

11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"
UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA

115

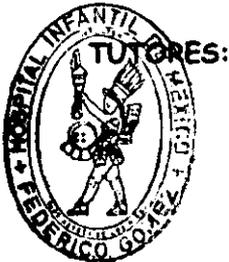
**FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD EN PACIENTES
ONCOLÓGICOS AL INGRESO A LA UNIDAD DE TERAPIA
INTENSIVA PEDIATRICA DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"**

Tesis para obtener el diploma en la Especialidad de Pediatría
Médica, que presenta:

DRA. MARISOL MORALES MARTINEZ

DR. VICTOR B. OLIVAR LÓPEZ.*

DR. ARMANDO MARTINEZ AVALOS.**



Ciudad de México, noviembre del 2000

SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

2000

236104



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE.

	No página
Antecedentes	2
Justificación	9
Planteamiento del Problema	10
Objetivos	11
Hipótesis	12
Material y Métodos	13
Resultados	20
Discusión	27
Conclusiones	32
Gráficas y Tablas	34
Bibliografía	50

ANTECEDENTES.

Los padecimientos oncológicos cada vez son más frecuentes en nuestro medio. Ejemplo de ello es que en el Hospital Infantil de México se atendieron 277 casos nuevos de pacientes oncológicos en el año de 1999¹. Estos padecimientos ocupan la segunda causa de muerte en la población pediátrica entre 1 y 15 años de edad en nuestro país, siendo las leucemias la enfermedad oncológica más común, seguida de los tumores cerebrales y linfomas; a pesar de ello, el pronóstico es relativamente bueno en comparación a las formas presentes en los pacientes adultos, de tal manera que existe una tasa de sobrevivida global a 5 años de 66.8%². Las complicaciones que se generan debido a la enfermedad y al tratamiento son el motivo de ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), las cuales incluyen falla respiratoria, falla circulatoria, neutropenia y choque séptico, entre otras.

La decisión para admitir a estos pacientes en la UTIP puede ser difícil, ya que los resultados del ingreso a estas unidades puede estar relacionada con el costo-beneficio.³ Los pacientes oncológicos candidatos para ingresar a una UTIP, son los que al momento del diagnóstico presentan una complicación secundaria al problema

oncológico, los que requieren vigilancia estrecha durante la realización de procedimientos invasivos, o bien, como sucede en la mayoría de los casos, cuando se presentan complicaciones, ya sea por la enfermedad oncológica misma o secundarias al tratamiento. Studnicki y colaboradores

demonstraron que en los pacientes que requieren de procedimientos mayores la mortalidad disminuyó hasta 6.53 veces en pacientes ingresados en la UTIP en comparación con los pacientes que se encontraban en salas generales, mientras que en procedimientos menores disminuyó únicamente hasta 1.58 veces.⁴ Por tanto el conocimiento de los factores pronósticos y seguimiento de los pacientes oncológicos es esencial para decidir el ingreso a estas unidades.

A pesar que ha disminuido en los últimos tiempos, la mortalidad de los pacientes oncológicos es alta. En el estudio realizado por Sivan y colaboradores en el Hospital Pediátrico de los Ángeles, California, EEUU, se reporta hasta un 51% de mortalidad en la UTIP, la cual es elevada al ser comparada con la mortalidad general de su propia unidad que es de 7.2%,⁵ por otro lado Van Veen y colaboradores, del Hospital del Niño de Róterdam, reportan una mortalidad de 32% en niños oncológicos, y una mortalidad general de 8%, en la UTIP.⁶ En la UTIP del Hospital infantil de México la mortalidad es de 56.8%,⁷ siendo la principal causa de ésta las complicaciones

hemodinámicas sufridas en los pacientes oncológicos. Las tasas de mortalidad pueden tener mayor variabilidad cuando son subdivididas de acuerdo a la causa de ingreso.⁵⁻⁶

Existen diferentes factores que determinan el estado de gravedad en los pacientes oncológicos, así como su mortalidad. Estos factores pueden ser secundarios a la enfermedad misma o bien a la lesión producida por la utilización de quimioterapia y/o radioterapia. Ejemplo de esto es la lesión

cardiaca, que se puede presentar por la aplicación de quimioterapia y/o radioterapia.⁸ Esta afección se presenta con manifestaciones tales como: disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda, pericarditis, fibrosis, insuficiencia cardiaca, la cual puede ser aguda o crónica. Dentro de los agentes quimioterapéuticos relacionados con cardiotoxicidad se encuentran las siguientes antraciclinas: doxorubicina y daunorrubicina. Existe daño histológico evidente secundario a la utilización de alguno de estos agentes cuando se incrementa la dosis acumulada del medicamento, sin embargo también son factores importantes la duración en que se usa el fármaco y la edad del paciente al momento de iniciar el tratamiento, así lo demostró Lipshultz y colaboradores.⁹⁻¹⁴

Los pacientes que ingresan a la UTIP con falla circulatoria presentan una mortalidad que varía desde el 47% al 75%.⁴⁻⁶⁻¹⁵ Por ejemplo en el estudio reportado por Van

Veen y colaboradores, seis de siete pacientes murieron por falla cardiaca, presentando un riesgo mayor los pacientes que necesitaron de apoyo ventilatorio e inotrópico.⁶

Por otro lado la quimioterapia también produce efectos secundarios a nivel pulmonar. Puede existir disminución de la capacidad vital y la capacidad de difusión¹⁶. Medicamentos como la bleomicina, nitroureas, ciclofosfamida, metotrexate y la radioterapia son causantes de fibrosis pulmonar, lesión del epitelio bronquial, lesión de células epiteliales y neumocitos alveolares tipo II, e inclusive puede producirse neumonitis difusa intersticial que genere una enfermedad pulmonar crónica o bien la

muerte por falla ventilatoria. La aplicación de la quimioterapia, la dosis utilizada y la disfunción pulmonar previa han sido asociadas con incremento en la frecuencia de falla respiratoria.⁹

Otros factores de riesgo en estos pacientes oncológicos para desarrollar falla respiratoria son la utilización de oxígeno a 3 Lt/min, puesto que de esta manera se pueden identificar los pacientes con riesgo de lesión pulmonar por la presencia e incremento en los cortos circuitos intra pulmonares secundarios a la alteración de la relación ventilación-perfusión. En estos pacientes se ha reportado una mortalidad de hasta el 79%. Por otro lado la magnitud del infiltrado pulmonar observado en la radiografía de tórax en los pacientes con falla respiratoria también se ha relacionado con incremento en la mortalidad, por ejemplo, pacientes con más de un cuadrante afectado llegan a tener una mortalidad hasta del 53%, comparados con una mortalidad del 11% en los pacientes con un solo cuadrante afectado.¹⁷ En los enfermos oncológicos con falla respiratoria se reporta una mortalidad global entre un 20% y 25%; la cual aumenta en los que requieren ventilación mecánica, alcanzando una mortalidad de hasta 55%.⁴⁻⁶

En los pacientes con alteración neurológica el riesgo de muerte presenta un rango de 27% a 90%, y como causa principal se identificó a la hemorragia aguda, la que puede ser secundaria a trastornos hematológicos, los que pueden ser asociados a actividad tumoral o bien a efectos secundarios a la quimioterapia también existe otra causa

asociada a trastornos neurológicos graves o muerte que es la encefalitis.⁶⁻¹⁸

También se ha relacionado a las infecciones como factores importantes que determinan la gravedad de los pacientes con cáncer. Las infecciones se pueden presentar ya sea por el propio padecimiento oncológico, o bien, posterior a la aplicación de la quimioterapia, ocasionando alteración en el sistema inmune del individuo, cuya complicación más importante es la granulocitopenia lo que los hace más susceptibles a las bacteriemias, fungemias, viremias y parasitemias.¹⁸⁻²² Esta condición puede favorecer a la aparición de una respuesta inflamatoria sistémica, ocasionada por un foco infeccioso, ya sea aparente o no, y que puede evolucionar hasta choque séptico.

La mortalidad de los pacientes oncológicos secundaria a choque séptico se continúa considerando alta, con recorridos que van del 47% al 63%. Estos eventos pueden o no estar asociadas a neutropenia, al respecto, algunos autores consideran a la neutropenia menor de $1000 \times \text{mm}^3$ como factor pronóstico de mortalidad, a pesar de ello Sivan y colaboradores en su estudio no la consideraron como factor pronóstico, sin embargo la persistencia de una cuenta de neutrófilos menor de $500 \times \text{mm}^3$ después de una semana incrementa la mortalidad en forma considerable.⁴ Por otro lado, Butt y colaboradores, encontraron una mortalidad de 80% en los enfermos con cáncer portadores de choque séptico y cultivos negativos, comparada con una mortalidad del 30% en aquellos que pacientes que contaron con algún cultivo positivo pero sin estado de choque.⁵⁻⁶

En relación a la disfunción orgánica múltiple, la mortalidad varía de acuerdo al número de órganos afectados, es decir, existe una mortalidad de 0% 43% 64% 81% y 100% para uno, dos, tres, cuatro y cinco órganos afectados respectivamente. Algunos pacientes con disfunción orgánica incrementan su mortalidad de acuerdo al órgano afectado, por ejemplo, los pacientes que desarrollan durante su estancia en UTIP falla renal llegan a tener una mortalidad de hasta el 94%, los pacientes con deterioro neurológico ya sea por invasión tumoral, por hemorragia intracraneana o bien por infección del sistema nervioso central, alcanzan una mortalidad de 83%.⁵ En el Hospital Infantil de México, se encontró en un periodo de 5 años de 1992 a 1996, que la mortalidad fue de 23.8% para los que presentaron afectación de un solo órgano, de 56.7% para los que presentaron afectación de dos órganos, aquellos con afectación de tres órganos tuvieron mortalidad del 63.4% y en los que se encontró afectación de cuatro o cinco órganos se observó mortalidad del 100%.⁷

En general se considera que el pronóstico de los niños con enfermedades oncológicas que se encuentran hospitalizados en la UTIP es malo. Al igual que en otras enfermedades, el conocimiento del estado del paciente pediátrico con cáncer en estado crítico es esencial para instituir el manejo adecuado y para conocer su pronóstico. Para evaluar esta condición se han utilizado diferentes escalas que tratan de identificar los factores que intervienen en la condición de los pacientes en estado crítico: la escala pediátrica para riesgo de mortalidad (PRISM III), índice de estabilidad fisiológica (PSI), sistema de intervención terapéutica (TISS); las cuales incluyen en su evaluación el estado

neurrológico, hemodinámico, respiratorio, hematológico, renal, gastrointestinal y metabólico,²³⁻²⁵ sin embargo ninguna de estas escalas sirven como instrumento para valorar el pronóstico real en pacientes oncológicos; ya que todas ellas subestiman los riesgos de mortalidad en este tipo de pacientes.⁵⁻⁶⁻²³⁻²⁵

La escala de Disfunción Orgánica Múltiple de Marshall, diseñada para los pacientes pediátricos críticamente enfermos ha probado ser una herramienta adecuada para todos los pacientes incluidos los oncológicos.

JUSTIFICACION:

De los pacientes oncológicos que ingresan a nuestro hospital, considerado de tercer nivel de atención, un grupo de ellos requiere de vigilancia en la UTIP. La mortalidad en estos pacientes es considerada elevada, alcanzando el 56.8%, sobre todo al compararse con pacientes que ingresan a UTIP con otros diagnósticos, los cuales presentan una mortalidad de 7%.

En la actualidad no han sido identificados los factores que pronostiquen la mortalidad de los pacientes con cualquier enfermedad oncológica al momento de ser ingresados a la UTIP del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

PROBLEMA GENERAL

¿ Cuáles son los factores de riesgo de mortalidad en pacientes pediátricos con alguna enfermedad oncológica al momento del ingreso en la UTIP del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" ?

PROBLEMAS ESPECIFICOS

¿ Cuáles son los factores de riesgo de mortalidad al momento del ingreso en pacientes oncológicos internados en la UTIP del Hospital Infantil de México en función del diagnóstico oncológico ?

¿Cuál es el órgano o sistema que con mayor frecuencia se afecta mas en pacientes oncológicos hospitalizados en la UTIP al momento de su ingreso ?

¿Cuál es la epidemiología de pacientes oncológicos ingresados en la UTIP del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" ?

OBJETIVO GENERAL

Identificar los factores de riesgo de mortalidad al momento de su ingreso en pacientes oncológicos que se encuentran internados en la UTIP del Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar los principales factores de riesgo de mortalidad en pacientes oncológicos al momento de su ingreso internados en la UTIP del Hospital Infantil de México en relación con el diagnóstico oncológico .
- Identificar el órgano o sistema que más comúnmente se ve afectado en pacientes oncológicos al momento de su ingreso hospitalizados en la UTIP .
- Conocer la epidemiología de pacientes oncológicos hospitalizados en la UTIP del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

HIPOTESIS GENERAL

Los principales factores de riesgo de mortalidad al momento de su ingreso en pacientes oncológicos que se encuentran internados en la UTIP del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" son neutropenia grave con persistencia mayor de 7 días, sepsis sin foco identificado, estado de choque, afectación de 4 órganos y plaquetopenia menor de $20,000 \times \text{mm}^3$.

HIPOTESIS ESPECIFICAS

- La coagulación intravascular diseminada (CID) en pacientes con leucemia mieloblástica es el principal factor de riesgo para fallecer.
- La neutropenia severa y estado de choque son los principales factores de riesgo de mortalidad al ingreso en la UTIP de pacientes oncológicos.
- El sistema cardiovascular es el más comúnmente afectado al momento de ingreso a la UTIP del HIM de pacientes pediátricos oncológicos.

MATERIAL Y MÉTODOS:

DISEÑO:

Casos y controles.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

1.Criterios de Inclusión:

- *Pacientes con edad comprendida entre un mes y 18 años*
- *Ambos sexos*
- *Con diagnóstico de cualquier enfermedad oncológica*
- *Internados en la UTIP del Hospital Infantil de México "Federico Gómez"*

2.Criterios de Exclusión:

- *Pacientes con expediente clínico incompleto*
- *Pacientes en estado postoperatorio de resección de tumor intracraneal*

LUGAR DE ESTUDIO:

Unidad de terapia intensiva pediátrica del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Todos los pacientes con diagnóstico oncológico que cumplan con los criterios de inclusión durante el periodo comprendido entre enero de 1999 y Julio de 2000.

VARIABLES:**1. Universales**

- Edad
- Sexo
- Estado de nutrición

2. Dependientes:

- Mortalidad

3. Independientes

- Diagnóstico oncológico
- Neutropenia
- Fiebre
- Infección
- Respuesta Inflamatoria Sistémica
- Sépsis
- Choque Séptico
- Coagulación Intravascular diseminada
- Disfunción Orgánica Múltiple:
- Insuficiencia respiratoria
- Insuficiencia cardiovascular
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia neurológica
- Insuficiencia hematológica
- Insuficiencia hepática

DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES:

*Edad: Se considerará desde la fecha de nacimiento hasta el momento en que ingrese a la unidad de cuidados intensivos. Escala de medición: De intervalo (edad en meses).

*Sexo: Se definirá de acuerdo al fenotipo de cada paciente. Escala de medición: Dicotómica (masculino ó femenino).

*Estado de nutrición: Se determinará de acuerdo a la Clasificación del Dr. Federico Gómez, tomando en cuenta el déficit de peso con relación a la edad y se expresa en porcentaje. Escala de medición: Ordinal (normal, desnutrición de primero, segundo y tercer grado).

*Desenlace: Condición del paciente al egreso de la sala. Escala de medición: Dicotómica (vivo o muerto).

*Diagnóstico oncológico: Se tomara de la hoja de ingreso a la UTIP y/o del reporte histopatológico. Escala de medición: Cualitativa nominal (Leucemia, Linfoma, Osteosarcoma, Neuroblastoma, etc.)

*Neutropenia: Se considerará neutropenia a la disminución de la cuenta total de neutrofilos de acuerdo a la cifra total reportada por la diferencial de biometría hemática. Escala de medición: Cuantitativa nominal (neutropenia con cuenta total menor de $500 \times \text{mm}^3$ o menor de $1,000 \times \text{mm}^3$ con tendencia a la disminución, neutropenia grave: neutrofilos totales menores de $100 \times \text{mm}^3$).²⁷

*Fiebre: Determinación de la temperatura corporal por arriba de 38.3°C en una sola toma, o bien 38°C en tres ocasiones durante un periodo de una hora.²⁶ Escala de Medición: Cualitativa nominal dicotómica (si o no).

***Infección:** Respuesta inflamatoria causada por microorganismos o invasión de tejidos del huésped que normalmente son estériles. Escala de Medición: Cualitativa nominal dicotómica (si o no).

***Respuesta Inflamatoria Sistémica:** Reacción sistémica desencadenada por gran variedad de enfermedades no necesariamente infecciosas y que cursan con alteraciones hemodinámicas diversas. Se considerará este diagnóstico con dos o más de las siguientes características: Temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$, Frecuencia cardiaca en lactantes de $>160/\text{min}$ y en niños $>150/\text{min}$, Frecuencia respiratoria en lactantes $>60/\text{min}$ y en niños $>50/\text{min}$, Leucocitos $>12,000/\text{mm}^3$, $<4,000/\text{mm}^3$ o $>10\%$ de bandas. Escala de Medición: Cualitativa nominal dicotómica (si o no).

***Sépsis:** Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica desencadenado como reacción a una infección. Escala de Medición: Cualitativa nominal dicotómica (si o no).

***Choque Séptico:** Sépsis grave en la que pese a un apoyo adecuado de fluidos, persisten datos clínicos de hipoperfusión e hipotensión que generalmente requiere de tratamiento con aminas vasoactivas. Escala de Medición: Cualitativa nominal dicotómica (si o no).

***Coagulación Intravascular Diseminada:** Desorden trombo-hemorrágico, consecuencia de una gran variedad de enfermedades. Teniendo como mecanismo fundamental la activación de la cascada fibrinolítica y de coagulación, resultando en la paradójica situación clínica de depósito de trombos y hemorragia. Los parámetros bioquímicos son Tiempo de protorombina, Tiempo de tromboplastina parcial prolongados, plaquetopenia, fibrinógeno bajo y productos líticos de la fibrina

positivos(dimero D elevados y factor V bajo)²⁸⁻²⁹. Escala de medición: Cualitativa, nominal dicotómica (sí o no).

*Disfunción Orgánica múltiple: Será definida, de acuerdo a la escala de disfunción orgánica múltiple de Marshall, que incluye la evaluación del sistema respiratorio, renal, hepático, cardiovascular, hematológico y neurológico, con afectación de dos o más órganos.³⁰ Escala de evaluación: Cuantitativa de intervalo. Anexo 1.

*Insuficiencia Respiratoria: Incapacidad para suministrar el oxígeno requerido para cubrir las demandas metabólicas o para la eliminación del dióxido de carbono producido por el metabolismo celular. Se definirá con la presencia de la relación PaO₂/FiO₂ menor de 300 de acuerdo con la Escala de DOM de Marshall (Anexo 1).³⁰ Escala Medición: Cualitativa binominal (sí o no).

*Insuficiencia Cardiovascular: Estado en el que el corazón no puede producir el gasto ³⁰cardiaco necesario para satisfacer las necesidades metabólicas del organismo. Se definirá con el índice PAR: FC x (PVC/PAM) de acuerdo a la Escala de DOM de Marshall (Anexo 1)³⁰ Escala de medición: Cualitativa nominal dicotómica (sí o no).

*Insuficiencia Renal: Pérdida de la homeostasis renal que conlleva alteraciones en el equilibrio ácido base, hidroelectrolítico, de la excreción de desechos fundamentalmente nitrogenados y de algunas funciones endocrinas. Se definirá con Creatinina Sérica mayor de 1.13 mg/dl según la Escala de DOM de Marshall (Anexo 1). ³⁰ Escala de medición: Cualitativa nominal dicotómica (sí o no).

*Insuficiencia Neurológica: Falla del Sistema Nervioso Central para mantener el estado de alerta. Se definirá con Calificación en la escala de Glasgow < 15 , de acuerdo con la Escala de DOM de Marshall (Anexo 1).³⁰

Escala de medición: Cualitativa nominal dicotómica (sí o no).

*Insuficiencia Hematológica: Se definirá con cuenta plaquetaria menor de $120,000 / \text{mm}^3$, De acuerdo a la Escala de DOM de Marshall (Anexo 1).³⁰ Escala de medición: Cualitativa nominal dicotómica (sí o no).

*Insuficiencia Hepática: Incluye alteración en una o más funciones hepáticas: síntesis, excreción, metabolismo; manifestada por hiperbilirrubinemia, ictericia, elevación de transaminasas, deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina, hipoalbuminemia, hipoglucemia y prolongación del tiempo de protombina.³²

Consideraremos de acuerdo con la escala de DOM de Marshall a los pacientes con bilirrubina directa mayor de 1.1 mg/dl (Anexo 1).³⁰ Escala de Medición: Cualitativa nominal dicotómica (si o no).

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

Se incluyeron un total de 75 pacientes con diagnósticos oncológicos, que ingresaron a la UTIP del Hospital Infantil de México, con fecha de ingreso a partir del primero de enero de 1999 hasta el 30 de junio del 2000. Se consideró al grupo de casos a los pacientes que fallecieron durante su estancia en la UTIP; mientras que los controles fueron los pacientes vivos egresados de la misma. Una vez identificados los pacientes se colectó la información en la hoja de recolección de datos (anexo No 2). Posteriormente se aplicó el análisis estadístico correspondiente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

El análisis estadístico se realizó con el programa de computo S.P.S.S. versión 10.0; calculando el tamaño de la muestra con un valor alfa de 90 % y beta de 20 %; Se guardo una relación dos a uno para controles y casos respectivamente.

Se realizaron medidas de tendencia central, midiendo asociación de variables con χ^2 y prueba exacta de Fisher. La relación de variables se efectuó con razón de proporciones (RP) con IC 95% y se consideró p significativa ($p < 0.05$) realizando regresión logística para los RP significativos así como análisis multivariado.

RESULTADOS

Se incluyeron 75 pacientes en nuestro estudio de un universo de 115 expedientes, que cumplieron con los criterios de inclusión de ser considerados pacientes oncológicos ingresados en la UTIP del hospital Infantil de México, en un periodo de 18 meses, comprendido del primero de enero de 1999 al 30 de junio del 2000.

El diagnóstico oncológico más frecuente fue Leucemia Linfoblástica Aguda con 36 pacientes, de los cuales L1 fueron 33 y únicamente 3 pacientes L2; se consideraron de alto riesgo 22 pacientes (28%), de riesgo habitual 11 pacientes (15%) (ver gráficas No 1 y No 2). La edad promedio fue de 81.26 meses, con un recorrido de cuatro hasta 183 meses. El promedio de edad para los casos fue de 75.7 meses, con un recorrido de 8 a 180 meses, para el grupo control el promedio de edad fue de 86.8 meses igualmente con un recorrido de 4 a 183 meses ($p = 0.138$).

En relación al sexo 43 pacientes fueron del sexo femenino que comprendió el 57 % de los pacientes (ver gráfica No 3). En el grupo de los casos 19 de los 25 pacientes fueron del sexo femenino (76%), mientras que en el grupo de los controles de los 50 pacientes únicamente se incluyeron 24 mujeres (48%) ($P = 0.021$).

Se consideró el estado de gravedad para cada grupo a través de la valoración de Disfunción Orgánica Múltiple utilizando la escala de

Marshall, para la cual se obtuvo con calificación mayor para el grupo de casos, con una $p = 0.015$.

En el grupo de casos se encontraron 13 pacientes sin desnutrición (64%), 4 pacientes con desnutrición de primer grado (16%), 6 pacientes con desnutrición de segundo grado (24%) y 2 pacientes con desnutrición de tercer grado (8%) (ver tabla No 1). En el grupo control 24 pacientes no presentaron algún grado de desnutrición (48%), 11 pacientes tuvieron desnutrición de primer grado (22%), 10 pacientes desnutrición de segundo grado (20%), 2 pacientes desnutrición de tercer grado (4%) y 3 pacientes obesos (6%). Al momento de asociar el estado nutricional con la mortalidad no se encontró que hubiera relación como factor pronóstico, con un valor de $p = 0.965$.

La principal causa de ingreso a la UTIP en ambos grupos fue el choque séptico, el cual se reportó en 46 pacientes (61 %). Para el grupo de casos corresponde a 21 pacientes (84%), mientras que en los controles en 25 pacientes (50%) el choque séptico fue el principal motivo de ingreso. En cuanto a la mortalidad, de los 21 pacientes del grupo de casos el diagnóstico de choque séptico también se consideró como su causa de muerte (ver gráfica No 4), sin embargo esta causa de ingreso no resultó ser un factor pronostico de mortalidad ($p = 0.624$).

De los 75 pacientes incluidos en el estudio 21 pacientes contaron con historia de haber tenido un ingreso anterior a la UTIP, de los cuales el 16% falleció. Relacionando ambos grupos, encontramos que en el grupo de

casos 12 pacientes presentaban este antecedente (48%), mientras que en el grupo de controles únicamente 9 pacientes (18%) habían tenido un ingreso anterior a esta unidad. Este antecedente fue altamente significativo para mortalidad ($p = 0.01$ y $RP 4.92 \pm 0.72$) (gráfica No 5).

En relación al diagnóstico de neutropenia, el 62.6 % del total de los pacientes la presentó. En el grupo de los casos 20 pacientes (80 %) tuvieron una cuenta leucocitaria baja, mientras que 27 pacientes (54%) del grupo control la presentaron ($p = 0.033$ y $RP 3.40 \pm 0.89$). A pesar de este resultado la cantidad de neutrófilos no fue un factor determinante de mortalidad ($p = 0.074$ y $RP 2.44 \pm 1.08$); sin embargo al analizar la relación entre la duración de la neutropenia y muerte se encontró que después de cinco días de duración el riesgo de muerte es mayor ($p = 0.007$ y $RP 4.10 \pm 0.79$) (ver gráfica No 6).

Al asociar el diagnóstico oncológico con la mortalidad no se encontró una relación significativa ($p = 0.581$) (ver gráfica No 2).

Otro factor determinante fue la presencia de CID, que se presentó en el 24 % de todos los pacientes; 13 en el grupo de casos (52 %) y en 5 pacientes (10 %) de los sobrevivientes. Se consideró como un factor de mortalidad ($p = 0.01$ y RP de 7.95 ± 0.32) (ver gráfica No 7), a pesar de ello el tiempo de inicio de la CID no incrementó el riesgo de muerte ($p = 0.60$).

85.3 % del total de los pacientes presentaron DOM al ingresar a la UTIP, en los pacientes que fallecieron se observó en el 100 % y en los sobrevivientes en 39 pacientes únicamente (78 %). Se presentó disfunción de dos órganos el 18% de los pacientes, sin reportarse ninguna defunción, ningún paciente falleció. Con afectación de tres órganos se reportaron 25 pacientes del total de los mismos, de los cuales fallecieron únicamente 6 pacientes ($p = 0.006$ y RP de 18.8 ± 0.55). Con la falla de cuatro órganos se presentaron 16 pacientes, de los cuales fallecieron 9 pacientes, es decir 56 % de ellos ($p = 0.001$ y RP de 10.2 ± 0.44). Para cinco órganos afectados la mortalidad fue del 70 % (10 pacientes con 7 fallecidos) ($p = 0.003$ y RP 8.81 ± 0.3). Al estar afectados seis órganos la mortalidad fue del 100 % con 3 pacientes únicamente incluidos en este subgrupo ($p = 0.002$ y RP 9.52 ± 0.67) (ver gráfica No 8).

El órgano mas frecuentemente afectado fue el respiratorio en 66 pacientes (88 %), el hematológico en 58 pacientes (77%), el cardiovascular con 50 pacientes (67%), el neurológico en 44 pacientes (59%), el hepático con 21 pacientes (28%) y el que se afectó con menor frecuencia fue el renal con 14 pacientes (19%) como se observa en la gráfica No 9.

La afección respiratoria se observó en 23 pacientes del grupo de casos (92%), y en 43 pacientes del grupo control (86%), no se consideró un factor pronóstico de mortalidad ($p = 0.45$). El índice $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ (kirby) se encontró como un factor pronóstico de mortalidad, estadísticamente significativo únicamente cuando su valor es menor a 100. En el grupo de

casos este valor se observó en 12 pacientes (48 %), mientras que en el grupo control únicamente en 10 pacientes (20 %) con un valor de $p = 0.014$ y $RP 3.69 \pm 0.99$. (Gráfica No 10)

La insuficiencia cardiovascular se presentó en 20 pacientes del grupo de casos (80%), mientras que en el grupo control se observó en 30 pacientes (60%), no se consideró factor pronóstico de mortalidad ($p = 0.083$ y $RP 2.66 \pm 1.15$). En el grupo de casos se observó un PAR mayor a 9 en 19 pacientes (76%), y únicamente en 22 pacientes del grupo control (44%). Se consideró coma factor pronóstico de mortalidad con un valor de $p = 0.011$ y $RP 4 \pm 0.81$ (Gráfica No 11)

El uso de aminos se documentó en 21 pacientes del grupo de casos(84%) y en 28 pacientes del grupo control (56%). Se consideró como factor pronóstico de mortalidad con un valor de $p = 0.021$ y $RP 4.12 \pm 0.81$ (Gráfica No 11). El status post-paro se observó en seis pacientes del grupo de casos (24%), mientras que en el grupo control únicamente se presentó en dos pacientes (4%), se consideró como un factor pronóstico de mortalidad con un valor de $p = 0.019$ y $RP 7.57 \pm 1.06$ (Gráfica No 11).

12 pacientes del grupo de casos ingresó con insuficiencia renal (48%), mientras que en el grupo control solamente dos pacientes la presentaron (4%), se consideró un factor de riesgo muy significativo ($p = 0.001$ y un $RP 22.15 \pm 0.49$) (Gráfica No 12). En el grupo de casos los niveles séricos de creatinina promedio fueron de 1.2 mg/dl , mientras que en el grupo control de 0.71 mg/dl. No se consideró un factor pronóstico de mortalidad ($p = 0.061$)

En 15 pacientes del grupo de casos se presentó insuficiencia hepática, comparado con seis pacientes del grupo control (12%). Considerándose como factor pronóstico de mortalidad con un valor de $p = 0.01$ y $RP 11 \pm 0.44$, como se muestra en la gráfica No 13. Los niveles séricos de bilirrubinas promedio en el grupo de casos fue de 2.69 mg/dl y en el grupo control de 0.9 mg/dl, sin presentar asociación con mortalidad ($p = 0.182$)

La insuficiencia hematológica se presentó en 23 pacientes del grupo de casos (92%), y en 35 pacientes del grupo control (70%), con una $p = 0.046$ y una $RP 4.92 \pm 0.91$. La cuenta de plaquetas menor a 20,000 x mm^3 se observó en 18 pacientes del grupo de casos (72%) y en 23 pacientes del grupo control (46%). Este factor incrementa significativamente el riesgo de mortalidad con un valor de $p = 0.036$ y $RP 3.01 \pm 0.92$ (Gráfica No 14)

La insuficiencia neurológica se observó en 20 pacientes del grupo de casos (80%), y en 24 pacientes del grupo control (48%), se consideró como un factor pronóstico de mortalidad ($p = 0.02$ y $RP 4.33 \pm 0.84$). La calificación de la escala de Glasgow en el grupo de casos fue de 11.9 ± 1.4 y en el grupo control fue de 13.3 ± 1.7 ($p = 0.158$).

63 pacientes de la población general ingresaron con datos de infección (84%); en 41 de estos pacientes no se logró el aislamiento del germen (65%), en 22 pacientes se logró el aislamiento del germen causal (35%):

en 14 de 22 pacientes (22%) se aislaron germen gram negativos, en 6 de 22 pacientes (10%) se aislaron gram positivos y en dos pacientes de 22 se aislaron levaduras (3%). No se consideró un factor de riesgo para mortalidad ($p = 0.275$) (ver gráfica No 15 y 16).

DISCUSIÓN:

La mortalidad general en pacientes oncológicos que ingresan a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) del Hospital Infantil de México, se ha estimado en los últimos años en 56.8%,⁷ resultados similares reportan Heney y colaboradores de la Universidad de St Jame's en donde cuentan con una mortalidad del 49 %, ¹⁷ así como Sivan en el Hospital Pediátrico de los Ángeles California quien reporta mortalidad del 51%;⁵ a diferencia de lo reportado por Van Veen del Hospital Sophia Róterdam, quien cuenta con el índice de mortalidad del 32 %, el más bajo en los últimos años.⁶

La mortalidad por choque séptico es nuestra unidad durante el periodo de estudio fue de 45.6 %, resultados similares reportados por Butt,⁵⁻⁶ sin embargo relativamente un índice menor al compararse con lo reportado por Van Veen en Róterdam, quien documenta un índice de mortalidad del 100 % en pacientes con choque séptico, asistidos a la ventilación y con apoyo inotrópico.⁶ Las diferencias en estos grupos son probablemente secundarias a la variabilidad del estado de gravedad.

El antecedente de ingreso previo a la UTIP tiene una mortalidad general del 57% en nuestro estudio, y se puede considerar como un factor de riesgo para mortalidad, asociación que no ha sido reportada en la literatura; en un futuro será conveniente saber si el tiempo transcurrido entre el ingreso previo y el actual tiene mayor relación como factor pronóstico.

La neutropenia cuenta con una mortalidad general del 43%, resultados similares obtenidos por Van Veen y colaboradores, quienes reportaron una mortalidad del 47%.⁶ La mortalidad en los pacientes con una cuenta de neutrófilos menor de $1,000 \times \text{mm}^3$ fue del 43% en comparación con la mortalidad de los pacientes con una cuenta mayor, en donde la mortalidad fue del 18 %; A este respecto Sivan en el Hospital Pediátrico de los Ángeles reporta una mortalidad del 91% en aquellos pacientes con cuenta menor de $1,000 \times \text{mm}^3$ y una mortalidad del 61% en aquellos pacientes con neutrófilos superiores a $1,000 \times \text{mm}^3$.⁵ Esta diferencia puede ser secundaria al tamaño de muestra utilizado por Sivan. Por otro lado, al asociar el grado de neutropenia con mortalidad en los diferentes grupos no existió diferencia significativa, al igual que lo reportado por Sivan y Van Veen;⁵⁻⁶ a diferencia de este último autor, quien refiere que la persistencia de la neutropenia después de los siete días incrementa el riesgo de muerte, en nuestro estudio se encontró significancia posterior al quinto día, con una mortalidad del 50%.

La Coagulación Intravascular Diseminada en forma aislada no ha sido referida como un factor pronóstico; sin embargo en nuestro estudio cuenta con una mortalidad del 72 %; en el grupo de casos se observa una asociación con CID en el 52%, en comparación con la del grupo control, en donde solo se observa en el 10% (p 0.01).

En relación al SDOM, en nuestro estudio se presenta una mortalidad general del 33.3 %, sin embargo al correlacionar la mortalidad con el

número de órganos afectados esta se puede incrementar hasta el 100%; en forma similar a lo que reporta Sivan en el Hospital Pediátrico de los Ángeles California.⁵ Es importante recalcar que la mortalidad al comparar los diferentes grupos de nuestro estudio es significativa a partir de la disfunción de tres órganos.

La disfunción respiratoria se observó en el 88% pacientes, con una mortalidad general del 35%, comparada con otros estudios en donde la mortalidad fue hasta del 75%⁵, probablemente debido a que la asistencia ventilatoria en nuestro grupo se da en forma temprana, o bien a que la escala de gravedad sea menor. Al asociar la insuficiencia respiratoria (IR) con mortalidad en nuestro estudio, se tiene que el grupo de casos presenta IR en el 92% comparada con el 86 % de los controles, lo cual no tiene significancia ; contrario a lo reportado por Van Veen en donde la incidencia de IR en casos y controles es de 94% contra 36% respectivamente.⁵ El índice PaO_2/FiO_2 menor de 100 tiene por si solo una mortalidad general del 55 %, resultados similares son encontrados por Marshall.³⁰

En la insuficiencia cardiovascular se presenta una mortalidad general del 40%; Van Veen y Sivan reportan una mortalidad del 59 % y 47 % respectivamente en este grupo de pacientes; El apoyo con aminas en el grupo de pacientes que falleció fue necesario en el 84%, a diferencia del grupo control que solo fue empleado en el 56% de los pacientes; a este respecto, en un estudio realizado por Keengwe y colaboradores del Hospital Pediátrico de Manchester se encontró una mortalidad del 100%

en los pacientes que requerían tres y más aminas;³³ en el caso de nuestro estudio no fue posible recolectar esta información. Por otro lado los pacientes que ingresan a la UTIP en status postparo, 4% del grupo control y 24% en los casos, cuentan con una mortalidad del 75 %, resultados similares fueron reportados por Keengwe.³³

La insuficiencia renal en forma aislada tiene una mortalidad del 86 % independientemente del gasto urinario; a diferencia de lo reportado por Sivan en donde se refiere una mortalidad 94 % en los pacientes con insuficiencia renal oligúrica.⁵

Sivan y colaboradores reportan una mortalidad general del 35 % en pacientes con falla hematológica,⁵⁻⁶ sin que exista relación con el recuento plaquetario; en nuestro estudio la mortalidad global es similar (40 %), sin embargo la cuenta de plaquetas por debajo de 20,000 x mm³, incrementa el índice de mortalidad hasta el 44 %.

Por otro lado los pacientes con insuficiencia hepática cuentan con una mortalidad del 72 % , sin que los niveles séricos de bilirrubinas contribuyan al incremento de la mortalidad Marshall y colaboradores reportan una mortalidad en este grupo de hasta el 75 %.³⁰

La insuficiencia neurológica en nuestro estudio se puede catalogar en el 95 % de los casos como secundaria a los cambios hemodinámicos y el 5 % restante a alteración neurológica primaria; con una mortalidad del 45 % en ambos grupos. Van Veen reporta una mortalidad en este grupo del 27

%; esto se puede explicar ya que en este grupo de estudio solo el 2 % de los pacientes requirieron apoyo inotrópico y ninguno fue asociado con choque séptico.⁶

Haney y colaboradores consideraron un factor de mortalidad en contar con cultivos negativos,¹⁷ en nuestro estudio no se documentó esta relación ($p=0.124$)

CONCLUSIONES:

- La insuficiencia renal, hepática la presencia de CID son los factores de riesgo que mayor relación guardan con la mortalidad.
 - Insuficiencia renal al momento del ingreso se puede considerar como un factor de riesgo importante, ya que incrementa la mortalidad 22.15 veces.
 - El riesgo de muerte en los pacientes con insuficiencia hepática es de 11 veces más que aquellos pacientes sin este antecedente al momento del ingreso a la UTIP.
 - Los pacientes que cursan con el diagnóstico de CID al ingresar a la UTIP tienen 7.95 veces más riesgo de mortalidad.

- El antecedente de ingreso previo a la UTIP incrementa el riesgo de muerte en forma significativa.

- La neutropenia incrementa el riesgo de muerte 3.4 veces, sin importar el grado de la misma.

- Los pacientes que cursan con neutropenia por más de cinco días, tienen un riesgo de muerte 4.1 veces mayor que los pacientes sin neutropenia.

- En relación al Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple:
 - El órgano más afectado fue el respiratorio, sin que este implique un riesgo significativo de muerte.
 - A partir de la disfunción de tres órganos se incrementa el riesgo de muerte (8.81 a 18.8 veces)

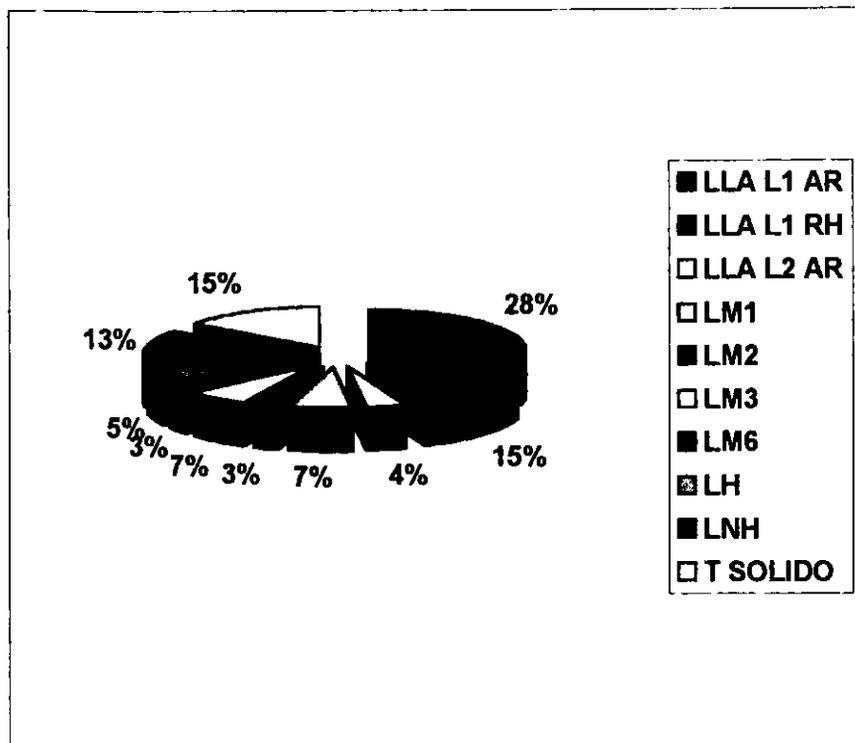
- El índice de Kirby puede ser utilizado como un factor de riesgo, valores menores de 100 incrementan el riesgo de mortalidad 3.69 veces.

- El índice de PAR utilizado en la escala de Marshall para Disfunción Orgánica Múltiple incrementa el riesgo de mortalidad 4 veces, cuando tiene una puntuación mayor de 9. El uso de aminas y el antecedente de status posparo, pueden considerarse como factores de riesgo para mortalidad. Incrementando esta en 4.12 y 7.57 veces respectivamente.

- Insuficiencia hematológica, así como la cuenta de plaquetas inferior a $20,000 \times \text{mm}^3$, pueden ser considerados factores de riesgo para mortalidad al ingreso a la UTIP.

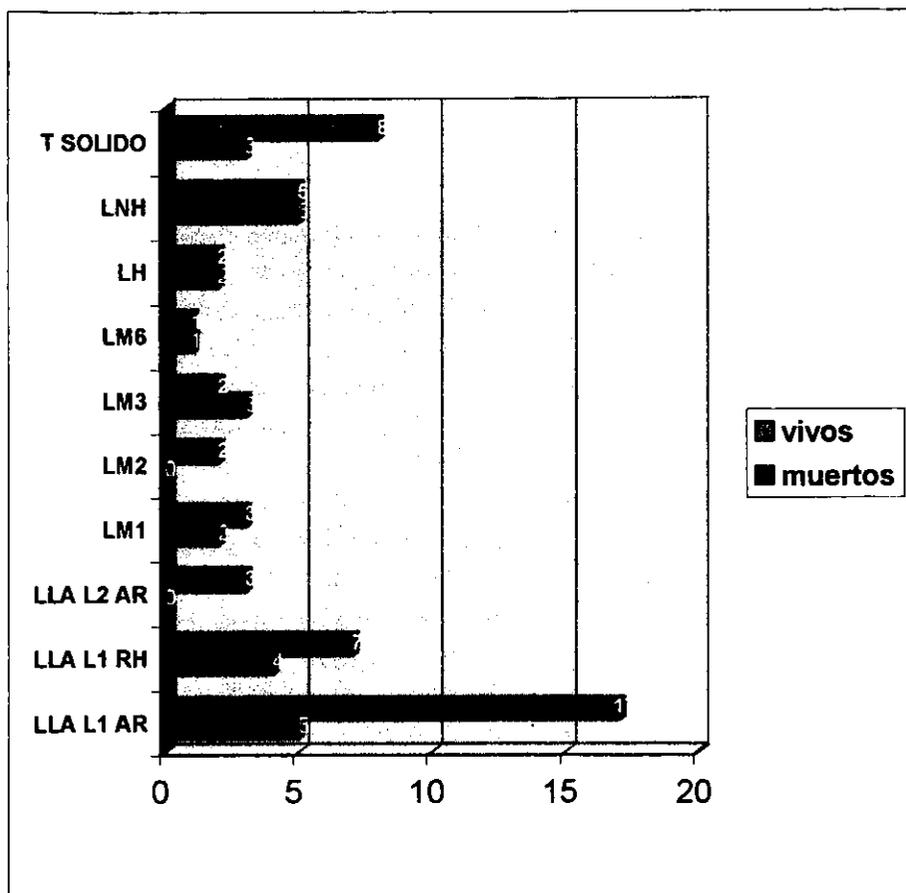
DIAGNÓSTICO ONCOLÓGICO AL INGRESO A LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA

GRAFICA No 1



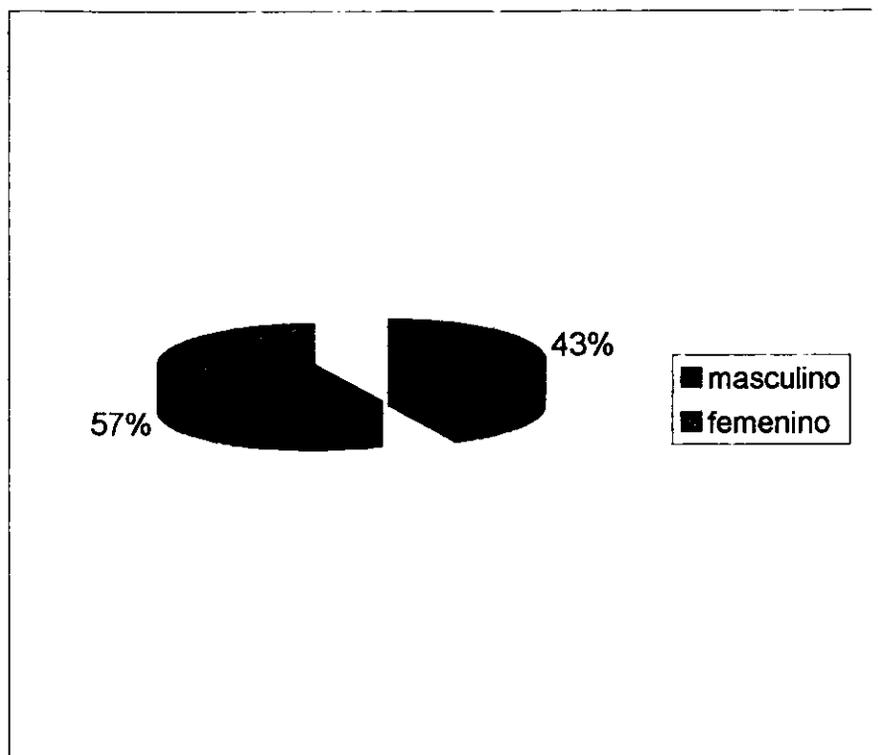
NOTA: LLA L1 AR: Leucemia Linfoblástica Aguda L1 alto riesgo, LLA L1 RH: Leucemia Linfoblástica Aguda L1 de riesgo habitual, LLA L2 AR: Leucemia Linfoblástica Aguda L2 alto riesgo, LM1: Leucemia Aguda no Linfoblástica M1, LM2: Leucemia Aguda no Linfoblástica M2, LM3: Leucemia Aguda no Linfoblástica M3, LM6: Leucemia Aguda no Linfoblástica M6, LH: Linfoma de Hodgkin, LNH: Linfoma no Hodgkin, T SOLIDO: Tumores solidos.

RELACIÓN DE MORTALIDAD CON DIAGNOSTICO
ONCOLÓGICO
GRAFICA No 2



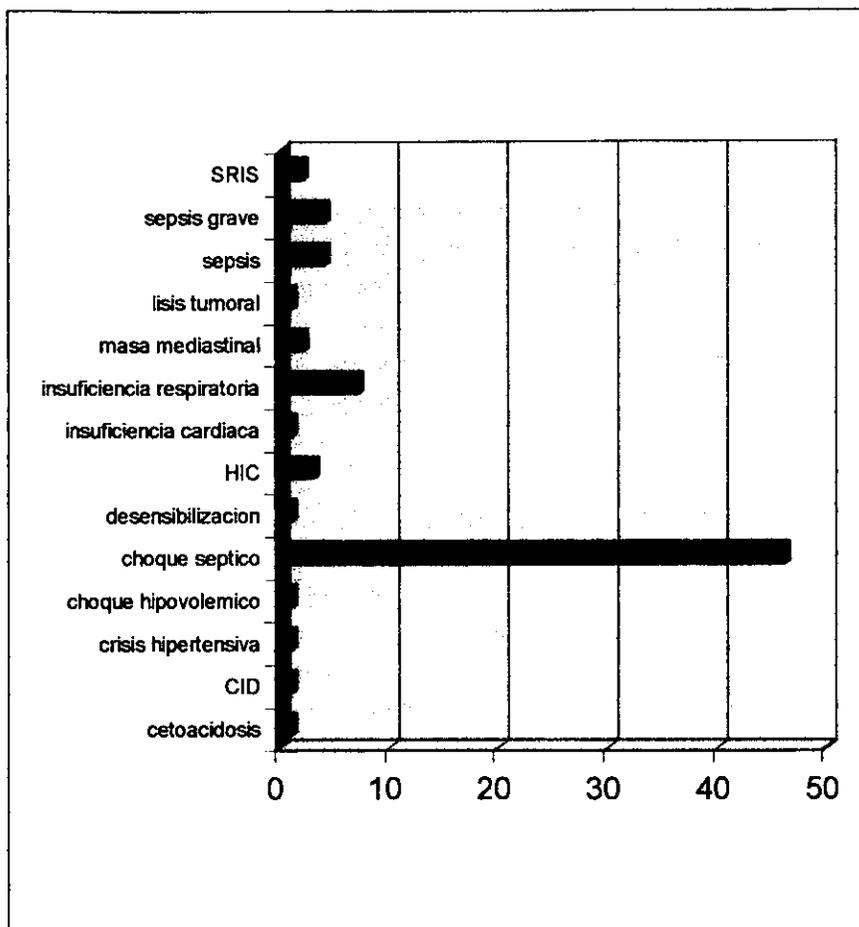
NOTA: No existe significancia entre grupos por tipo de diagnostico (p 0.624)

**DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES ONCOLÓGICOS
POR SEXO
GRAFICA No 3**



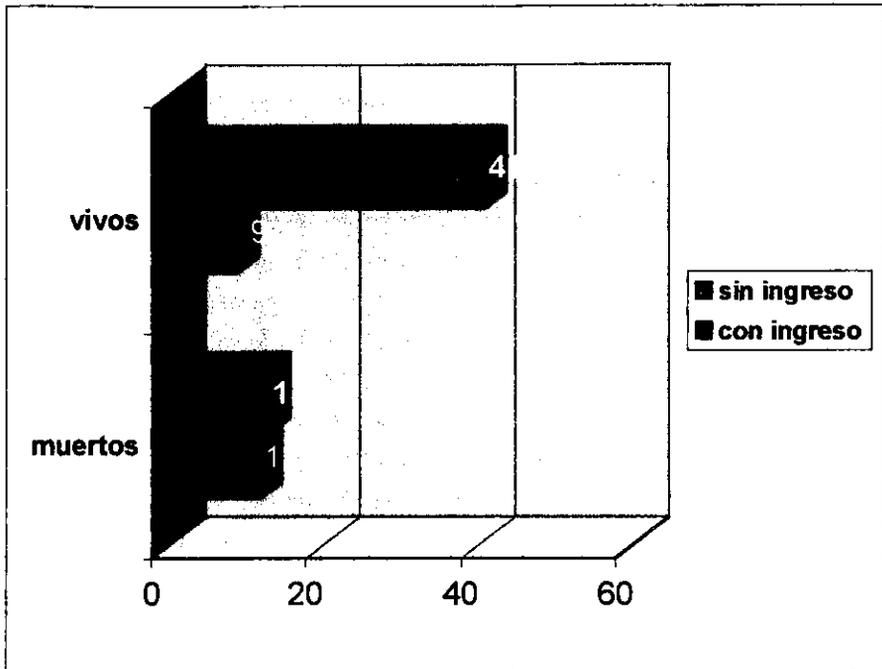
NOTA: La distribución en los casos y controles no tiene significancia estadística, y la relación de pacientes masculinos y femeninos es de 1:1.3. Cuenta con un valor de p 0.021

MOTIVO DE INGRESO A LA UTIP
GRAFICA No 4



NOTA: SRIS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica, HIC: Hemorragia Intracraneal, CID: Coagulación Intravascular Diseminada. (p 0.624)

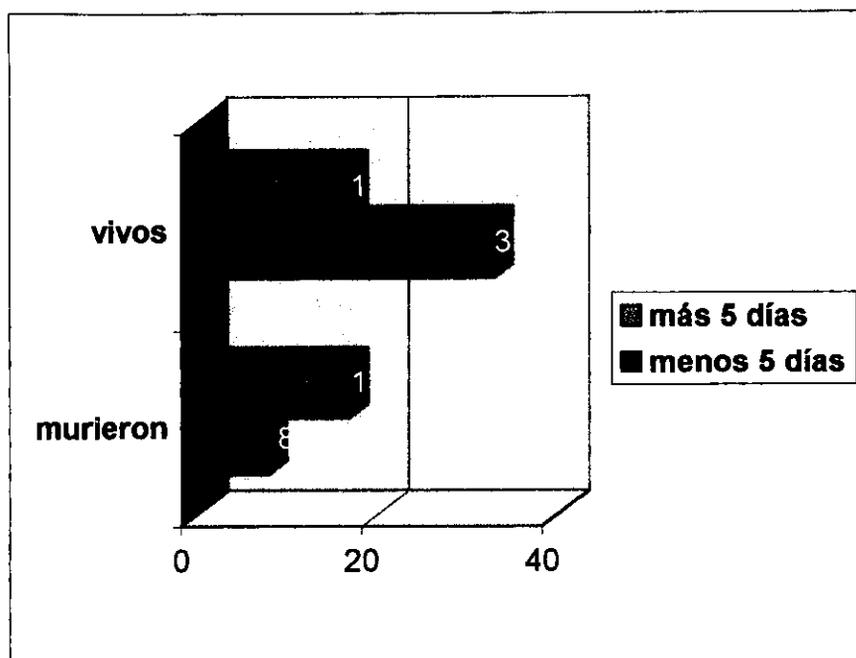
RELACION DE PACIENTES CON INGRESO PREVIO CON MUERTE
GRAFICA No 5



NOTA: Los pacientes con antecedente de ingreso previo cuentan con una mortalidad del 57%, contra una mortalidad esperada del 20% en los pacientes sin el antecedente ($p < 0.008$).

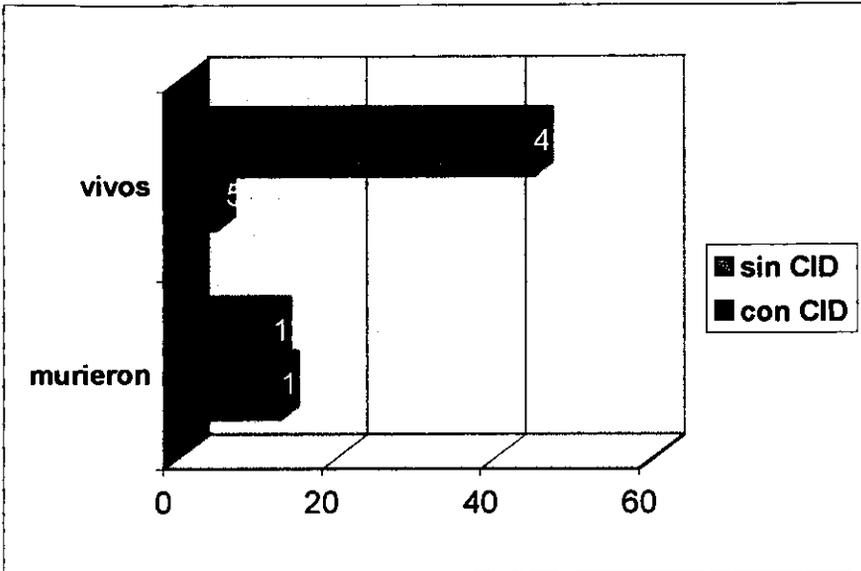
RELACIÓN DE LA DURACIÓN DE NEUTROPENIA CON MUERTE

GRAFICA No 6



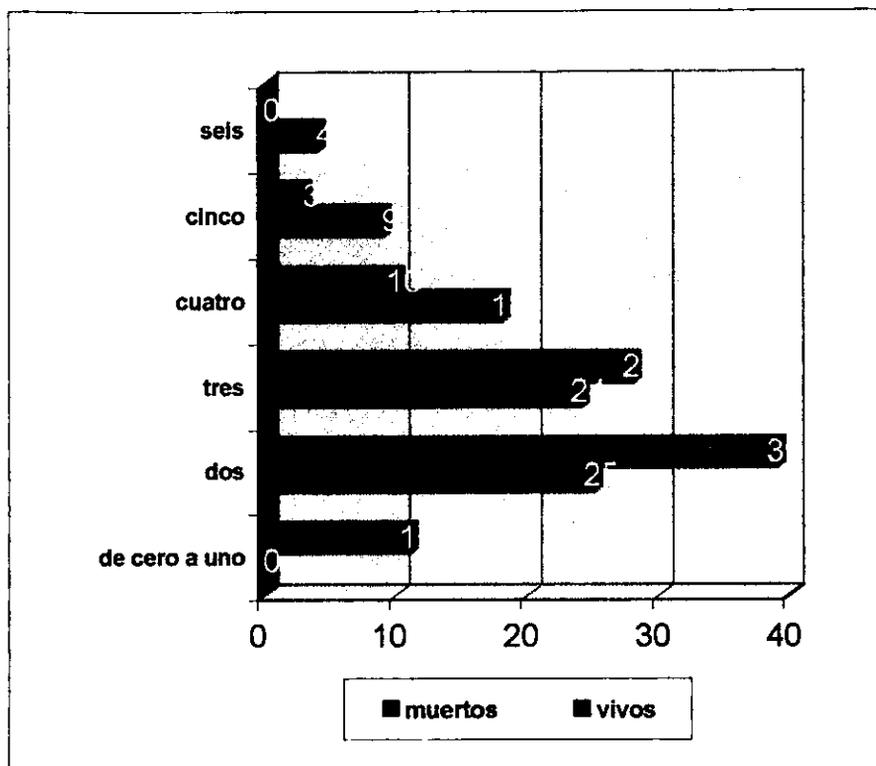
NOTA: Los pacientes con mas de 5 días de neutropenia cuentan con una mortalidad esperada del 50% contra una mortalidad esperada del 20% de los pacientes con menos de cinco días (p 0.007)

**RELACIÓN DE COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA
CON MUERTE
GRAFICA No 7**



NOTA: Los pacientes con Coagulación Intravascular Diseminada (CID) cuentan con una mortalidad general del 72%, con un valor de $p < 0.001$

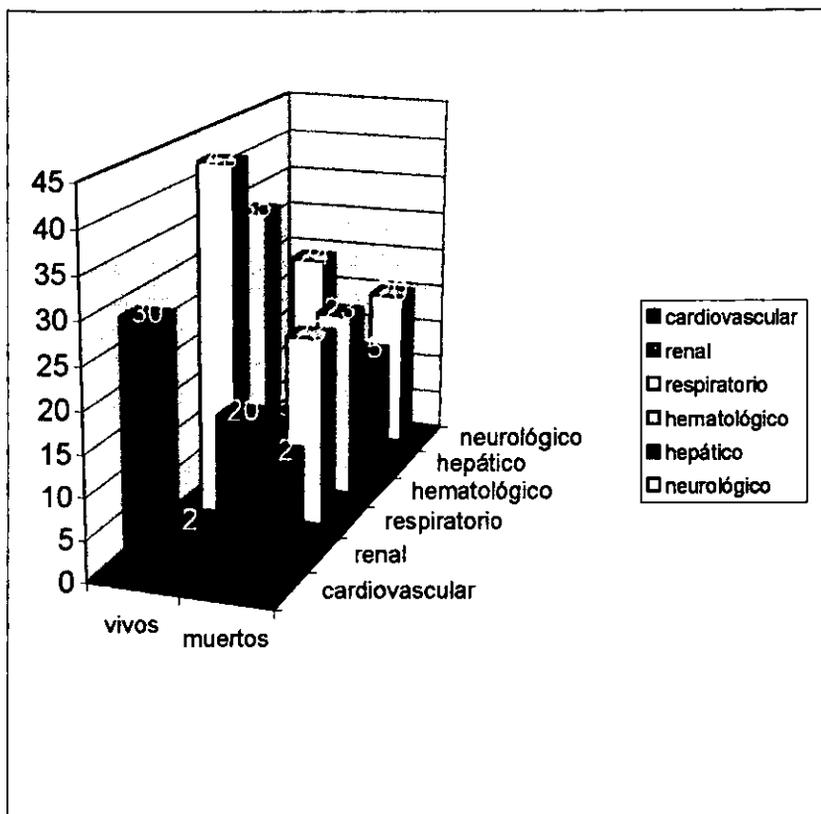
RELACIÓN ENTRE NUMERO DE ÓRGANOS CON DISFUNCIÓN
Y MUERTE
GRAFICA No 8



NOTA: Existen diferencias significativas cuando se encuentra disfunción de tres órganos y mas, con un valor de p 0.006 para tres órganos, p 0.001 para cuatro órganos, p 0.001 para cinco órganos y un valor de p 0.002 para seis órganos.

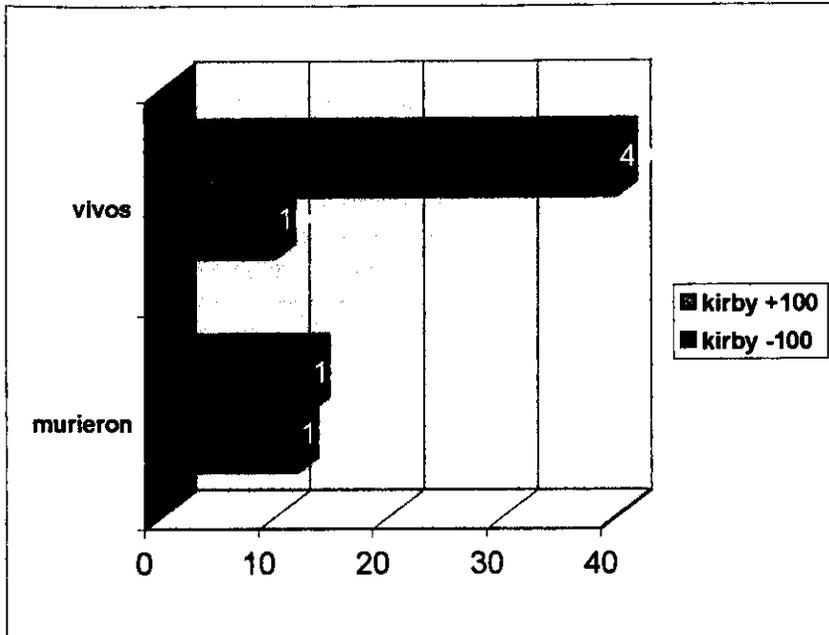
FRECUENCIA DE ÓRGANOS AFECTADOS AL INGRESO A LA UTIP

GRAFICA No 9



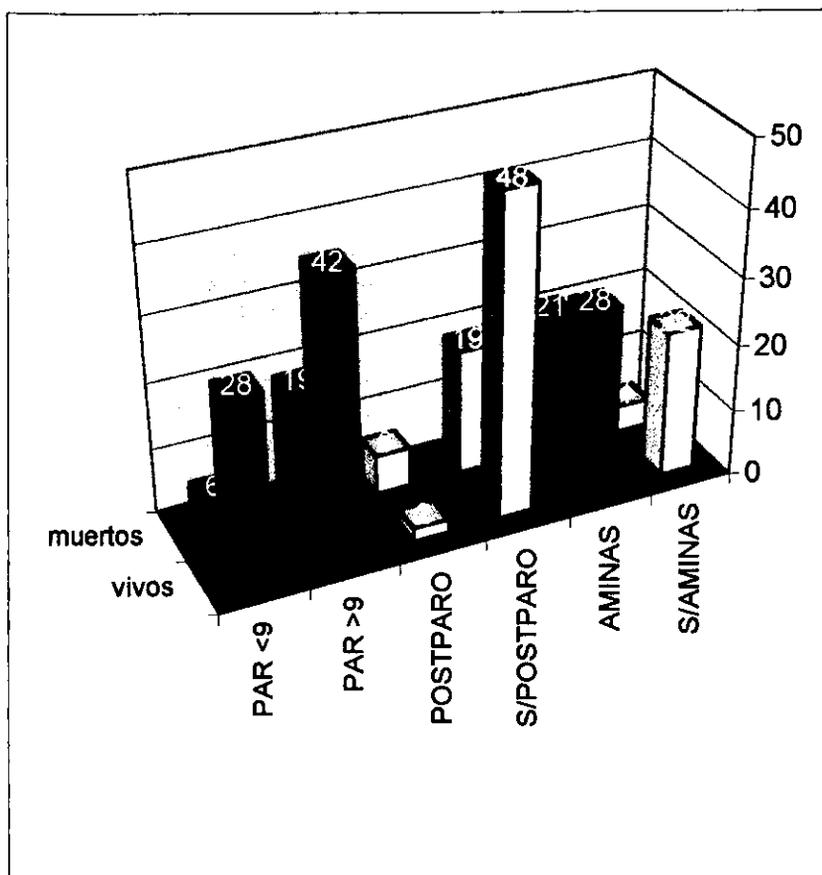
NOTA: Existe diferencia significativa entre los dos grupos en disfunción renal y hepática con un valor de $p < 0.015$.

RELACIÓN DEL ÍNDICE P_{aO_2} / F_{iO_2} (KIRBY) CON MUERTE
GRAFIA No 10



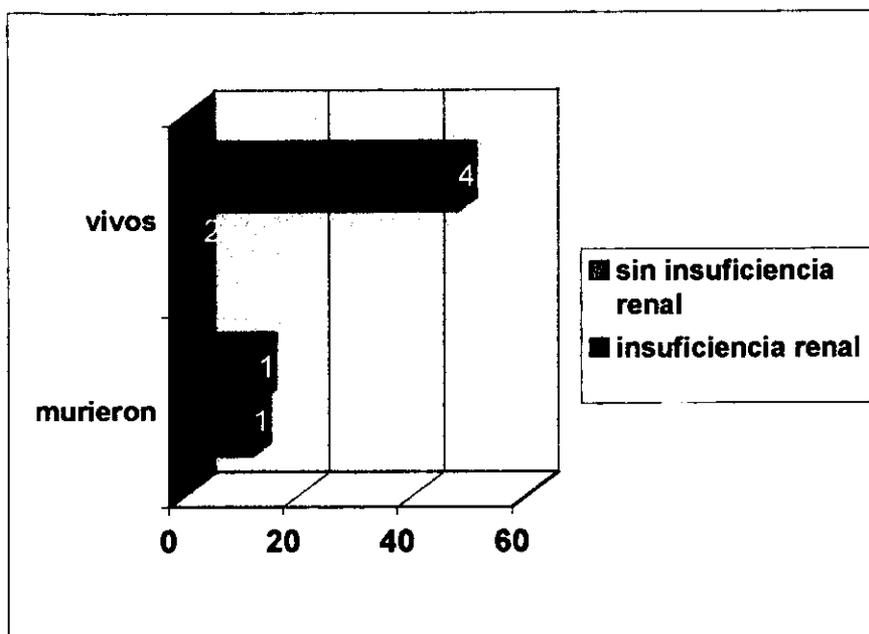
NOTA: Como se observa en la grafica la mortalidad con índice de kirby menor de 100 es del 54.5%, con un valor de p 0.014.

RELACIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDIOVASCULAR CON
MORTALIDAD
GRAFICA No 11



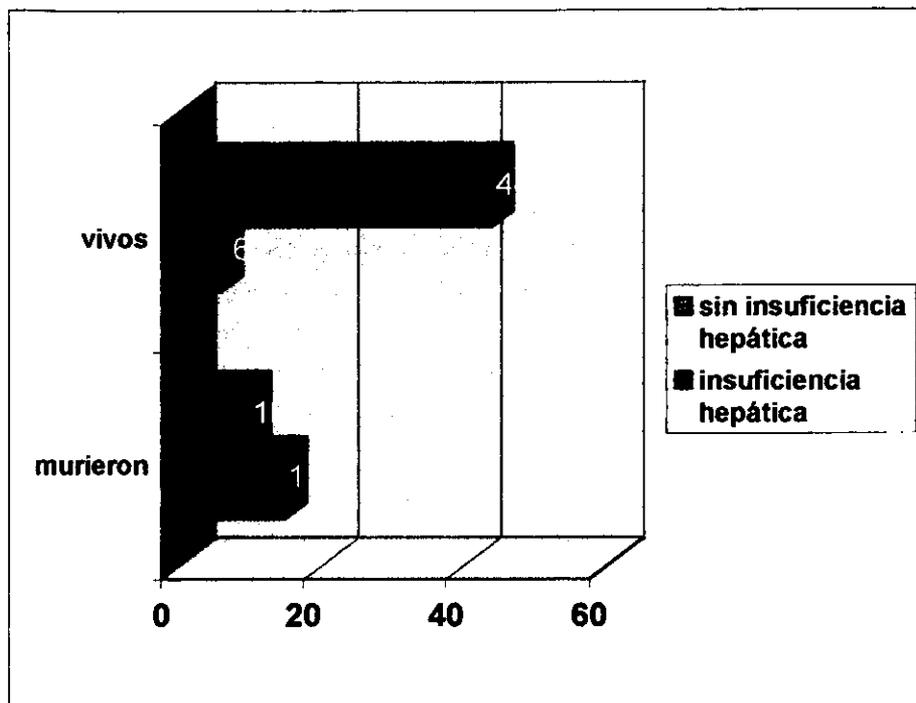
NOTA:

RELACIÓN DE LA INSUFICIENCIA RENAL CON MORTALIDAD
GRAFICA No 12



NOTA: La mortalidad general fue del 86% con un valor de p 0.001.

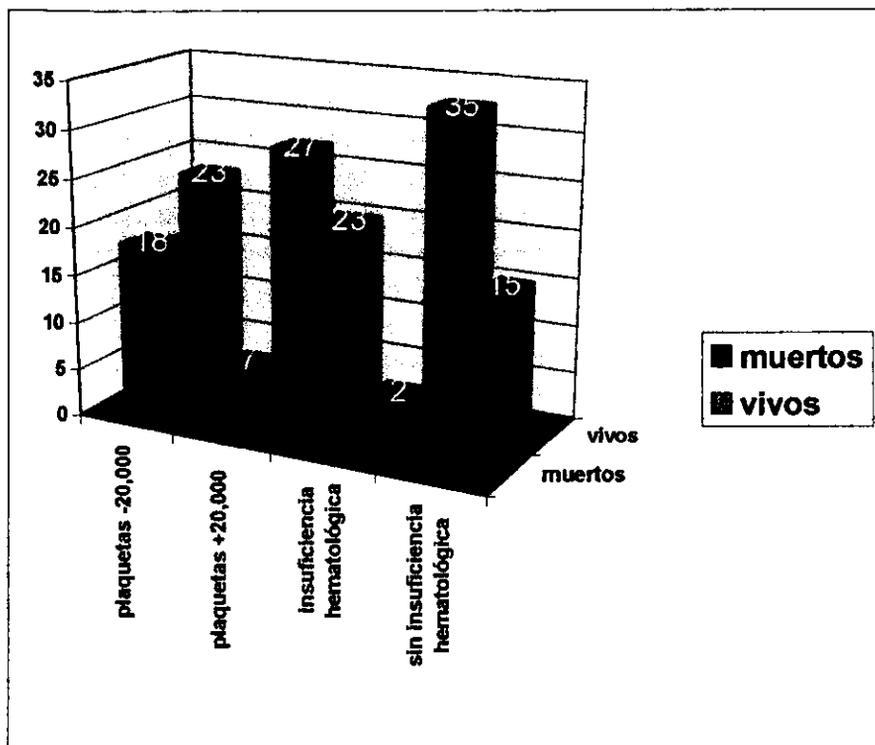
RELACIÓN DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA CON MORTALIDAD
GRAFICA No 13



NOTA: La mortalidad general 71.4%, con un valor de p 0.001.

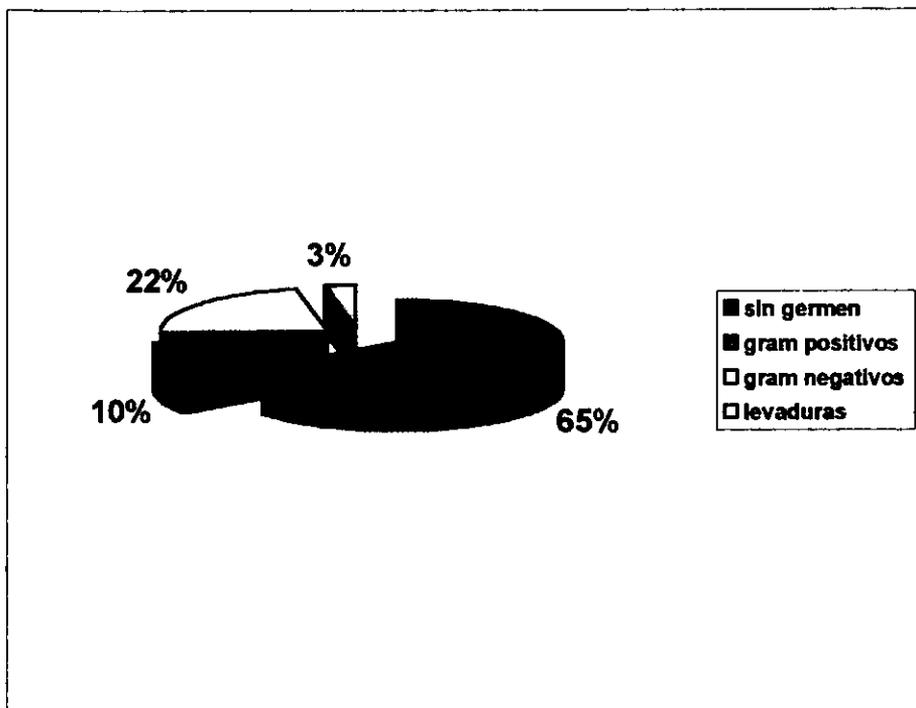
RELACIÓN DE INSUFICIENCIA HEMATOLÓGICA Y MORTALIDAD

GRAFICA No 14



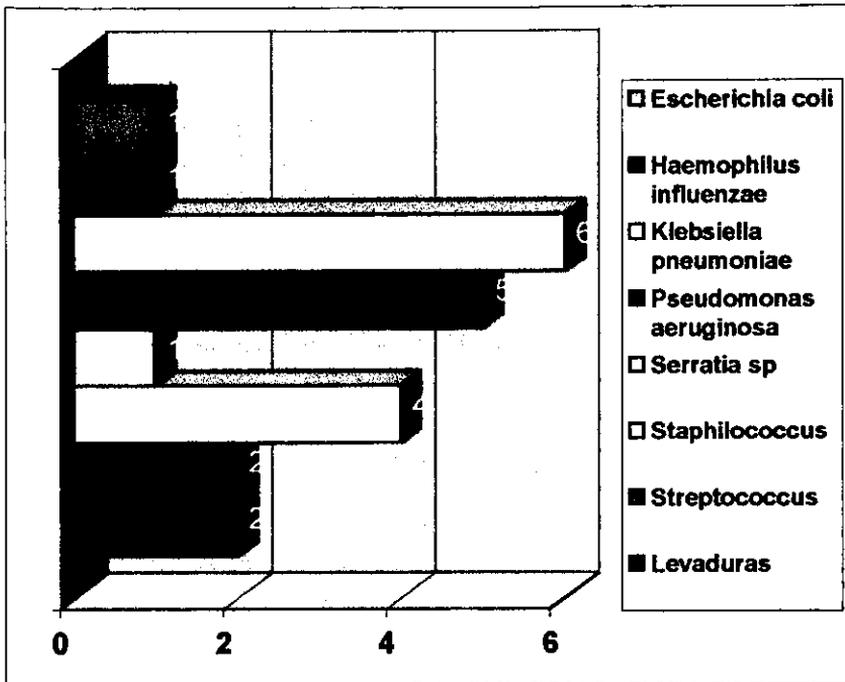
NOTA: La mortalidad por insuficiencia hematológica fue del 40% con un valor de p 0.046; En los pacientes con cuenta plaquetas menor de $20,000 \times \text{mm}^3$ la mortalidad fue del 72% (p 0.036)

**AISLAMIENTO DE GERMENES EN PACIENTES DE LA UTIP CON
PADECIMIENTO ONCOLÓGICO
GRAFICA No 15**



ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

TIPO DE GERMEN AISLADO EN
PACIENTES ONCOLÓGICOS DE LA UTIP
GRAFICA No 16



BIBLIOGRAFÍA:

1. Informe proporcionado por el Departamento de Estadística y Archivo clínico de el Hospital Infantil de México "Federico Gómez". Correspondiente al año de 1999.
2. Goeckler Ries L A , Hankey B F, Miller B A. Cancer Statistic Review 1973-1988; 16
3. Pollack M M , Ruttimann U E, Geston P R. Pediatric risk of mortality (PRIMS) score. Crit Care Med 1998; 16: 1110-1116.
4. Studnicki J, Scapira D, Straumfjord J, Clark R, Marshburn J, et all. A nationale profile of the use of intensive care by medicare patients with cancer. Cancer 1993;71:3299-3305.
5. Sivan Y, Schwartz P H, Schonfeld T, Cohen I J, Newth C J L. Outcome of oncology in the pediatric intensive care unit. Intensive Care Med 1991;17:11-15.
6. Van Veen A, Karstens A, Van de Hoek A, et all. The prognosis of oncologic patients in the pediatric intensive care unit. Intensive Care Med 1996; 22:237-241.
7. Olivar-López VB, y Cols. Reporte del estudio epidemiológico de pacientes oncológicos realizado de 1992 a 1996 proporcionado

por el servicio de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

8. Meister L, Meadows A. Late effects of childhood cancer therapy. *Curr Prob Pediatr* 1993;23:102-131.
9. Lipshultz S, Colan S, Gelber R, Pérez A et al. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991;324:808-815.
10. Green D. Effects of treatment for childhood cancer on vital organ systems. *Cancer* 1993;71(supp):3299-3305.
11. Parker D, Bate C, Craft A, et al. Liver damage in children with acute leukemia, and non-Hodgkin's lymphoma on oral maintenance chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1980;4:121-127.
12. Topley J, Benson J, Squier M, et al. Hepatotoxicity in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1979;7:393-399.
13. Fajardo L, Colby T. Patogénesis of veno-occlusive liver disease in children with leukemia in long term remission. *Cancer* 1983;52:1008-1087.

14. Locasciulli A, Vegani G, Uderzo G, et al. Chronic liver disease in children with leukemia in long term remission. *Cancer* 1983;52:1008-1087.
15. Kilham H, Stevens M. Outcome of children with hematologic malignancy who are admitted to a intensive care unit. *Crit Care Med* 1988; 16:761-764.
16. Bash R, Katz J, Cash G. Safety and cost effectiveness of early hospital discharge of risk children with cancer admitted for fever and neutropenia. *Cancer* 1994;74:189-196.
17. Heney D, Lewis I J, Lockwood L, Cohen A T. The intensive care unit in pediatric oncology. *Arch Dis Child* 1992; 67: 294-298.
18. Rubin M, Hathorn J, Pizzo P. Controversies in the management of febrile neutropenic cancer patients. *Cancer Invest* 1988;6:167:187.
19. Pizzo P, Rubin M, Freifels A, Walsh T. The child with cancer and infection. I. Empiric therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies. *J Pediatr* 1991;119:679-694.

20. Pizzo P, Rubin M, Freifels A, Walsh T. The child with cancer and infection II. Nonbacterial infections. *J Pediatr* 1991;119:845-855.
21. Lee J, Pizzo P. Management of the cancer patient with fever and prolonged neutropenia. *Hematol/Oncol Clin N Am* 1993;7:937-954.
22. Burk C, Restaino Y, Kaplan B et al. Ifosfamide induced renal tubular dysfunction and rickets in children with Wilms' tumor. *J Pediatr* 1990;117:331-335.
23. Yeh T S, Pollack M M, et al. Validation of a Physiologic Stability Index Use in Critically III Infants and Children. *Pediatric Research* 1984;18(5):445-51.
24. Yeh T S, Pollack M M, et al. Assessment of pediatric intensive care - application of the Therapeutic Intervention Scoring System. *Crit Care Med* 1982;10(8):497-500.
25. Zimmerman J E, Knaus W A, et al. Severity Stratification and Outcome Prediction for Multisystem Organ Failure and Dysfunction. *World J Surg* 1996;20:401-405.

26. Pollack M M, Patel K M, et all. PRIMS III: An updated Pediatric Risk of Mortality score. *Crit Care Med* 1996;24:743-752.
27. Aquino V, Tkaczewski I, Buchanan R. Early Discharge of Low-Risk Febrile Neutropenic Children and Adolescents with Cancer. *Clin Infec Dis* 1997;25:74-8.
28. Carr J M, Mckinney M, Mc Donagh J. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Am J Clin Pathol* 1989;91:280.
29. Olvera H C, Castro S A. CID En: Olvera H C (ed) *Temas selectos de Terapia Intensiva Pediátrica*. México; Mendez Oteo, 1987:149.
30. Marshall J C, Cook D J, Christou N V, et all. Multiple Organ Dysfunction Score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23(10):1638-1652.
31. Ronco C, Buchardi H. Management of acute renal failure in critical ill patient. En Pinsky M, Abhainaup JF (eds). *Pathophysiologic foundation of critical care*. Baltimor Williams and Wilkins, 1993: 643.
32. Lee W M. Acute hepatic failure. *M Engl J Med* 1993;329:1862.

33. Keengwe NI, Stansfield F, Eden BO, Nelhans D, Dearlove O.
Paediatric oncology and intensive care treatments: changing
trends. Arch Dis Child 1999;80:553-555.