utilitzat i poder homogeneïtzar les dades.

En quant a la valoració renal, la característica clínica que ha mostrat augment de mortalitat de forma significativa és el grau màxim de dany renal agut el dia de l'ingrés (KDIGO 3).

Estudis previs ja han demostrat que el dany renal agut és una complicació freqüent després del trasplantament de progenitors hematopoètics i s'associa a una major morbiditat i mortalitat [107] [210], [211] . En la nostra sèrie no s'ha pogut relacionar la necessitat de diàlisi amb l'augment de la mortalitat el dia de l'ingrés segurament pel baix nombre de pacients que precisen aquesta tècnica a l'ingrés, tot i que dels cinc pacients que precisen diàlisi el dia de l'ingrés només un sobreviu.

En l'estudi multivariant les dues variables de les dades de l'ingrés que han demostrat una diferència estadísticament significativa han estat l'O-PRISM i el grau màxim de dany renal agut (KDIGO3).

En la nostra sèrie, ja hem comentat que la mitjana en el valor d'O-PRISM a l'ingrés es de 12,97, el que denota que es tracta d'un grup d'alt risc de mortalitat amb una odds ratio en l'anàlisi multivariant de 8. La possibilitat de morir després de presentar un dany renal agut grau 3 el dia de l'ingrés és 6 vegades superior a la dels que no ho presenten.

Amb l'objectiu de millorar l'evolució dels pacients ingressats a la nostra unitat, tenim la intenció d'establir unes indicacions clares d'ingrés a la UCIP dels pacients sotmesos a un trasplantament de progenitors hematopoètic. Les indicacions s'estableixen en l'Annex 1.

---

En aquest treball també s'ha analitzat dades clíniques i analítiques durant tota l'estada a UCIP.

S'han trobat diferències estadísticament significatives en l'evolució dels *scores* clínics entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen, tant en l'evolució de l'O-PRISM, de la pSOFA i del PELOD. Schneider *et al.* ja van estudiar al 2002 l'evolució del *score* O-PRISM durant l'estada a la UCIP [174]. Van analitzar l'evolució de l'O-PRISM en els dies 7,14,21,28 i 35 de l'ingrés, trobant diferències significatives a l'ingrés i a partir dels 14 dies. No hem trobat altres estudis en els que es compari l'evolució del *scores* clínics durant l'estada a la UCIP, creiem que valorar aquesta evolució podria ser útil en la pràctica clínica.

Diversos estudis han publicat que la principal complicació que motiva l'ingrés a la UCIP d'aquest tipus de pacients és la patologia respiratòria. La causa més freqüent d'ingrés per patologia respiratòria és la pneumònia, seguida de l'hemorràgia pulmonar difusa. Les infeccions virals i fúngiques són freqüents en aquest tipus de pacients.

En el nostre estudi la principal patologia respiratòria que es presenta en els nostres pacients és l'edema pulmonar sense disfunció miocàrdica, seguit del destret respiratori agut (SDRA) i de la pneumònia. Altres complicacions respiratòries descrites són la bronquiolitis obliterant, l'hemorràgia pulmonar i els pneumotòrax. En el grup analitzat sembla que el fet de tenir edema pulmonar no cardiogènic, no modifica el risc de mortalitat, però si que ho fa la pneumònia, la síndrome de destret respiratori, la presència d'un pneumotòrax i l'hemorràgia pulmonar. Aquestes quatre patologies es mostren en l'anàlisi univariant com factor de risc per a la mortalitat. En el nostre estudi també es mostren com factors de risc significatius, durant l'estada a UCIP, la necessitat de ventilació mecànica (invasiva, no invasiva, alta freqüència), l'ús de l'òxid nítric inhalat i els dies de ventilació mecànica.



Rowan *et al.* publiquen en el 2019 una cohort de 222 pacients procedents de 12 centres que van complir criteris de SDRA amb mortalitats entre el 40 i el 77% [149]. No van trobar diferències en la relació entre la  $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$  entre els que sobreviuen i els que no sobreviuen. En la nostra sèrie hem descrit una incidència de SDRA del 33% amb una mortalitat en aquests pacients del 85%. Es tracta de pacients molt greus en els que quatre presenten com a complicacions de la ventilació mecànica un pneumotòrax i set pacients presenten una hemorràgia pulmonar. En la nostra sèrie, si hem trobat diferències significatives en la relació  $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$  entre els que sobreviuen i els que no sobreviuen durant l'estada a UCIP.

En la nostra població precisen intubació el 50% dels ingressos i aquests presenten una supervivència del 61% dels intubats. En la literatura es descriuen unes taxes similars amb una necessitat de ventilació mecànica entre els 63-75% i una mortalitat entre el 60,4% i el 68,8% dels pacients intubats [149] [44] [212].

En el 43,9% dels pacients s'ha emprat la ventilació mecànica no invasiva i en el 48,5% les cànules d'alt flux. Generalment, s'accepta que una intervenció precoç en el cas d'una insuficiència respiratòria aguda hipoxèmica pot ser útil per evitar requeriments més agressius com la intubació orotraqueal i la ventilació mecànica. Hilbert *et al.* [213] al 2001 van ser els primers a descriure l'impacte protector de la ventilació mecànica no invasiva precoç en els pacients immunodeprimits. No obstant, en el seu estudi s'inclouen pacients heterogenis amb una població majoritàriament sotmesa a quimioteràpia per a càncers hematològics, però poques vegades (al voltant del 30%) amb pacients després del trasplantament. En el 2008, Pancera *et al.* [214] van rescatar pacients immunodeprimits de la ventilació mecànica gràcies a la ventilació mecànica no invasiva, i aconsellaven el seu us els pacients sempre que no associessin fallida multiorgànica, fallida cardíaca o xoc sèptic. En el 2010, Squadrone [215]

---

demostra en el seu estudi en 20 pacients que la ventilació no invasiva precoç disminueix el risc de progressió de la lesió pulmonar aguda. En el 2012, Wermke *et al.* van publicar diferències en la proporció de pacients que precisen ser intubats si s'administra ventilació no invasiva precoç [216]. En la nostra població, la ventilació mecànica no invasiva ha mostrat un augment significatiu del risc de mortalitat, no així l'ús de cànules d'alt flux.

En la nostra sèrie la mitjana de dies de ventilació mecànica és de 24,03 dies amb una desviació estàndard de 24,98 dies. Es tracta d'una sèrie amb una durada llarga de dies de ventilació mecànica, segurament donada l'alta incidència de destret respiratori agut.

El trasplantament de progenitors hematopoètics és un factor de risc independent ben conegut, tant pel risc d'ingrés a UCIP com per l'augment del risc de mortalitat que suposa. Aquest risc s'incrementa si el pacient ingressa afecte d'una infecció, per inestabilitat hemodinàmica o per insuficiència respiratòria [160]. La inestabilitat hemodinàmica és un estat fisiològic en el que el sistema cardiocirculatori no és capaç de proporcionar una adequada perfusió als teixits. Es tracta d'una emergència mèdica que precisa una actuació ràpida i sistemàtica per poder millorar el seu pronòstic. En la nostra sèrie el 43,9% dels pacients precisen suport inotròpic o vasoactiu durant l'estada a la UCIP amb un *score* inotròpic alt (mitjana 94,97, mediana 50) i una mitjana de 9,79 dies. Disset pacients pateixen una arrítmia i tretze pacients precisen massatge cardíac. En l'anàlisi univariant durant l'estada a UCIP la necessitat de massatge cardíac i la necessitat de suport inotròpic/vasoactiu s'han mostrat com un factor de risc de mortalitat. De la mateixa manera també ha mostrat un augment significatiu del risc de mortalitat patir un xoc sèptic o hemorràgic i la presència d'arrítmies durant l'estada a UCIP.

La incidència de la insuficiència renal després d'un TPH pot variar entre el 0% i el 60% a 6 mesos segons les sèries [217], [218]. Dos terços dels pacients trasplantats desenvolupen una insuficiència renal aguda i el grau d'insuficiència s'ha associat amb la mortalitat relacionada amb el trasplantament, especialment el grau 3 de dany renal agut [219], [220].

Aquesta incidència augmenta si el pacient ingressa a la UCIP. Les principals causes que podrien afavorir la insuficiència renal en el pacient sotmès a un TPH són el tipus d'acondicionament quimioteràpic, la propensió a la sobrecàrrega de líquids i l'activació de la cascada inflammatòria sistèmica pel propi procediment [221], [222].

En la nostra sèrie durant l'estada a UCIP en l'estudi univariant s'han mostrat com factors de risc significatius d'augment de la mortalitat la insuficiència renal aguda, el grau màxim de dany renal agut (Grau 3) i la necessitat de tècniques de diàlisi durant l'ingrés. No han arribat al punt de significació estadística en l'anàlisi multivariant.

Aquesta incidència alta de dany renal agut associat a l'augment de la mortalitat en els graus màxims, fa que sigui imprescindible implementar noves estratègies per diagnosticar de forma precoç els estadis inicials de dany renal per tal de minimitzar la toxicitat renal i millorar el pronòstic d'aquests tipus de pacients. Una d'aquestes estratègies podria ser la monitorització de la cistatina C.

La cistatina C és una proteïna de baix pes molecular sintetitzada de forma constant per totes les cèl·lules nucleades, filtrada a nivell glomerular, reabsorbida i catabolitzada per les cèl·lules de túbul proximal.

A diferència de la creatinina, no està influenciada per la massa muscular o la ingesta proteica, encara que el tractament amb dosis altes de glucocorticoides, l'hipertiroïdisme, el tractament amb tiroxina i concentracions elevades de proteïna C reactiva estan associades a un increment en la seva concentració sèrica.

Dos metaanàlisis, Dharnidharka *et al* i Roos *et al*, han comparat l'exactitud diagnòstica de les concentracions sèriques de cistatina C i de creatinina respecte al valor del filtrat glomerular [223], [224]. Els dos estudis han aconseguit demostrar la superioritat de cistatina C per a la identificació d'alteracions del filtrat glomerular en l'interval de 60-79 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

La monitorització dels valors de cistatina C en pacients de risc podria anticipar en un o dos dies a la creatinina en el diagnòstic de fracàs renal agut i frenar la seva progressió. La cistatina C pot proporcionar una informació important en nens ingressats a Unitats de Cures Intensives en els quals es podria determinar aviat el fracàs renal agut quan hi ha lesió renal vascular, hemodinàmica o tòxica, abans que aparegui la fase d'oligúria [225], [226], [227], [228].

Tot i tenir en compte les limitacions de la cistatina C (factors extrarenals que afecten la seva concentració sèrica) comentats prèviament, s'ha descrit que és un marcador millor que la creatinina per detectar dany renal agut en nens críticament malalts [229], [230], [231].

Centrant-nos en el TPH pediàtric, es descriu que la creatinina, combinada amb la cistatina C sèrica i la NGAL urinària (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*: lipocalina associada a la gelatinasa de neutròfils), permet caracteritzar el dany renal agut, durant els primers 28 dies del trasplantament, d'una manera més efectiva que la creatinina sola de tal manera que

podem identificar d'una manera més precisa els pacients de més alt risc de resultats adversos i actuar, en conseqüència, més precoçment [232].

En aquesta tesi es demostra que el grau més alt d'insuficiència renal aguda (estadi 3 segons classificació KDIGO) es relaciona, en l'anàlisi univariant i al multivariant, amb un augment significatiu de la mortalitat el dia de l'ingrés. Durant l'estada a la UCIP, la insuficiència renal aguda, així com la necessitat de depuració extrarenal, s'associen amb un pitjor pronòstic.

L'evidència científica (expressada prèviament) i aquests resultats ens porten a incloure la determinació sèrica de cistatina C com un paràmetre decisiu en els criteris d'ingrés en UCIP, reflectits en el Annex 1, que contribuiran a millorar el pronòstic.

La incidència de trastorns del SNC associats al TPH reportada a la literatura varia àmpliament des de l'1,6% fins al 59% [233], [234]. En la nostra sèrie, quinze pacients trasplantats han presentat una complicació neurològica que ha precisat ingrés a la UCIP (22,7%).

Les manifestacions clíniques més freqüents en la nostra sèrie han estat l'alteració del nivell de consciència i les convulsions.

L'alteració del nivell de consciència s'ha valorat mitjançant l'escala de Glasgow. La mitjana de l'escala de Glasgow de la nostra sèrie és de 8,83 punts sobre 15. Un 47% dels pacients (31 pacients) han patit una alteració del Glasgow per sota de 8 durant l'ingrés a UCIP i el nivell de Glasgow s'ha relacionat tant en l'estudi univariant com en l'estudi multivariant amb augment del risc de mortalitat de forma significativa. Dotze pacients han presentat convulsions i quatre un estat convulsiu.

De les complicacions neurològiques relacionades amb el trasplantament destacarem també per la seva gravetat l'hemorràgia cerebral, en la nostra sèrie quatre pacients van patir una hemorràgia cerebral i cap d'ells va sobreviure. De manera que, tot i que el nombre de pacients és baix, l'hemorràgia cerebral es relaciona de forma significativa en l'anàlisi univariant amb augment de la mortalitat. Les complicacions vasculars cerebrals es produeixen en el 3,8% - 8,8% dels pacients que es sotmeten a un TPH i es manifesten de forma més freqüent en el període preimplant o en el període postimplant inicial [235]. Els hematomes subdurals són la complicació hemorràgica més freqüent, que sovint s'associa amb trombocitopènia refractària [97] i les hemorràgies intraparenquimals s'acompanyen de MECR greu, probablement relacionades amb lesions endotelials microvasculars o vasculitis [236].

Un altre complicació neurològica associada al TPH molt descrita a la literatura és la síndrome d'encefalopatia posterior reversible (PRES). La PRES s'ha descrit com a causant del 75% dels ingressos a UCIP de causa neurològica [237]. Clínicament es presenta amb cefalea, alteracions visuals, síndrome confusional, crisis epilèptiques o inclús coma, junt amb un patró radiològic d'edema vasogènic que afecta predominantment a la substància blanca de lòbuls parietals i occipital de forma simètrica i bilateral. Aquestes alteracions típicament es resolen a les setmanes d'iniciar el tractament després de la correcció del factor precipitant [98]. En la nostra sèrie, 6 pacients pateixen una síndrome de PRES. D'aquests, dos són èxits per altres causes i els altres quatre es recuperen a nivell neurològic de forma completa amb la retirada del factor desencadenant.

Les infeccions del sistema nerviós central (SNC) són complicacions relacionades amb la immunosupressió, la MECR o ambdues. Els organismes més comuns són: les espècies d'*Aspergillus*, de *Candida*, *Toxoplasma gondii*, CMV, varicel·la-zòster virus, herpes simplex

virus 1 i 6 [99], adenovirus, leucoencefalopatia multifocals progressiva del virus JC [100] i infeccions bacterianes per *Listeria* o tuberculosi, entre d'altres [101]. En la nostra sèrie el patogen dominant en les infeccions del SNC va ser el virus herpes humà tipus 6, en relació a un grup de pacients en els que es va practicar un trasplantament haploideàtic amb depleció limfocitària T. Van presentar unes manifestacions clíniques típiques d'amnèsia anterògrada, trastorns del control de la temperatura, alteracions en l'estat mental, cefalea i alteració del nivell de consciència. Altres gèrmens aïllats al sistema nerviós central han estat el virus Epstein-Barr, citomegalovirus i un toxoplasma. Les infeccions oportunistes del SNC tenen una evolució fatal i s'ha d'iniciar el tractament precoçment davant qualsevol símptoma neurològic suggestiu [102].

El TPH ha demostrat ser curatiu per a una sèrie de trastorns malignes i no malignes. No obstant això, l'èxit clínic d'aquesta teràpia està influenciat per la morbiditat associada a les infeccions víriques, bacterianes i per fongs.

Les infeccions víriques més freqüents post-trasplantament són: citomegalovirus 22-24% [238] [239], virus Epstein-Barr 22-32% [238], [240], adenovirus 25-50,4% [238], [241] i virus herpes humà tipus 6 al voltant del 30% [14], [242]. Aquestes infeccions es produeixen com a conseqüència dels règims d'acondicionament de trasplantaments dissenyats per eliminar no només les cèl·lules malignes, sinó també eliminar l'hematopoesi i la immunitat. El resultat és un període transitori de compromís immunològic en el que els pacients estan en risc de complicacions infeccioses associades tant a virus latents (citomegalovirus, virus Epstein-Barr, virus BK, virus de l'herpes humà 6, virus de l'herpes simple, virus varicel·la-zoster) com amb virus adquirits de la comunitat, incloent adenovirus, virus respiratoris sincitials i virus parainfluenza [243].

La bacterièmia és freqüent (20%-30% d'incidència) durant el TPH especialment en el període inicial post transplantament. En la majoria dels estudis, els bacteris gram positius s'identifiquen amb major freqüència que els bacteris gram negatius, tot i que les taxes de enterococs i de bacteris gramnegatius amb patrons de resistència van augmentant i s'associen a una major mortalitat [244], [245].

Les infeccions fúngiques han estat històricament, i segueixen sent, causa important de morbiditat i mortalitat relacionada amb el TPH.

En la nostra sèrie s'ha descrit una incidència important d'infeccions durant l'estada a la UCIP. El 87,9% dels pacients presenten una infecció vírica, essent citomegalovirus el virus més freqüentment aïllat, seguit de virus herpes humà tipus 6 i de virus Epstein-Barr. El 51,5% dels pacients pateixen infeccions bacterianes, especialment causades per bacil gram negatius. El 31,8% dels pacients pateixen una infecció fúngica, essent els fongs levaduriformes els més freqüents (57,1%). Un pacient va presentar una infecció parasitària.

En l'anàlisi univariant de la nostra sèrie la presència d'una infecció ja sigui vírica, bacteriana o fúngica s'ha relacionat amb augment de la mortalitat de forma significativa; el que concorda amb els resultats d'altres estudis. En l'anàlisi multivariant la infecció vírica augmenta per 9 els risc de mortalitat.

Les complicacions infeccioses en els pacients trasplantats que precisin ingrés a la UCIP suposen un augment de la mortalitat, estada més llarga, i un augment de la durada de la ventilació mecànica, pel que un diagnòstic i un inici de tractament precoç pot ser molt beneficiós per aquest grup de població [44].





## 13. CONCLUSIONS

### 1. Objectiu primari

- **Descriure i analitzar factors de risc a l'ingrés a la Unitat de Cures Intensives pediàtriques dels pacients sotmesos a un trasplantament al·logènic de progenitors hematopoètics i investigar predictors en l'evolució clínica.**
  
- ✓ Els pacients trasplantats que ingressen a la UCIP tenen el dia de l'ingrés un augment significatiu del pes, de les xifres de creatinina, de bilirubina i de l'INR, i un descens significatiu en el filtrat glomerular.
  
- ✓ Els pacients trasplantats que a l'ingrés tenen un increment més alt de pes tenen una millor supervivència.
  
- ✓ La puntuació O-PRISM, pSOFA, PELOD i PIM-3 a l'ingrés prediu l'evolució del pacient trasplantat el mateix dia que ingressa a la UCIP.
  
- ✓ Una relació  $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$  baixa i la necessitat de ventilació mecànica es relaciona amb un augment de la mortalitat de forma significativa.
  
- ✓ La necessitat de suport vasoactiu i valors alts en l'*score* inotròpic es relacionen amb augment de la mortalitat de forma significativa.
  
- ✓ El grau d'insuficiència renal més alt (KDIGO 3) es relaciona en l'anàlisi univariant i en el multivariant amb un augment significatiu de la mortalitat.



## 2. Objectiu secundari

- **Descriure les causes d'ingrés a la Unitat de Cures Intensives pediàtriques.**
  - ✓ La principal causa d'ingrés va ser la insuficiència respiratòria en vint-i-vuit dels ingressos (42,5%), seguit de la patologia neurològica en quinze (22,8%) i el trastorn hemodinàmic en catorze (21,2%). Quatre pacients van precisar ingrés en UCI per insuficiència renal (6,0%) i quatre per insuficiència hepàtica (6,0%). Un pacient va precisar ingrés per un fallida gastrointestinal (1,5%).
  - ✓ La causa d'ingrés va estar associada a un procés infecció en el 71,2% dels ingressos.
  
- **Conèixer les característiques clíniques i l'evolució dels pacients ingressats i investigar quins paràmetres comporten un pitjor pronòstic durant l'estada a UCIP.**
  - ✓ L'evolució de les escales O-PRISM, pSOFA, PELOD i PIM-3 durant els primers deu dies de l'ingrés prediu l'evolució del pacient trasplantat.
  - ✓ La necessitat de ventilació mecànica i d'òxid nítric inhalat condicionen una mortalitat significativament més alta.
  - ✓ Les pneumònies, la síndrome de destret respiratori, els pneumotòrax o les hemorràgies pulmonars comporten pitjor pronòstic de forma significativa.
  - ✓ La necessitat de maniobres de massatge cardíac o de suport inotròpic/vasoactiu impliquen pitjor pronòstic de forma significativa.

- ✓ La presentació d'un xoc sèptic, un xoc hemorràgic o una arrítmia impliquen pitjor pronòstic de forma significativa.
- ✓ La insuficiència renal aguda així com la necessitat de tècniques de diàlisi comporten pitjor pronòstic de forma significativa.
- ✓ La necessitat d'insulina associa pitjor pronòstic de forma significativa.
- ✓ Un nivell en l'escala de Glasgow baix empitjora el pronòstic de forma significativa tant en l'anàlisi univariant com en el multivariant.
- ✓ Les hemorràgies cerebrals associen pitjor pronòstic de forma significativa.
- ✓ La patologia infecciosa empitjora el pronòstic.
- ✓ Les infeccions víriques empitjoren el pronòstic de forma significativa tant en l'anàlisi univariant com en el multivariant.





---

## 14. BIBLIOGRAFIA

1. Dehn, J, Arora M, Spellman S, Setterholm M, Horowitz M, Confer D et al. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: factors associated with a better HLA match. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2008; 14(12):1334-1340.
2. Petersdorf EW, Hansen JA. New advances in hematopoietic cell transplantation. *Curr Opin Hematol*. 2008; 15(6):549-554.
3. Chandrasekar P, Ljungman PT. Antifungal therapy strategies in hematopoietic stem-cell transplant recipients: early treatment options for improving outcomes. *Transplantation*. 2008; 86(2):183-191.
4. Chima RS, Abulebda K, Jodele S. Advances in critical care of the pediatric hematopoietic stem cell transplant patient. *Pediatric clinics of North America*. 2013; 60(3):689-707.
5. Goulmy EAJM, LUMC. Minor Histocompatibility antigens: from T cell recognition to peptide identification. *Human Immunol*. 1997 [citado 2013 feb 26]; 54: 8-14.
6. Goulmy E, Schipper R, Pool J, Blokland E, Falkenburg F, Vossen J et al. Mismatches of Minor Histocompatibility Antigens between HLA-Identical Donors and Recipients and the Development of Graft-Versus-Host Disease after Bone Marrow Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 1996; 334(5): 281-5.
7. Den Haan J, Sherman N, Blokland E, Huczko E, Koning F, Drijfhout J et al. Identification of a graft versus host disease-associated human minor histocompatibility antigen. *Science*. 1995; 268 (5216): 1475-80.
8. Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2006; 354(17): 1813-1826.
9. Gyurkocza B, Rezvani A, Storb RF. Allogeneic hematopoietic cell transplantation: the state of the art. *Expert Rev Hematol*. 2010; 3(3): 285-299.
10. Plan Nacional de Donación de médula ósea. *Comisión nacional de trasplantes*, 2012. Disponible a <http://www.ont.es/Documents/PlanNacionaldeMOvf.pdf>
11. Kursad Turksen, Ph.D. Editor Taner Demirer. Haploidentical Stem Cell Transplantation. 1a edició. 2017. ISBN 978-3-319-65318-1.



12. Anasetti A, Aversa F, Brunstein C. Back to the Future: Mismatched Unrelated Donor, Haploidentical Related Donor, or Unrelated Umbilical Cord Blood Transplantation?. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18:S161-S165.
13. Kernan NA, Flomenberg N, Dupont B, O'Reilly RJ. Graft rejection in recipients of T cell depleted HLA-nonidentical marrow transplants for leukemia: identification of host derived anti-donor alloctotoxic T lymphocytes. *Transplantation* 43 (1987): 482-487.
14. Eapen M, Horowitz MM, Klein JP, Champlin RE, Loberiza FR Jr, Ringdén O et al. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol.* 2004; 22(24): 4872-80.
15. Warkentin PI. Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy. Voluntary accreditation of cellular therapies: Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT). *Cytotherapy.* 2003;5(4):299-305.
16. Comisión de trasplantes. Subcomisión de trasplante de progenitores. Documento de indicaciones de búsqueda de donantes no emparentados e indicaciones de trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Organización Nacional de Trasplante. Ministerio de Sanidad Consumo y bienestar social.* 2019.
17. Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Chabannon C et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2019. *Bone Marrow Transplantation.* 2020; 55: 681–694.
18. Vriesendorp HM. Aims of conditioning. *Exp Hematol.* 2003; 31 (10): 844-854.
19. Eapen M, Brazauskas R, Walters MC, Bernaudin F, Bo-Subait K, Fitzhugh CD et al. Effect of donor type and conditioning regimen intensity on allogeneic transplantation outcomes in patients with sickle cell disease: a retrospective multicentre, cohort study. *Lancet Haematol.* 2019; 6(11): 585-596.
20. Shim YJ, Lee JM, Kim HS, Jung N, Lim YT, Yang EJ et al. Comparison of survival outcome between donor types or stem cell sources for childhood acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A multicenter retrospective study of Study Alliance of Yeungnam Pediatric Hematology-onco. *Pediatr Transplant.* 2018; 22(6): 1397-3142.

21. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralto S, Lazarus H, Ho V et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15(12):1628-33.
22. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, Clift RA, Fefer A, Flournoy N et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1977; 49(4):511-33.
23. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, Saral R, Beschorner WE, Bias WB et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med*. 1983; 309 (22): 1347- 1353.
24. Hobbs JR, Hugh-Jones K, Barrett AJ, Byrom N, Chambers D, Henry K et al. Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation. *Lancet Lond Engl*. 1981; 2 (8249): 709-712.
25. Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood*. 1987; 70 (5): 1382-1388.
26. Khouri IF, Keating M, Körbling M, Przepiorka D, Anderlini P, O'Brien S et al. Transplant-lite: induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol*. 1998; 16 (8): 2817-24.
27. Ballen KK, Colvin G, Porter D, Quesenberry PJ. Low Dose Total Body Irradiation Followed by Allogeneic Lymphocyte Infusion for Refractory Hematologic Malignancy-an Updated Review. *Leuk Lymphoma*. 2004; 45 (5): 905-10.
28. Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, Flowers ME, Maloney DG, Sandmaier BM et al. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2003; 102 (2): 756-62.
29. Paillard C, Lutz P, Michel G, Leverger G, Dalle JH, Demeocq F et al. Reduced intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Bull Cancer*. 2011; 98 (5): 541-8.
30. Tauro S, Craddock C, Peggs K, Begum G, Mahendra P, Cook G et al. Allogeneic stem-cell transplantation using a reduced-intensity conditioning regimen has the capacity to produce durable remissions and long-term disease-free survival in patients with high-risk acute myeloidleukemia and myelodysplasia. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (36 ): 9387-93.

31. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood*. 1998; 91 (3): 756-63.
32. Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Mischak-Weissinger E, Bunjes D et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2006; 108 (3): 1092-99.
33. Casper J, Knauf W, Kiefer T, Wolff D, Steiner B, Hammer U et al. Treosulfan and fludarabine: a new toxicity-reduced conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2004; 103 (2): 725-31.
34. Bartelink IH, van Kesteren C, Boelens JJ, Egberts TCG, Bierings MB, Cuvelier GDE et al. Predictive Performance of a Busulfan Pharmacokinetic Model in Children and Young Adults. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2012; 34 (5): 574-83.
35. Crawley C, Szydlo R, Lalancette M, Bacigalupo A, Lange A, Brune M et al. Outcomes of reduced-intensity transplantation for chronic myeloid leukemia: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood*. 2005; 106 (9): 2969-76.
36. Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S, Carella A, Russell N, de Elvira CR et al. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood*. 2002; 100 (13): 4310-6.
37. Del Toro G, Satwani P, Harrison L, Cheung Y-K, Brigid Bradley M, George D et al. A pilot study of reduced intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation from unrelated cord blood and matched family donors in children and adolescent recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 33 (6): 613-22.
38. Satwani P, Morris E, Bradley MB, Bhatia M, van de Ven C, Cairo MS. Reduced intensity and non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation in children and adolescents with malignant and non-malignant diseases. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50 (1): 1-8.
39. Li CR, Greenberg PD, Gilbert MJ, Goodrich JM, Riddell SR. Recovery of HLA-restricted cytomegalovirus (CMV)-specific T-cell responses after allogeneic bone marrow transplant: correlation with CMV disease and effect of ganciclovir prophylaxis. *Blood*. 1994; 83 (7): 1971-9.

40. Molrine DC, Antin JH, Guinan EC, Soiffer RJ, MacDonald K, Malley R et al. Donor immunization with pneumococcal conjugate vaccine and early protective antibody responses following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2003; 101(3):831-6.
41. Small TN, Papadopoulos EB, Boulad F, Black P, Castro-Malaspina H, Childs BH et al. Comparison of Immune Reconstitution After Unrelated and Related T-Cell–Depleted Bone Marrow Transplantation: Effect of Patient Age and Donor Leukocyte Infusions. *Blood*. 1999; 93(2): 467-80.
42. Douek DC, Vescio RA, Betts MR, Brenchley JM, Hill BJ, Zhang L et al. Assessment of thymic output in adults after haematopoietic stemcell transplantation and prediction of T-cell reconstitution. *The Lancet*. 2000; 355 ( 9218): 1875-81.
43. Van Burik JA, Weisdorf DJ. Infections in recipients of blood and marrow transplantation. *Hematology/oncology clinics of North America*. 1999; 5 (13): 1065-89.
44. Gertz SJ, McArthur J, Hsing DD, Nitu ME, Smith LS, Loomis A et al. Respiratory pathogens associated with intubated pediatric patients following hematopoietic cell transplant. *Transpl Infect Dis*. 2020, 19:e13297.
45. M. Rovira, I. Ruiz. Infecciones en el trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25: 477-86.
46. Cesaro S, Berger M, Tridello G, Mikulska M, Ward KN, Ljungman P et al. A survey on incidence and management of adenovirus infection after allogeneic HSCT. *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54(8): 1275-80.
47. Eikenberry M, Batakova H, Defor T, Haddad IY, Ramsay NKC, Blazar BR et al. Natural history of pulmonary complications in children after bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005; 1 (11): 56-64.
48. Capizzi SA, Kumar S, Huneke NE, Gertz MA, Inwards DJ, Litzow MR et al. Peri-engraftment respiratory distress syndrome during autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001; 27: 1299-310.
49. Schmid I, Stachel D, Pagel P, Albert MH. Incidence, predisposing factors, and outcome of engraftment syndrome in pediatric allogeneic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14: 438-44.

50. Nishio N, Yagasaki H, Takahashi Y, Hama A, Muramatsu H, Tanaka M et al. Engraftment syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatr Transplant.* 2009; 13: 831-7.
51. Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 27 (9): 893-898.
52. Seo S, Renaud C, Kuypers JM, Chiu CY, Huang ML, Samayoa E et al. Idiopathic pneumonia syndrome after hematopoietic cell transplantation: evidence of occult infectious etiologies. *Blood.* 2015; 125: 3789-97.
53. Clark JG, Hansen JA, Hertz MI, Parkman R, Jensen L, Peavy HH. NHLBI workshop summary. Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147: 1601-6.
54. Kantrow SP, Hackman RC, Boeckh M, Myerson D, Crawford SW. Idiopathic pneumonia syndrome: Changing spectrum of lung injury after marrow transplantation. *Transplantation.* 1997; 63: 1079-86.
55. Panoskaltis-Mortari A, Griese M, Madtes DK, Belperio JA, Haddad IY, Folz RJ et al. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 9 (183): 1262-79.
56. Fukuda T, Hackman RC, Guthrie KA, Sandmaier BM, Boeckh M, Maris MB et al. Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2003; 102: 2777-85.
57. Majhail NS, Parks K, Defor TE, Weisdorf DJ. Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: related and high-risk clinical syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006; 12: 1038-46.
58. Agustí C, Ramirez J, Picado C, Xaubet A, Carreras E, Ballester E et al. Diffuse alveolar hemorrhage in allogeneic bone marrow transplantation. A postmortem study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151: 1006-10.

59. Gupta S, Jain A, Warneke CL, Gupta A, Shannon VR, Morice RC et al. Outcome of alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 40 (1): 71-8.
60. Ferrara JLM, Reddy P. Pathophysiology of Graft-Versus-Host Disease. *Seminars in Hematology.* 2006; 43(1): 3-10.
61. Reddy P, Ferrara JL. Immunobiology of acute graft-versus-host disease. *Blood Reviews.* 2003; 17 (4): 187-94.
62. Ferrara JL, Cooke K, Deeg HJ. Graft-vs.-Host Disease, Third Edition. *CRC Press.* 2019.
63. Ferrara JL, Antin JH. The Pathophysiology of Graft-Versus-Host: Head FRAMMD, Physician SJFMDS, Chief RSNM of M, Medicine KGBM, FACP Emeritusessor of, editores. *Wiley-Blackwell Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation.* 2013: 208-21.
64. Cutler C, Giri S, Jeyapalan S, Paniagua D, Viswanathan A, Antin JH. Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation: a meta- analysis. *J Clin Oncol.* 2001; 19 (16): 3685-91.
65. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Bearman SI, Petersen FB, Fisher LD et al. Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood.* 1990; 76 (9): 1867-71.
66. Jacobsohn DA, Duerst R, Tse W, Kletzel M. Reduced intensity haemopoietic stem-cell transplantation for treatment of non-malignant diseases in children. *Lancet.* 2004; 364 (9429): 156-62.
67. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med.* 1998; 314 (12): 729-735.
68. Ramachandran V, Kolli SS, Strowd LC. Review of Graft-Versus-Host Disease. *Dermatol Clin.* 2019; 37 (4): 569-582.
69. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant.* 1995; 15 (6): 825-8.
70. Sale GE, Lerner KG, Barker EA, Shulman HM, Thomas ED. The skin biopsy in the diagnosis of acute graft-versus-host disease in man. *Am J Pathol.* 1977; 89 (3): 621-35.

71. Kohler S, Hendrickson MR, Chao NJ, Smoller BR. Value of skin biopsies in assessing prognosis and progression of acute graft-versus-host disease. *Am J Surg Pathol*. 1997; 21 (9): 988-96.
72. Snover DC, Weisdorf SA, Ramsay NK, Mcglave P, Kersey JH. Hepatic Graft Versus Host Disease: A Study of the Predictive Value of Liver Biopsy in Diagnosis. *Hepatology*. 1984; 4 (1): 123-30.
73. Ruggiu M, Bedossa P, Rautou PE, Bertheau P, Plessier A, Peffault de Latour R et al. Utility and Safety of Liver Biopsy in Patients with Undetermined Liver Blood Test Anomalies after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Monocentric Retrospective Cohort Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018; 24 (12): 2523-31.
74. Maximova N, Gregori M, Barbieri F, Pizzol A, Sonzogni A. Safety and utility of percutaneous liver biopsy in hematopoietic stem cell transplant pediatric recipients: a retrospective study. *BMC Cancer*. 2016; 2 (16): 590.
75. Mcdonald GB, Shulman HM, Sullivan KM, Spencer GD. Intestinal and hepatic complications of human bone marrow transplantation. Part I. *Gastroenterology*. 1986; 90 (2): 460-77.
76. Peters C, Minkov M, Gadner H, Klingebiel T, Vossen J, Locatelli F et al. Statement of current majority practices in graft-versus-host disease prophylaxis and treatment in children. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 26 (4): 405-11.
77. Deeg HJ. How I treat refractory acute GVHD. *Blood*. 2007; 109 (10): 4119-26.
78. García-Cadenas I, Valcárcel D, Martino R, Piñana JL, Novelli S, Esquirol A et al. Updated experience with inolimomab as treatment for corticosteroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013; 19 (3): 435-9.
79. Girerd S, Renaud M, Guilhot J, Giraud C, Larchee R, Jollet I et al. Long-term follow-up of corticosteroid refractory acute GVHD treated with an Inolimomab-based algorithm: a single center experience. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48 (9): 1243-8.
80. Yalniz FF, Hefazi M, McCullough K, Litzow MR, Hogan WJ, Wolf R et al. Safety and Efficacy of Infliximab Therapy in the Setting of Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; 23 (9): 1478-84.
81. Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, Verbeek M, Maas-Bauer K, Metzelder SK et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia*. 2015; 29 (10): 2062-8.

82. Przepiorka D, Luo L, Subramaniam S, Qiu J, Gudi R, Cunningham LC et al. FDA Approval Summary: Ruxolitinib for Treatment of Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease. *Oncologist* 2020; 25 (2): e328-e334.
83. Greinix HT, Knobler RM, Worel N, Schneider B, Schneeberger A, Hoecker P et al. The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease. *Haematologica*. 2006; 91(3): 405-8.
84. Greinix HT, Volc-Platzer B, Kalhs P, Fischer G, Rosenmayr A, Keil F et al. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a pilot study. *Blood*. 2000; 96 (7): 2426-31.
85. Flowers MED, Apperley JF, Besien K van, Elmaagacli A, Grigg A, Reddy V et al. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2008; 112 (7): 2667-74.
86. Ringdén O, Uzunel M, Rasmusson I, Remberger M, Sundberg B, Lönnies H et al. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. *Transplantation*. 2006; 81(10): 1390-1397.
87. Dhar R. Neurologic complications of transplantation. *Handb Clin Neurol*. 2017; 141: 545-572.
88. Bonardi M, Turpini E, Sanfilippo G, Mina T, Tolva A, Zappoli F. Brain Imaging Findings and Neurologic Complications after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children. *RadioGraphics*. 2018; 38: 1223-38.
89. Kartal Ö, Gürsel O, Ünay B, Arda KN, Atas E. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in a Normotensive Child after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *P R Health Sci J*. 2019; 38 (4): 272-4.
90. Reece DE, Frei-Lahr DA, Shepherd JD, Dorovini-Zis K, Gascoyne RD, Graeb DA et al. Neurologic complications in allogeneic bone marrow transplant patients receiving cyclosporin. *Bone Marrow Transplant*. 1991; 8(5): 393-401.
91. Vesole AS, Nagahama Y, Granner MA, Howard MA, Kawasaki H, Dlouhy BJ. Drug-resistant epilepsy development following stem cell transplant and cyclosporine neurotoxicity induced seizures: Case report in an adult and analysis of reported cases in the literature. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2018; 8 (10): 8-13.



92. Miklavčič P, Avčin S, Jazbec J, Vipotnik Vesnaver T, Todorova B, Trošt M et al. Cyclosporine A induced dystonia-parkinsonism. *J Neurol Sci.* 2017; 15 (375): 68-70.
93. Dropcho EJ. The neurologic side effects of chemotherapeutic agents. *Continuum Minneapolis.* 2011; 17: 95–112.
94. Openshaw H. Neurological Complications of Hematopoietic Cell Transplantation. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, Third Edition* Wiley-Blackwell, Oxford, UK. 2009: 1653–1663.
95. Wade JC, Meyers JD. Neurologic symptoms associated with parenteral acyclovir treatment after marrow transplantation. *Ann Intern Med.* 1983; 98(6): 921-5.
96. Chrisp P, Clissold SP. Foscarnet. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunocompromised patients with cytomegalovirus retinitis. *Drugs.* 1991; 41(1): 104-29.
97. Bleggi-Torres LF, Werner B, Gasparetto EL, de Medeiros BC, Pasquini R, de Medeiros CR. Intracranial hemorrhage following bone marrow transplantation: an autopsy study of 58 patients. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 29(1):29-32.
98. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med.* 1996; 334: 494–500.
99. Miura H, Kawamura Y, Hattori F, Tanaka M, Kudo K et al. Human herpesvirus-6 infection in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: Risk factors and encephalitis. *Transpl Infect Dis.* 2020; 22 (1): e13203.
100. Minn AY, Fisher PG, Barnes PD, Dahl GV. A syndrome of irreversible leukoencephalopathy following pediatric allogeneic bone marrow transplantation. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 48 (2): 213-7.
101. Maschke M, Dietrich U, Prumbaum M, Kastrup O, Turowski B, Schaefer UW et al. Opportunistic CNS infection after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1999; 23 (11): 1167-76.
102. De Medeiros BC, de Medeiros CR, Werner B, Neto JZ, Loddo G, Pasquini R et al. Central nervous system infections following bone marrow transplantation: an autopsy report of 27 cases. *J Hematother Stem Cell Res.* 2000; 9 (4): 535-40.

103. Augustynowicz M, Bargenda-Lange A, Kałwak K, Zwolińska D, Musiał K. Markers of acute kidney injury in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Adv Clin Exp Med*. 2019; 28 (8): 1111-18.
104. Kemmner S, Verbeek M, Heemann U. Renal dysfunction following bone marrow transplantation. *J Nephrol*. 2017; 30 (2): 201-209.
105. Kizilbash S, Kashtan CE, Chavers BM, Cao Q, Smith A. Acute Kidney Injury and the Risk of Mortality in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2016; 22 (7): 1264-70.
106. Motoyoshi Y, Endo A, Takagi M, Morio T, Ito E, Nagata M et al. Graft versus host disease-dependent renal dysfunction after hematopoietic stem cell transplantation. *CEN Case Rep*. 2014; 3(2): 202-205.
107. DeMauro A, Jaimes E, Malyszko J, Perazella M, Sprangers B, Rosner M. Acute Kidney Injury and CKD associated with Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020; 15 (2): 289-297.
108. Renaghan AD, Jaimes EA, Malyszko J, Perazella MA, Sprangers B, Rosner MH. Acute Kidney Injury and CKD Associated with Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020; 15 (2): 289-297.
109. Tsuchimoto A, Masutani K, Omoto K, Okumi M, Okabe Y, Nishiki T et al. Kidney transplantation for treatment of end-stage kidney disease after haematopoietic stem cell transplantation: case series and literature review. *Clin Exp Nephrol*. 2019; 23(4): 561-568.
110. Perazella MA. Onco-nephrology: Renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7 (10): 1713-1721.
111. Elsallabi O, Bhatt VR, Dhakal P, Foster KW, Tendulkar KK. Hematopoietic Stem Cell Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016; 22 (1): 12-20.
112. Wanchoo R, Bayer RL, Bassil C, Jhaveri KD. Emerging Concepts in Hematopoietic Stem Cell Transplantation-Associated Renal Thrombotic Microangiopathy and Prospects for New Treatments. *Am J Kidney Dis*. 2018; 72 (6): 857-865.
113. Holbro A, Passweg J. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: Thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005; 11: 571-575.

114. Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, Clark RE, George JN et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: Results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica*. 2007; 92: 95-100.
115. Jodele S, Dandoy C, Lane A, Laskin BL, Teusink-Cross A, Myers KC et al. Complement blockade for TA-TMA: lessons learned from a large pediatric cohort treated with eculizumab. *Blood*. 2020; 135 (13): 1049-1057.
116. Laskin BL, Denburg MR, Furth SL, Moatz T, Altrich M, Kleiboeker S et al. The natural history of BK polyomavirus and the host immune response after stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(12): 3044-3054.
117. Mohan S, Kumar S, Dubey D, Phadke RV, Baijal SS, Kathuria M. Superselective vesical artery embolization in the management of intractable hematuria secondary to hemorrhagic cystitis. *World J Urol*. 2019; 37 (10): 2175-2182.
118. García-Gómez A, Bermúdez P, Brio-Sanagustin S, Guerrero R, Sisinni L et al. Vesical Artery Embolization in Haemorrhagic Cystitis in Children. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2016; 39: 1066–1069.
119. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med*. 1993; 118: 255–267.
120. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. Venocclusive Disease of the Liver after Bone Marrow Transplantation: Diagnosis, Incidence, and Predisposing Factors. *Hepatology*. 1984; 4 (1): 116-22.
121. Shulman HM, Gown AM, Nugent DJ. Hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. Immunohistochemical identification of the material within occluded central venules. *Am J Pathol*. 1987; 127 (3): 549-58.
122. DeLeve LD, Wang X, Kanel GC, Ito Y, Bethea NW, McCuskey MK et al. Decreased hepatic nitric oxide production contributes to the development of rat sinusoidal obstruction syndrome. *Hepatology*. 2003; 38: 900–8.
123. Senzolo M, Germani G, Cholongitas E, Burra P, Burroughs AK. Veno occlusive disease: update on clinical management. *World J Gastroenterol*. 2017; 13: 918–24.

124. Bonifazi F, Barbato F, Ravaioli F, Sessa M, Defrancesco I, Arpinati M et al. Diagnosis and Treatment of VOD/SOS After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol.* 2020; 11 : 489.
125. Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, Balduzzi A, Cesaro S, Dalle JH et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2018; 53: 138-145.
126. Kis B, Pamarthi V, Fan CM, Rabkin D, Baum RA. Safety and utility of transjugular liver biopsy in hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Vasc Interv Radiol.* 2013; 24 (1): 85-9.
127. Kaya N, Erbey F, Atay D, Akcay A, Bozkurt C, Ozturk G et al. The Diagnostic Value of Hepatic Arterial Velocity in Venooclusive Disease After Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017; 39: 249–53.
128. Oshrine B, Lehmann LE, Duncan CN. Safety and utility of liver biopsy after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011; 33 (3): 92-7.
129. Cesaro S, Pillon M, Talenti E, Toffolutti T, Calore E, Tridello G et al. A prospective survey on incidence, risk factors and therapy of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2005; 90 (10): 1396-404.
130. Cheuk DKL, Wang P, Lee TL, Chiang AKS, Ha SY, Lau YL et al. Risk factors and mortality predictors of hepatic veno-occlusive disease after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 40 (10): 935-44.
131. Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/venoocclusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2016; 51: 906-12.
132. Richardson PG, Carreras E, Iacobelli M, Nejadnik B. The use of defibrotide in blood and marrow transplantation. *Blood Adv.* 2018; 2: 1495-509.
133. Pescador R, Capuzzi L, Mantovani M, Fulgenzi A, Ferrero ME. Defibrotide: properties and clinical use of an old/new drug. *Vascul Pharmacol.* 2013; 59: 1-10.

134. Eissner G, Multhoff G, Gerbitz A, Kirchner S, Bauer S, Haffner S et al. Fludarabine induces apoptosis, activation, and allogenicity in human endothelial and epithelial cells: protective effect of defibrotide. *Blood*. 2002; 100: 334-40.
135. Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, Karani J, Quaglia A, Pagliuca A, et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following hematopoietic stem cell transplantation. *Br J Hematology*. 2013; 163: 444-57.
136. Tay J, Tinmouth A, Fergusson D, Huebsch L, Allan DS. Systematic Review of Controlled Clinical Trials on the Use of Ursodeoxycholic Acid for the Prevention of Hepatic Veno-occlusive Disease in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2007; 13 (2): 206-17.
137. Wobma H, Jin Z, Moscoso S, Bhatia M, Broglie L, George D et al. Risk Factors, Clinical Outcomes, and Cost-of-Care Related to Graft Failure in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020; 26 (7): 1318-25.
138. Olsson R, Remberger M, Schaffer M, Berggren DM, Svahn BM, Mattsson J et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48 (4): 537-43.
139. Ferrà C, Sanz J, Díaz-Pérez MA, Morgades M, Gayoso J, Cabrera J et al. Outcome of graft failure after allogeneic stem cell transplant: study of 89 patients. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56: 656–62.
140. Lund T, Liegel J, Bejanyan N, Orchard P, Cao Q, Tolar J et al. Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation For Graft Failure: Poor Outcomes for Neutropenic Graft Failure. *Am J Hematol*. 2015; 90: 892–896.
141. Davies SM, Kollman C, Anasetti C, Antin JH, Gajewski J, Casper JT et al. Engraftment and survival after unrelated-donor bone marrow transplantation: a report from the National Marrow Donor Program. *Blood*. 2000; 96 (13): 4096-102.
142. Kakubowski AA, Small TN, Young JW, Kernan NA, Castro-Malaspina H, Hsu KC et al. T cell-depleted stem-cell transplantation for adults with hematologic malignancies: sustained engraftment of HLA-matched related donor grafts without the use of antithymocyte globulin. *Blood*. 2007; 110 (13): 4552-9.

143. Peyrl A, Weichert N, Kühl JS, Ebell W, Hernáiz Driever P. Levetiracetam as a possible cause of secondary graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015; 19 (1): 75-7.
144. DeZern AE, Zahurak ML, Symons HJ, Cooke KR, Rosner GL, Gladstone DE et al. Haploidentical BMT for severe aplastic anemia with intensive GVHD prophylaxis including posttransplant cyclophosphamide. *Blood Adv.* 2020; 4 (8): 1770-79.
145. Guardiola P, Kuentz M, Garban F, Blaise D, Reiffers J, Attal M et al. Second early allogeneic stem cell transplantations for graft failure in acute leukaemia, chronic myeloid leukaemia and aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2000; 111 (1): 292-302.
146. Davies S, Weisdorf D, Haake R, Kersey J, Mc Glave Ph, Ramsay N et al. Second infusion of bone marrow for treatment of graft failure after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1994; 14 (1): 73-7.
147. D'Souza A, Fretham C. Current uses and outcomes of hematopoietic cell transplantation (HCT): CIBMTR summary slides 2019:  
<https://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/SlidesReports/SummarySlides/pages/index.aspx#CiteSummarySlides>.
148. Kache S, Weiss I, Moore T. Changing outcomes for children requiring intensive care following hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant.* 2006; 10 (3): 299-303.
149. Rowan M, Jennifer Mc, Deyin H, Shira G, Lincoln S et al. Acute Respiratory Failure in Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: A Multicenter Study. *Crit Care Med.* 2018; 46 (10): 967-74.
150. Duncan C.N, Lehmann LE, Cheifetz IM, Greathouse K, Haight AE, Hall MW et al. Clinical outcomes of children receiving intensive cardiopulmonary support during hematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Crit Care Med.* 2013; 14 (3): 261-7.
151. Van Gestel JP, Bollen CW, van der Tweel I, Boelens JJ, van Vught AJ. Intensive care unit mortality trends in children after hematopoietic stem cell transplantation: a meta-regression analysis. *Crit Care Med.* 2008; 36: 2898-904.
152. Balit CR, Horan R, Dorofaeff T, Frndova H, Doyle J, Cox PN. Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant and Intensive Care: Have Things Changed?. *Pediatr Crit Care Med.* 2016; 17: 109-16.

153. Saillard C, Blaise D, Mokart D. Critically ill allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients in the intensive care unit: reappraisal of actual prognosis. *Bone Marrow Transplant.* 2016; 51: 1050-61.
154. Lee DS, Suh GY, Ryu JA, Chung CR, Yang JH, Park CM et al. Effect of early intervention on long-term outcomes of critically ill cancer patients admitted to ICUs. *Crit Care Med.* 2015; 43: 1439-1448.
155. Song JU, Suh GY, Park HY, Lim SY, Han SG, Kang YR et al. Early intervention on the outcomes in critically ill cancer patients admitted to intensive care units. *Intensive Care Med.* 2012; 38: 1505-1513.
156. Faraci M, Bagnasco F, Giardino S, Conte M, Micalizzi C, Castagnola E et al. Intensive care unit admission in children with malignant or non malignant disease: incidence, outcome and prognostic factors: a single-center experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014; 36: 403-9.
157. Diaz MA, Vicent MG, Prudencio M, Rodriguez F, Marin C, Serrano A et al. Predicting factors for admission to an intensive care unit and clinical outcome in pediatric patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2002; 87 (3): 292-8.
158. Tomaske M, Bosk A, Eylich M, Bader P, Niethammer D. Risks of mortality in children admitted to the paediatric intensive care unit after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2003; 121: 886-891.
159. Pillon M, Amigoni A, Contin A, Cattelan M, Carraro E, Campagnano E. Risk factors and outcomes related to pediatric intensive care unit admission after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017; 23: 1335-1341.
160. 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.
161. Zinter MS, Dvorak CC, Spicer A, Cowan MJ, Sapru A. New Insights Into Multicenter PICU Mortality Among Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Crit Care Med.* 2015; 43 (9): 1986-94.
162. Gonzalez-Vicent M, Marin C, Madero L, Sevilla J, Diaz MA. Risk score for pediatric intensive care unit admission in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation and analysis of predictive factors for survival. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005; 27 (10): 526-31.

163. Aspesberro F, Guthrie KA, Woolfrey AE, Brogan TV, Roberts JS. Outcome of pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients requiring mechanical ventilation. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2014; 29 (1): 31-37.
164. Fernández-García M, Gonzalez-Vicent M, Maestro-Martinez J, Serrano A, Diaz M. Intensive Care Unit Admissions Among Children After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Incidence, Outcome, and Prognostic Factors. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015; 37 (7): 529–35.
165. Sarrate E, Jiménez MJ, Morgades M, Marcos P, Ricart P, Vives S et al. Impact of previous admission into an intensive care unit on stem cell transplantation outcome. *Med Clin (Barc)*. 2020; 155 (9): 382-387.
166. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg*. 1953; 32: 260-267.
167. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973; 60: 646-649 .
168. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Localio SA. Objective early identification of severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1974; 61: 443-451.
169. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985; 13: 818-829 .
170. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993; 270(24): 2957-63.
171. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Critical Care Medicine*. 1998; 16 (11): 1110-1116.
172. Schneider DT, Lemburg P, Sprock I, Heying R, Gobel U, Nurnberger 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): 1079-1086.
173. Van Veen A, Karstens A, van der Hoek AC, Tibboel D, Hahlen K, van der Voort E. The prognosis of oncologic patients in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Medicine*. 1996; 22 (3): 237-241.



174. Schneider DT, Cho J, Laws HJ, Dilloo D, Gobel U, Nurnberger W. Serial evaluation of the oncological pediatric risk of mortality (O-PRISM) score following allogeneic bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant. Bone Marrow Transplant.* 2002; 29 (5): 383-389.
175. Shann F, Pearson G, Slater A, Wilkinson K. Paediatric Index of Mortality (PIM): A mortality prediction model for children in intensive care. *Intensive Care Med.* 1997; 23: 201–207.
176. Slater A, 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): 278–285.
177. Straney L, Clements A, Parslow RC, Pearson G, Shann F, Alexander J et al. Paediatric index of mortality 3: an updated model for predicting mortality in pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med.* 2013; 14(7):673-81.
178. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996; 22 (7): 707-710.
179. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001; 286(14): 1754-8
180. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonça A, Cantraine F, Thijs L et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med.* 1999; 25 (7): 686-96.
181. Matsuda J, Kato S, Yano H, Nitta G, Kono T, Ikenouchi T et al. The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score predicts mortality and neurological outcome in patients with post-cardiac arrest syndrome. *J Cardiol.* 2020; 76 (3): 295-302.
182. Larche J, Azoulay E, Fieux F, Mesnard L, Moreau D, Thierry G et al. Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2003; 29(10): 1688-95.
183. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F et al. PELOD-2: An Update of the PEdiatric Logistic Organ Dysfunction Score. *Crit Care Med.* 2013; 41(7): 1761-73.

184. T.J. Matics, L.N. Sanchez-Pinto. Adaptation and validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children. *JAMA Pediatr.* 2017; 171 (10): e172352.
185. El-Mashada M, El-Mekkawya M, Zayanb MH. La escala pediátrica de evaluación del fallo multiorgánico secuencial (pSOFA): una nueva escala de predicción de la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr.* 2020; 92 (5): 277-285.
186. Kwon R, Koutsogiannaki S, Staffa, S, Koichi. The Outcomes of Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients Requiring Intensive Care Unit Admission- A Single Center Experience. *Transl Perioper Pain Med.* 2019; 6 (3): 75–80.
187. 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.
188. Kang An, Ying Wang, Biru Li, Changying L, Jianmin W, Chengjuan L et al. Prognostic factors and outcome fo patients underrgoing hemaopoetic stem cell transplantation who are admitted to pediatric intensive care unit. *BMC Pediatr.* 2016; 16:138.
189. Zinter MS, Logan BR, Fretham C, Sapru A, Abraham A, Aljurf MD et al. Comprehensive Prognostication in Critically Ill Pediatric Hematopoietic Cell Transplant Patients: Results from Merging the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) and Virtual Pediatric Systems (VPS) Registries. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020; 26 (2): 333-342.
190. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr.* 1978; 13 (1): 62-6.
191. 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.
192. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Working Group KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2 (1): 1-138.
193. Selewski DT, Cornell TT, Heung M, Troost JP, Ehrmann BJ, Lombel RM et al. Validation of the KDIGO acute kidney injury criteria in a pediatric critical care population. *Intensive Care Med.* 2014; 40 (10): 1481–88.

194. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004; 8 (4): R204-R212.
195. Akcan-Arikan A, Zappitelli L, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2007; 71 (10): 1028-1035.
196. Mehta RL, Kellum J, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care*. 2007; 11(2): R31.
197. Schwartz G J, Haycock G B, Edelmann Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976; 58 (2): 259-63.
198. Schwartz G, Muñoz A, Schneider M, Mak R, Kaskel F, Warady B et al. New Equations to Estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20: 629-637.
199. Squires RH, Ng V, Romero R, Ekong U, Hardikar W, Emre S et al. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology. *Hepatology*. 2014; 60 (1): 362-398.
200. Singh T, Gupta N, Alkhoury N, Carey WD, Hanouneh IA. A guide to managing acute liver failure. *Cleve Clin J Med*. 2016; 83 (6): 453-462.
201. Gaies M, Jeffries H, Niebler R, Pasquali S, Donohue J, Yu S. Vasoactive-Inotropic Score (VIS) is Associated with Outcome After Infant Cardiac Surgery: An Analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium (PC4) and Virtual PICU System Registries. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15(6): 529–537.
202. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114 (2 Suppl 4th Report): 555-76.
203. Schwartz G.J, Brion L P, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1987; 34 (3): 571-590.

204. Park JA, Koh KN, Choi ES, Jang S, Kwon SW, Park CJ et al. Successful rescue of early graft failure in pediatric patients using T-cell-depleted haploidentical hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49 (2): 270-275.
205. George JN, Li X, McMinn JR, Terrell DR, Vesely SK, Selby GB. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. *Transfusion.* 2004; 44 (2): 294-304.
206. Zinter MS, Spicer AC, Liu KD, Orwoll BE, Alkhouli MF, Brakeman PR et al. Positive Cumulative Fluid Balance Is Associated With Mortality in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome in the Setting of Acute Kidney Injury. *Pediatr Crit Care.* 2019; 20 (4): 323-331.
207. Lee J, Jung M, Kim M, Yang H, Cho J. Validation of the Pediatric Index of Mortality 3 in a Single Pediatric Intensive Care Unit in Korea. *J Korean Med Sci.* 2017; 32 (2): 365-370.
208. Tomaske M, Bosk A, Eyrich M, Bader P, Niethammer D. Risks of mortality in children admitted to the paediatric intensive care unit after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2003; 121: 886-91.
209. Ushay M. Acute respiratory failure in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation-understanding more by working together. *Crit Care Med.* 2018; 46 (10): 1711-1713.
210. Parikh CR, Coca SG. Acute renal failure in hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int.* 2006; 69: 430-435.
211. Schrier RW, Parikh CR. Comparison of renal injury in myeloablative autologous, myeloablative allogeneic and nonmyeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20(4): 678-683.
212. Rowan M, Shira J, McArthur, Jennifer D, Fitzgerald J, Nitu et al. Invasive Mechanical Ventilation and Mortality in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Pediatr Crit Care Med.* 2016; 17 (4): 294-302.
213. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 2001; 344 (7): 481-487.

214. Pancera C, Sao P. Noninvasive ventilation in immunocompromised pediatric patients: eight years of experience in pediatric oncology intensive care unit. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 30 (7): 533-538.
215. Squadrone L. Early CPAP prevents evolution of acute lung injury in patients with hematologic malignancy. *Intensive Care Med*. 2010; 36 (10): 1666-1674.
216. Wermke M, Schiemanck S, Hoffken S, Ehninger G, Bornhauser M, Illmer T. Respiratory failure in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT—a randomized trial on early non-invasive ventilation based on standard care hematology wards. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47(4): 574–580.
217. Hingorani S. Chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17 (7): 1995–2005.
218. Ellis MJ, Parikh CR, Inrig JK, Kanbay M, Patel UD. Chronic kidney disease after hematopoietic cell transplantation: A systematic review. *Am J Transplant*. 2008; 8 (11): 2378–2390.
219. Kizilbash S, Kashtan CE, Chavers BM, Cao Q, Smith A. Acute Kidney Injury and the Risk of Mortality in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22 (7): 1264-70.
220. Koh K, Sunkara A, Kang G, Sooter A, Mulrooney D, Triplett B et al. Acute Kidney Injury in Pediatric Patients Receiving Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Incidence, Risk Factors, and Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018; 24 (4): 758-64.
221. Laskin B, Nehus E, Goebel J, Furth S, Davies EM, Jodele S. Estimated versus Measured Glomerular Filtration Rate in Children before Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014; 20(12): 2056-61.
222. Brochner AC, Dagnaes-Hansen F, Hojberg-Holm J, Toft P. The inflammatory response in blood and in remote organs following acute kidney injury. *APMIS*. 2014; 122 (5): 399-404.
223. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002; 40(2): 221-6.
224. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children: a meta-analysis. *Clin Biochem*. 2007; 40 (5-6): 383-91.

225. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int.* 2004; 66(3): 1115-22.
226. Murray PT, Le Gall JR, Dos Reis Miranda D, Pinsky MR, Testa C. Physiological end-points (efficacy) for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care.* 2002; 8(6): 519-25.
227. Lagos-Arevalo P, Palijan A, Vertullo L, Devarajan P, Bennett MR, Sabbiseti V, et al. Cystatin C in acute kidney injury diagnosis: early biomarker or alternative to serum creatinine? *Pediatr Nephrol.* 2015; 30 (4):665-76.
228. Bagheri S, Esmaeeli M, Ravanshad Y, Azarfar A, Foroutan A, Ravanshad S et al. Cystatin C as a biomarker of acute kidney injury in a group of critically ill children in a pediatric intensive care unit. *J Renal Inj Prev.* 2018; 7(4): 259-263.
229. Herrero-Morín JD, Málaga S, Fernández N, Rey C, Diéguez MA, Solís G et al. Cystatin C and beta<sub>2</sub>-microglobulin: markers of glomerular filtration in critically ill children. *Crit Care.* 2007; 11(3): R59.
230. Ataei N, Bazargani B, Ameli S, Madani A, Javadilarijani F, Moghtaderi M, et al. Early detection of acute kidney injury by serum cystatin C in critically ill children. *Pediatr Nephrol.* 2014; 29:133-8.
231. Volpon L, Sugo E, Carlotti Ana P. Diagnostic and Prognostic Value of Serum Cystatin C in Critically Ill Children With Acute Kidney Injury. *Pediatr Crit Care Med.* 2015; 16 (5): e125-e131.
232. Benoit SW, Dixon BP, Goldstein SL, Bennett MR, Lane A, Louder DT et al. A novel strategy for identifying early acute kidney injury in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2019; 54(9): 1453–1461.
233. Hierlmeier S, Eyrich M, Wolf M, Schlegel P-G, Wiegering V . Early and late complications following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients – A retrospective analysis over 11 years. *PLoS ONE.* 2018; 13(10): 13.
234. Server A, Bargalló N, Fløisand Y, Sponheim J, Graus F, Hald JK. Imaging spectrum of central nervous system complications of hematopoietic stem cell and solid organ transplantation. *Neuroradiology.* 2017; 59(2): 105–126.
235. Yoshida S, Hayakawa K, Yamamoto A, Kuroda H, Imashuku S. The central nervous system complications of bone marrow transplantation in children. *Eur Radiol.* 2018; 18 (10): 2048–2059.
236. Pruitt AA, Graus F, Rosenfeld MR. Neurological complications of transplantation. Part I. Hematopoietic cell transplantation. *Neurohospitalist.* 2013; 3 (1): 24–38.

237. Zhang XH, Xu LP, Liu DH, Chen H, Han W, Chen YH et al. Epileptic seizures in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis of incidence, risk factors, and survival rates. *Clin Transplant*. 2013; 27(1):80-9.
238. Düver F, Weißbrich B, Eyrich M, Wöfl M, Schlegel P, Wiegering V. Viral reactivations following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients – A single center 11-year analysis. *PLoS One*. 2020; 15 (2): e0228451.
239. Olkinuora HA, Taskinen MH, Saarinen-Pihkala UM, Vettenranta KK. Multiple viral infections post-hematopoietic stem cell transplantation are linked to the appearance of chronic GVHD among pediatric recipients of allogeneic grafts. *Pediatr Transplant*. 2010; 14 (2): 242-8.
240. Bordon V, Padalko E, Benoit Y, Dhooge C, Laureys G. Incidence, kinetics, and risk factors of Epstein-Barr virus viremia in pediatric patients after allogeneic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant*. 2012; 16 (2): 144-50.
241. Feghoul L, Chevret S, Cuinet A, Dalle JH, Ouachee M, Yacouben K et al. Adenovirus infection and disease in paediatric haematopoietic stem cell transplant patients: clues for antiviral pre-emptive. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21 (7): 701–9.
242. Verhoeven DHJ, Claas ECJ, Jol-van der Zijde CM, Thijssen JCP, Lankester AC, Bredius RGM et al. Reactivation of Human Herpes Virus-6 After Pediatric Stem Cell Transplantation Risk Factors, Onset, Clinical Symptoms and Association With Severity of Acute Graft-Versus-Host Disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34 (10): 1118–27.
243. Baugh K, Tzannou I, Leen A. Infusion of cytotoxic T lymphocytes for the treatment of viral infections in hematopoietic stem cell transplant patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2018; 31 (4): 292-300.
244. Misch E, Andes D. Bacterial Infections in the Stem Cell Transplant Recipient and Hematologic Malignancy Patient. *Infect Dis Clin North Am*. 2019; 33 (2): 399-445.
245. Lipari FG, Zárate A, García G, Basquíera A, Caeiro J. Bloodstream infection in patients receiving hematopoietic stem cell transplant. Seven years of experience with adults and children. *Rev Chilena Infectol*. 2017; 34 (6): 535-538.
246. Panoskaltsis-Mortari A, Griese M, Madtes DK et al. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183 (9): 1262-1279.

247. Eapen M, Horowitz MM, Klein JP, Champlin RE, Loberiza FR Jr, Ringdén O et al. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol*. 2004; 22 (24): 4872-4880.
248. Mcdonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. Venocclusive Disease of the Liver after Bone Marrow Transplantation: Diagnosis, Incidence, and Predisposing Factors. *Hepatology*. 1984; 4 (1): 116-22.





## INDEX DE TAULES

Taula 1. Indicacions de TPH a pediatria. ....	30
Taula 2. Dosi inicial de busulfan segons el pes del nen [31]. ....	34
Taula 3. Risc d'infecció en el pacient sotmès a una TPH. ....	38
Taula 4. Complicacions respiratòries associades al TPH Fase preimplant. ....	43
Taula 5. Complicacions respiratòries associades al TPH Fase Postimplant. ....	46
Taula 6. Graus de severitat de la malaltia empelt contra receptor aguda (Classificació de Glucksberg modificada) ....	51
Taula 7. Escala Oral Assessment Guide. ....	54
Taula 8. Complicacions neurològiques en funció de l'estat immunològic. ....	55
Taula 9. Complicacions neurològiques dels fàrmacs emprats en el TPH. ....	55
Taula 10. Factors de risc de desenvolupar una malaltia veno-oclusiva hepàtica. ....	62
Taula 11. Grau de severitat de la malaltia veno-oclusiva hepàtica en nens. ....	64
Taula 12. Escala PRISM i escala O-PRISM ....	72
Taula 13. Escala índex de mortalitat pediàtrica PIM-3. ....	73
Taula 14. Escala PELOD-2 (Pediatric Logistic Organ Dysfunction). ....	75
Taula 15. Relació entre el número de disfuncions orgàniques, el valor en l'escala PELOD-2 i la probabilitat de mort. ....	76
Taula 16. Escala pSOFA (Paediatric Sequential Organ Failure Assessment Score). ....	76
Taula 17. Criteris de disfunció orgànica, International Pediatric Sepsis Consensus Conference. ....	87
Taula 18. Signes vitals i variables de laboratori específics per l'edat. ....	88
Taula 19. Classificació del dany renal agut. ....	89
Taula 20. Diagnòstic de base ....	94
Taula 21. Règims d'acondicionament. ....	98
Taula 22. Profilaxi Malaltia Empelt contra Receptor. ....	99
Taula 23. Font de progenitors hematopoètics i cel·lularitat. ....	101
Taula 24. Distribució de la MECR aguda. ....	103
Taula 25. Distribució de la MECR crònica. ....	105
Taula 26. Dades analítiques a l'ingrés a UCIP. ....	113
Taula 27. Comparació valors basals i a l'ingrés a UCIP de creatinina, bilirubina, INR i el filtrat Glomerular. ....	115
Taula 28. Valors Scores a l'ingrés a UCIP. ....	116

---

Taula 29. Suports respiratoris i paràmetres respiratoris el dia de l'ingrés a UCIP.....	117
Taula 30. Suports i paràmetres hemodinàmics el dia de l'ingrés a UCIP.....	119
Taula 31- Suports i paràmetres de funció renal el dia de l'ingrés a UCIP.....	121
Taula 32- Paràmetres de valoració neurològica el dia de l'ingrés a UCIP.....	122
Taula 33 - Paràmetres de valoració infecciosa el dia de l'ingrés a UCIP.....	123
Taula 34. Comparació dades clíniques i analítiques pre trasplantament entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen a UCIP. ....	125
Taula 35. Comparació tipus de trasplantament entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen a UCIP.....	126
Taula 36. Comparació complicacions derivades del trasplantament entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen a UCIP. ....	127
Taula 37. Comparació de les escales pronòstiques el dia de l'ingrés, entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen. ....	130
Taula 38. Comparació dels valors i suports respiratoris el dia de l'ingrés entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen. ....	131
Taula 39. Comparació dels valors i suports hemodinàmics el dia de l'ingrés entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen. ....	133
Taula 40. Comparació dels valors i suports renals i metabòlics el dia de l'ingrés entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen.....	134
Taula 41. Comparació dels valors i clínica neurològica a l'ingrés entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen. ....	136
Taula 42. Comparació en la patologia infecciosa a l'ingrés entre els pacients que sobreviuen i els que no. ....	136
Taula 43. Anàlisi multivariant factors que augmenten els risc de mortalitat a l'ingrés a UCIP.....	137
Taula 44. Dades analítiques durant l'estada a UCIP.....	139
Taula 45. Suports Respiratoris i paràmetres respiratoris durant l'ingrés a UCIP.....	142
Taula 46. Patologia respiratòria durant l'ingrés a UCIP .....	143
Taula 47. Suports i paràmetres hemodinàmics durant l'ingrés a UCIP .....	145
Taula 48. Suports i paràmetres de funció renal i metabòlics durant l'ingrés a UCIP .....	146
Taula 49. Paràmetres de valoració neurològica durant l'ingrés a UCIP.....	148
Taula 50. Paràmetres de valoració infecciosa durant l'ingrés a UCIP.....	150
Taula 51. Comparació de les medianes de l'escala O-PRISM entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen durant els primers 14 dies. ....	151

---

<b>Taula 52. Comparació de les medianes de l'escala pSOFA entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen durant els primers 14 dies. ....</b>	<b>153</b>
<b>Taula 53. Comparació de les medianes de l'escala PELOD entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen durant els primers 14 dies. ....</b>	<b>154</b>
<b>Taula 54. Comparació dels valors i suports respiratoris els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen. ....</b>	<b>156</b>
<b>Taula 55. Comparació de la patologia respiratòria entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen. ....</b>	<b>158</b>
<b>Taula 56. Comparació dels valors i suports hemodinàmics durant l'ingrés a UCIP entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen. ....</b>	<b>159</b>
<b>Taula 57. Comparació de la patologia hemodinàmica entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen. ....</b>	<b>160</b>
<b>Taula 58. Comparació dels valors i suports metabòlics i renals entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen. ....</b>	<b>162</b>
<b>Taula 59. Comparació de la patologia neurològica durant l'ingrés a UCIP entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen. ....</b>	<b>164</b>
<b>Taula 60. Comparació en la patologia infecciosa durant l'ingrés a UCIP entre els pacients que sobreviuen i els que no. ....</b>	<b>164</b>
<b>Taula 61. Anàlisi multivariant dels factors de risc de mortalitat durant l'ingrés a UCIP. ....</b>	<b>165</b>



## ÍNDIX DE FIGURES

Figura 1. Cronologia de les infeccions oportunistes en el pacient sotmès a un TPH .....	39
Figura 2. Etiologia de la insuficiència renal aguda post trasplantament de progenitors hematopoètics.....	58
Figura 3. Fisiopatologia de la malaltia veno-oclusiva hepàtica. ....	61
Figura 4. Distribució del TPH segons l'any.....	93
Figura 5. Font de progenitors hematopoètics .....	95
Figura 6. Relació entre els donants no emparentats i la identitat HLA. ....	96
Figura 7. Relació entre els donants emparentats i la identitat HLA. ....	97
Figura 8. Deplecció in viu.....	100
Figura 9. Grau de malaltia veno-oclusiva hepàtica. ....	102
Figura 10. Distribució de la MEcRa segons l'afectació orgànica.....	104
Figura 11. Distribució de la MEcR segons l'afectació orgànica.....	105
Figura 12. Corba de supervivència global segons trasplantaments.....	109
Figura 13. Distribució del número d'ingressos en la UCIP.....	110
Figura 14. Causa d'ingrés a UCIP.....	111
Figura 15. Diferència en el pes dels pacients el dia d'ingrés a UCIP. ....	112
Figura 16. Estratificació del grau d'insuficiència renal aguda el dia de l'ingrés a UCIP. ....	120
Figura 17. Èxits a UCIP durant el primer ingrés.....	128
Figura 18. Èxits a UCIP durant el segon ingrés.....	129
Figura 19. Èxits a UCIP durant el tercer ingrés. ....	129
Figura 20. Relació entre la mortalitat i necessitat de ventilació mecànica el dia de l'ingrés a UCIP. ....	132
Figura 21. Relació entre la mortalitat i necessitat de suport inotròpic/vasoactiu el dia de l'ingrés a UCIP.....	133
Figura 22. Relació entre el grau d'insuficiència renal a l'ingrés i la mortalitat a UCIP.....	135
Figura 23 . Patologia respiratòria durant l'ingrés a UCIP. ....	144
Figura 24. Estratificació del grau màxim d'insuficiència renal aguda durant l'ingrés a UCIP. ....	147
Figura 25. Gèrmens causants de les infeccions al sistema nerviós central. ....	149
Figura 26. Comparació de les medianes de l'escala O-PRISM entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen durant els primers 14 dies. ....	152

<b>Figura 27. Comparació de les medianes de l'escala pSOFA entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen durant els primers 14 dies. ....</b>	<b>153</b>
<b>Figura 28. Comparació de les medianes de l'escala PELOD entre els pacients que sobreviuen i els que no sobreviuen durant els primers 14 dies. ....</b>	<b>155</b>
<b>Figura 29. Relació entre la mortalitat i la ventilació mecànica durant l'ingrés a UCIP. ....</b>	<b>157</b>
<b>Figura 30. Relació entre la mortalitat i necessitat de suport inotròpic/vasoactiu durant l'ingrés..</b>	<b>159</b>
<b>Figura 31. Relació entre la mortalitat i el grau d'insuficiència renal durant l'ingrés. ....</b>	<b>162</b>
<b>Figura 32. Relació entre la mortalitat i la necessitat d'insulina durant l'ingrés. ....</b>	<b>163</b>

## ANNEX 1. CRITERIS D'INGRÉS A LA UNITAT DE CURES INTENSIVES PEDIÀTRIQUES DESPRÉS D'UN TRASPLANTAMENT DE PROGENITORS HEMATOPOÈTICS.

<b>Disfunció cardiovascular.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminució de la pressió arterial (hipotensió) &lt; 2DE sota la normal per l'edat.</li> <li>- Necessitat de fàrmacs vasoactius per mantenir la pressió sanguínia en rang normal.</li> <li>- Dos de les següents:             <ul style="list-style-type: none"> <li>o Acidosis metabòlica inexplicable: dèficit de base &gt;5 mEq/L.</li> <li>o Lactat arterial incrementat &gt; 2 vegades normal.</li> <li>o Oligúria: diüresi &lt; 0,5 ml/kg/hora.</li> <li>o Ompliment capil·lar &gt; 5 segons.</li> <li>o Diferència de temperatura central i perifèrica &gt; 3°C.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Respiratori: Insuficiència respiratòria aguda.</b>	<p>Definida com:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pO<sub>2</sub> arterial &lt; 60 mmHg o</li> <li>- Quocient SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt; 330 o</li> <li>- pCO<sub>2</sub> &gt; 50mmHg (o 20mmHg per sobre de la pCO<sub>2</sub> basal) o</li> <li>- Necessitat de FiO<sub>2</sub> superior al 50% per mantenir una saturació d'oxigen correcte.</li> </ul>
<b>Disfunció neurològica.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Puntuació a l'escala de coma Glasgow &lt; 11.</li> <li>- Canvi en l'estat mental amb disminució de la puntuació de l'escala de coma de Glasgow ≥ 3 punts respecte la base anormal.</li> </ul>
<b>Disfunció renal.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Increment de la creatinina 2 vegades per sobre el valor límit normal per l'edat.</li> <li>- Increment 2 vegades el valor de creatinina basal.</li> <li>- Increment de la cistatina C 1,5 vegades el valor basal.</li> </ul>
<b>Disfunció hepàtica.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bilirubines totals ≥ 4 mg/dL (no aplicable en nounats).</li> <li>- INR &gt; 2 que no respon a tractament amb vitamina K o associa sagnat agut.</li> </ul>

**Abreviatures:** DE: desviació estàndard, INR: *international normalized ratio*, SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relació entre la saturació arterial d'oxigen i la concentració d'oxigen.









